

TESIS DE LA UNIVERSIDAD
DE ZARAGOZA

2011

2

Javier Sami Hamam Alcober

Aplicación de un protocolo de uso
racional de hemoderivados en
pacientes ancianos intervenidos de
fractura de cadera

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Herrera Rodríguez, Antonio
Cuenca Espiérrez, Jorge
García Erce, José Antonio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

Tesis Doctoral

APLICACIÓN DE UN PROTOCOLO DE USO RACIONAL DE
HEMODERIVADOS EN PACIENTES ANCIANOS
INTERVENIDOS DE FRACTURA DE CADERA

Autor

Javier Sami Hamam Alcober

Director/es

Herrera Rodríguez, Antonio
Cuenca Espiérrez, Jorge
García Erce, José Antonio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2011

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia

**APLICACIÓN DE UN PROTOCOLO DE USO RACIONAL
DE HEMODERIVADOS EN PACIENTES ANCIANOS
INTERVENIDOS DE FRACTURA DE CADERA**

Tesis doctoral

Javier Sami Hamam Alcober

Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica

Hospital Universitario Miguel Server

A *“la hijica”*

Agradecimientos

Al Profesor Antonio Herrera. Por su orientación y estímulo, imprescindibles para hacer posible la realización de este trabajo.

Al Doctor Jorge Cuenca, por su energía inagotable y su optimismo en los momentos difíciles.

Al Doctor José Antonio García Erce. Por aportar el otro punto de vista y su exigencia, por pedir siempre “un poco más”.

Al Doctor Manuel Gómez Barrera por facilitar el complicado trabajo estadístico de tal forma que hasta yo mismo pudiera entenderlo.

A la Unidad de Traumatología del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Por permitir y apoyar el estudio realizado con pacientes ingresados a su cargo.

A todos los integrantes del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Por seguir permitiéndome aprender de ellos día a día.

Al personal de planta y de quirófano. Por su colaboración imprescindible en la recolección de datos.

A Teresa y al personal del Servicio de Archivos y Documentación. Por facilitar la revisión de tantas y tantas historias clínicas.

A mis padres, porque, obviamente, sin ellos jamás habría llegado hasta aquí.

DON ANTONIO HERRERA RODRÍGUEZ, Doctor en Medicina y Cirugía y Catedrático de Traumatología y Ortopedia de la Universidad de Zaragoza y Jefe de Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario “Miguel Servet”.

INFORMA:

Que D. Javier Sami Hamam Alcober, ha realizado el presente trabajo de investigación titulado “APLICACIÓN DE UN PROTOCOLO DE USO RACIONAL DE HEMODERIVADOS EN PACIENTES ANCIANOS INTERVENIDOS DE FRACTURA DE CADERA”, bajo mi dirección.

Que el presente trabajo cumple los criterios de originalidad, que la hipótesis de trabajo, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones son correctas, y que la bibliografía revisada se considera suficiente.

Por tanto el presente trabajo de Investigación es conforme y adecuado para ser presentado y optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Lo que firmo en Zaragoza a uno de Septiembre de dos mil diez.

Fdo.: Prof. D. Antonio Herrera Rodríguez

DON JORGE CUENCA ESPIERREZ, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza.

INFORMA:

Que D. Javier Sami Hamam Alcober, ha realizado el presente trabajo de investigación titulado “APLICACIÓN DE UN PROTOCOLO DE USO RACIONAL DE HEMODERIVADOS EN PACIENTES ANCIANOS INTERVENIDOS DE FRACTURA DE CADERA”, bajo mi dirección.

Que el presente trabajo cumple los criterios de originalidad, que la hipótesis de trabajo, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones son correctas, y que la bibliografía revisada se considera suficiente.

Por tanto el presente trabajo de Investigación es conforme y adecuado para ser presentado y optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Lo que firmo en Zaragoza a uno de Septiembre de dos mil diez.

Fdo.: Jorge Cuenca Espiérrez

DON JOSE ANTONIO GARCIA ERCE, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza.

INFORMA:

Que D. Javier Sami Hamam Alcober, ha realizado el presente trabajo de investigación titulado “APLICACIÓN DE UN PROTOCOLO DE USO RACIONAL DE HEMODERIVADOS EN PACIENTES ANCIANOS INTERVENIDOS DE FRACTURA DE CADERA”, bajo mi dirección.

Que el presente trabajo cumple los criterios de originalidad, que la hipótesis de trabajo, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones son correctas, y que la bibliografía revisada se considera suficiente.

Por tanto el presente trabajo de Investigación es conforme y adecuado para ser presentado y optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Lo que firmo en Zaragoza a uno de Septiembre de dos mil diez.

Fdo.: José Antonio García Erce

INDICE

I. INTRODUCCION	11
1. La fractura de cadera, un problema de salud pública.....	13
2. El problema de la anemia en las fracturas de cadera.....	17
3. Tratamiento de la anemia.....	24
4. Justificación del estudio.....	37
5. Hipótesis de trabajo.....	39
6. Objetivos del estudio.....	40
II. MATERIAL Y METODOS	41
1. Selección de pacientes.....	43
2. Tipo de estudio.....	45
3. Variables analizadas.....	46
4. Fuentes de información.....	50
III. RESULTADOS	51
1. Estudio descriptivo global de los pacientes.....	53
2. Estudio de la transfusión sanguínea.....	64
3. Estudio de los valores analíticos.....	68
4. Estudio de las complicaciones y efectos secundarios.....	97
5. Estudio del ajuste real a protocolo.....	103
IV. DISCUSION	105
1. Tipo de estudio y sus posibles limitaciones y ventajas.....	107
2. Análisis de las características de los pacientes estudiados.....	109
3. Revisión de la aplicación de la transfusión sanguínea.....	116
4. Resultado de los valores analíticos tras la aplicación del protocolo.....	118
5. Estudio de las complicaciones aparecidas.....	121
6. Ajuste real al protocolo.....	127
V. CONCLUSIONES	135
VI. BIBLIOGRAFIA	139
ANEXO I.....	153
ANEXO II.....	157

ANEXO III.....159

I. INTRODUCCION

- 1. La fractura de cadera, un problema de salud pública**
- 2. El problema de la anemia en las fracturas de cadera**
- 3. Tratamiento de la anemia**
- 4. Justificación del estudio**
- 5. Hipótesis de trabajo**
- 6. Objetivos del estudio**

I.1. LA FRACTURA DE CADERA, UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

Definición y epidemiología

La fractura de cadera se define como una fractura del fémur, que afecta al tercio proximal de dicho hueso, entre la cabeza femoral y cinco centímetros de la parte distal del trocánter menor. (1) Se dividen en tres categorías según el área anatómica en la que ocurran:

Las fracturas del “ *cuello femoral*” o “ *subcapitales*” están localizadas en el área distal de la cabeza femoral pero de forma proximal al trocánter mayor y menor y son consideradas como fracturas intracapsulares, porque se localizan en la cápsula de la articulación de la cadera.

Las fracturas “ *trocantéreas*” ocurren en una zona bien vascularizada, entre el trocánter mayor y menor, son extracapsulares y no interfieren con el aporte de sangre a la cabeza femoral (2,3.) Se diferencian en dos tipos: aquellas fracturas cuyo trazo transcurre entre ambos trocánteres, llamadas intertrocantéreas, y aquellas en las que el trazo de fractura está próximo a esta línea, denominadas pertrocantéreas.

Las fracturas “ *subtrocantéreas*” son aquellas que ocurren justo bajo el trocánter menor. Suponen únicamente el 5% de las fracturas de cadera. (2)

La prolongación de la supervivencia, así como la mejora en la calidad de vida y en el grado de independencia, del creciente colectivo de personas de edad avanzada, ha favorecido el incremento de la incidencia de la osteoporosis que se está convirtiendo en una epidemia creciente en los países desarrollados. Con la edad la masa ósea decrece incrementando el riesgo de fracturas osteoporóticas, especialmente en las mujeres en el período post-menopáusicas. Las fracturas del tercio proximal de fémur o *fracturas de cadera*, que son la consecuencia más grave de la osteoporosis, se están incrementando entre un 1 y un 3% al año, en la mayoría de los países del mundo. Incremento que es superior al esperado por el envejecimiento poblacional (4.)

Así, en los países industrializados el riesgo de sufrir una fractura de cadera se estima en un 18% para mujeres blancas, frente a sólo un 6% para varones blancos (1.) Los últimos datos disponibles sitúan en 280000 fracturas de cadera anuales en Estados Unidos (5) y se calcula que, en torno al año 2025 en dicho país, podrían producirse alrededor de tres millones de fracturas de origen osteoporótico (6). En la Unión Europea se estima que se producen anualmente unos 640000 casos de fractura de cadera (7). En España, entre los años 1996 y 1998, se diagnosticaron 146.383

fracturas de cadera, correspondiendo el 89% de éstas a mayores de 64 años, aunque menos del 6% de las fracturas se produjeron en la década de los 60-70 años. Es la década de los 80 la que presenta una mayor incidencia de fracturas (8). Los datos referidos a 2003, refieren 63500 fracturas en España, acercándonos en incidencia a la de los países nórdicos en número de fracturas por 1000 habitantes /año (8).

Etiología de la fractura de cadera. Objetivos de su tratamiento

Los factores de riesgo de sufrir una fractura de cadera podrían dividirse en dos grandes grupos, los que aumentan los riesgos de caída y aquellos que debilitan el sistema musculoesquelético, favoreciendo el desarrollo de la osteoporosis (1).

La osteopenia y osteoporosis que sufren todos los ancianos, aunque de forma más acusada las mujeres, produce una pérdida de masa y calidad ósea, lo que conlleva una mayor fragilidad del hueso como consecuencia de la pérdida de resistencia del mismo. Esto facilita la aparición de una fractura, tras sufrir traumatismos de baja energía o movimientos incontrolados. Los datos disponibles sobre esta patología en España indican que la osteoporosis es causa de más días de hospitalización que los infartos de miocardio, la diabetes o el cáncer de mama. (7)

Los factores más importantes en el desarrollo de la osteoporosis son la edad, la raza blanca, una inadecuada alimentación, con deficiencia de calcio y vitamina D, y elevada ingesta de proteínas en la infancia y edad adulta (9), los antecedentes maternos de fractura de cadera, consumo excesivo de alcohol (9) y cafeína, inactividad física, bajo peso (9) y estatura elevada. (2).

La caída desde la propia altura es el agente etiológico principal en el 90% de las fracturas (10,11). Está comprobado que el 80% de los ancianos mayores de 80 años, sufren un mínimo de una caída anual (12), estimándose que únicamente el 1% de éstas serían capaces de producir una fractura (13.)

Entre los factores que aumentan los riesgos de caída debe incluirse:

- Fractura de cadera previa. En España se estima que más de un tercio de los pacientes con fractura de cadera tienen antecedentes de fractura previa, de una o varias localizaciones (8).
- Institucionalización: Las caídas son más frecuentes en los ancianos institucionalizados, pudiendo ser la incidencia de fracturas de cadera en estos hasta 11 veces más elevada que en los no institucionalizados (1, 14, 15, 16).
- Enfermedades coexistentes del anciano, como las que alteran la coordinación muscular ya sean alteraciones extrapiramidales, hidrocefalia y/o accidentes cerebro-vasculares etc., las que disminuyen el nivel cognitivo como la demencia y el delirium... o las que pueden disminuir el nivel de conciencia como

los cuadros sincopales de origen vasovagal, la hipotensión ortostática, las arritmias o las descompensaciones metabólicas (1,7,12,13, 16).

- Alteraciones sensoriales, fundamentalmente las visuales (1, 12, 13, 16).
- Utilización frecuente en esta población de fármacos psicótropos, hipotensores e hipoglucemiantes (1).

El objetivo del tratamiento de las fracturas de cadera es mejorar la supervivencia y la calidad de vida, minimizar las complicaciones y la incapacidad asociada con la fractura de cadera. Para ello se considera indispensable el tratamiento quirúrgico de la fractura. Únicamente es admitido el tratamiento conservador en caso de muy mal estado general del paciente y/o presencia de fractura subcapital.

El tipo de tratamiento quirúrgico va a ser diferente en función del tipo de fractura. En nuestro medio las fracturas trocantéreas se suelen tratar utilizando sistemas de fijación extramedulares o intramedulares. Las fracturas subcapitales, en función del subtipo de fractura presentado por el paciente, se tratan mediante atornillado percutáneo o artroplastia parcial o total de la cadera.

Complicaciones y coste económico y social de la fractura de cadera

A diferencia de otras fracturas con origen osteoporótico, las del tercio proximal del fémur pueden invalidar al paciente, constituyendo actualmente una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el anciano, especialmente entre los de edad más avanzada. (17).

Esta patología presenta una elevada tasa de mortalidad durante el ingreso hospitalario que se sitúa entre el 5 y 10%, y al año del ingreso donde oscila desde el 10 hasta más del 30% (1, 18, 19, 20). Entre los factores predictivos clásicos de mortalidad se suelen referir una edad superior a 85 años, dependencia previa al ingreso, vivir institucionalizado previamente, antecedente de neoplasias, riesgo ASA superior a 2 (ver Anexo 1), y desarrollo de complicaciones intrahospitalarias (19,20).

Otras complicaciones que pueden producirse asociadas a la fractura de cadera son la posible aparición de sucesos tromboembólicos, hoy en día minimizado por la utilización de heparinas de bajo peso molecular, las úlceras de decúbito asociadas a la inmovilidad y la desnutrición y las infecciones, siendo más frecuente que en otros pacientes la infección urinaria y la anemia posquirúrgicas (20, 21).

Por último, las fracturas de cadera suelen ocasionar anemias perioperatorias que precisan un elevado consumo de hemoderivados (22). Se calcula que la gran mayoría de pacientes intervenidos de fractura de cadera desarrollarán anemia (22, 23). Este hecho ha sido relacionado clásicamente con un aumento de la mortalidad y morbilidad (24, 25, 26), por lo que en la actualidad se considera que cualquier medida

que se tome para reducir las transfusiones reducirá subsidiariamente las posibles complicaciones asociadas.

Por otra parte, se calcula que únicamente el 30% de los pacientes recuperarán el nivel de actividad previo a la fractura y que el 65% requerirá algún tipo de cuidados por parte de la familia o de las instituciones sociosanitarias (17). Un 25% de los pacientes requerirán altos niveles de asistencia de forma continuada (1). Incluso aquellos pacientes que pueden retornar a la independencia en actividades de la vida cotidiana, tienen mayores dificultades para el desarrollo de dichas actividades que pacientes semejantes que no han sufrido la fractura de cadera (2).

Este carácter invalidante de las fracturas de cadera obliga a la puesta en marcha de diversos programas de atención especializada, domiciliaria y/o institucional, cuyo coste hay que añadir al del tratamiento de la fractura. (17,18).

Estos costes asociados a las fracturas de cadera fueron estimados en el Reino Unido, en el año 2000, en 37119 € anuales por paciente, teniendo en cuenta tanto los costes de la fase aguda de la fractura como los traslados en ambulancia, los costes de rehabilitación la asistencia sanitaria y otros (7.) En Francia, en 1992, el coste del tratamiento quirúrgico y rehabilitador se estimó en unos 5000 millones de francos franceses (unos 1000 millones de €). En los Estados Unidos el coste hospitalario derivado del tratamiento de estas fracturas se estima en 10 billones de dólares/año (27).

Además, si continúa el actual ritmo de aumento de incidencia de fracturas de cadera se prevé un incremento exponencial del coste en las próximas décadas (17,18). En España se puede estimar que, con los datos de 2003, el coste, exclusivamente hospitalario, de las fracturas de cadera alcanza los 800 millones de euros anuales (8).

I.2. EL PROBLEMA DE LA ANEMIA EN LAS FRACTURAS DE CADERA

Definición de anemia

Se considera que existe anemia cuando en el contenido sanguíneo desciende la masa eritrocitaria hasta comprometer la oxigenación tisular, obligando a activarse los mecanismos compensadores (28). El sexo, la edad, el estado de salud previo y la rapidez de instauración van a influir en el desencadenamiento del síndrome anémico y su expresión clínica (28).

Análíticamente la anemia se manifiesta como un descenso en el nivel de hemoglobina y/o hematocrito, más allá de un valor umbral individual. Puesto que dicho nivel no es frecuentemente conocido se ha recurrido a valores de referencia, en función del sexo, raza o edad (29.)

Clásicamente, como valores de hemoglobina diagnósticos de anemia en la población adulta, se han utilizado los formulados, hace casi 40 años, por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para su aplicación en estudios nutricionales a nivel mundial. Desde entonces se ha utilizado los valores de hemoglobina como criterio diagnóstico, fijando el límite considerado inferior de lo normal en 12 g/dl en mujeres y 13 g/dl en varones (30).

Aunque en pacientes ancianos se han considerado como normales niveles de hemoglobina inferiores a los descritos, y se ha definido como límite inferior de normalidad niveles de hemoglobina de 11 g/dl (31), en la actualidad la mayoría de los expertos y estudios recomiendan fijar los niveles de referencia en los de la OMS comentados (32).

Anemia en pacientes con fractura de cadera. Prevalencia y causas

La aparición e intensidad de la anemia en pacientes con fractura de cadera va a estar condicionada por el estado previo del paciente, el tipo de fractura y el tratamiento quirúrgico que se aplique para su reducción.

Como factores inherentes al propio paciente, que van a influir en la aparición y gravedad de la anemia, se han descrito la ferropenia, procesos crónicos concomitantes y consumo de fármacos, como antiinflamatorios, anticoagulantes y o antagonistas del calcio (33,34).

La prevalencia de la anemia al ingreso hospitalario, en los pacientes con fractura de cadera, es dispar en la bibliografía internacional, situándose entre el 5 (35)

y el 47% (36), en función del punto de corte en los niveles de hemoglobina establecido para su diagnóstico.

Los diferentes tipos de fractura de cadera presentan una diferente pérdida sanguínea. Así, las fracturas de cadera intracapsulares o subcapitales presentan unas pérdidas menores, por la existencia de una barrera natural como es la cápsula articular (37,38). En cambio, las fracturas de cadera trocantéreas y subtrocantéreas, debido a la mayor superficie fracturaria y a su carácter extracapsular, presentan una elevada pérdida sanguínea (38). Las fracturas trocantéreas que presentan mayor grado de conminución y las subtrocantéreas son las que provocan una disminución de los niveles de hematocrito y hemoglobina significativamente mayor que las subcapitales, siendo las dos primeras las que más frecuentemente precisan la TSA a las 48 horas del ingreso (38).

En el entorno hospitalario aragonés, el 60% de los pacientes afectados de fractura de cadera son transfundidos perioperatoriamente (39), situándose en torno a un 25% la tasa de transfusión de los pacientes con fracturas subcapitales y en un 74% la de los pacientes afectados de fracturas pertrocantéreas (40,41). Otros estudios han mostrado tasas transfusionales situadas entre el 4 y el 74% (24, 34, 37, 42, 43, 44, 45, 46, 47). Aunque es cierto que existe variabilidad en la práctica médica, en lo que se refiere al acto transfusional, esta elevada tasa transfusional se justifica principalmente en la corrección de la anemia perioperatoria (47).

Se ha observado que las diferentes técnicas quirúrgicas, utilizadas para el tratamiento de las fracturas de cadera, tienen una repercusión diferente en cuanto a la pérdida hemática (46, 47, 48, 49). Las técnicas percutáneas y poco agresivas utilizadas en el tratamiento de las fracturas subcapitales implican unas menores pérdidas sanguíneas (41).

Fisiopatología de la anemia en el paciente anciano con fractura de cadera

La pérdida hemática perioperatoria es la principal causa de anemia en los pacientes con fractura de cadera, aunque esta anemia también puede ser secundaria a diversas enfermedades presentes en el paciente afectado de la fractura con anterioridad a la misma.

En la población anciana de los países desarrollados se han descrito tres causas principales de anemia, que presentan una frecuencia de aparición similar. Estas son la anemia ferropénica, la anemia asociada con enfermedad crónica y la que se viene a denominar “anemia del anciano”, de etiología desconocida, aunque se ha relacionado con un descenso en la síntesis de eritropoyetina, debido al declive en la

función renal (50) y/o a la disminución del número de clonas, productoras de unidades formadoras de colonias eritrocitarias, asociado a la edad (51).

A continuación se describirán las causas y alteraciones en los parámetros hematológicos, tanto de la anemia ferropénica, y de la anemia asociada a procesos crónicos, que puede estar presente en los pacientes de forma previa a la fractura de cadera, como de la anemia asociada a procesos agudos, que van a desarrollar la práctica totalidad de los pacientes intervenidos con fractura de cadera (22,23).

Anemia ferropénica

Para una eritropoyesis además de compensar las pérdidas diarias a través de heces y riñón. De modo que, cuando se produce una disminución de la absorción, o un aumento de las pérdidas, se ha de recurrir a los depósitos de hierro que irán disminuyendo. El déficit de hierro acaba originando, tras el paso por dos fases previas denominadas ferropenia prelatente y ferropenia latente, una anemia ferropénica, cuando ya no se dispone del hierro suficiente para la síntesis correcta de la Hemoglobina. (52, 53, 54).

En la población mayor de 65 años la anemia ferropénica, aunque menos frecuente que en los niños y en las mujeres en edad gestacional, se considera la segunda causa más frecuente de anemia. (32, 51,55).

La anemia ferropénica en estas épocas de la vida es debida en la mayor parte de los casos a pérdidas crónicas, sobre todo a nivel gastrointestinal, (54) ya sea secundario al consumo de fármacos gastrolesivos y/o a lesiones neoplásicas inflamatorias intestinales.

Anemia asociada a procesos crónicos

Se denomina anemia asociada a procesos crónicos a la anemia que aparece, con frecuencia, en los pacientes afectados de procesos inflamatorios, autoinmunes, cáncer y procesos infecciosos.

En los últimos años se ha avanzado mucho en su conocimiento y en la actualidad se sabe que en su mecanismo de producción están implicadas determinadas citocinas pro-inflamatorias (Factor de necrosis tumoral (TNF), Interleuquina-1 (IL-1), Interleuquina-6 (IL-6) e Interferón gamma y hepcidina), que provocan un triple efecto (56):

1. La disminución de producción de eritropoyetina endógena, en las células peritubulares renales, en respuesta a la disminución de la masa eritrocitaria.
2. Una inhibición del efecto de la eritropoyetina sobre los precursores eritroides. La eritropoyetina tiene un efecto anti-apoptótico sobre los progenitores eritroides, de modo que bajo su estímulo éstos proliferan y se diferencian. Las

citocinas pro-inflamatorias impiden este efecto, por lo que en la anemia asociada a trastornos crónicos se produce un estado pro-apoptótico.

3. La mala utilización del hierro al provocar tanto la malabsorción intestinal del mismo como la inhibición de su liberación, desde el macrófago. Es decir el hierro queda acantonado en esta célula y no está disponible para la eritropoyesis. (54)

Anemia relacionada con procesos agudos

El mecanismo de aparición de este tipo de anemia es muy similar a la anemia asociada a trastorno crónico, aunque la anemia de procesos agudos se desarrolla de forma aguda en el contexto de pacientes sometidos a cirugía, con sepsis o pacientes en estado crítico (56).

Como en la anemia de trastornos crónicos, en la anemia relacionada con los procesos agudos se produce una elevación de los niveles de distintas interleuquinas como IL1, IL6, TNF e IFN- γ . La elevación comienza a las pocas horas de la cirugía y se mantiene durante unas dos semanas (57).

Este aumento de los niveles de interleuquinas produce una disminución de producción endógena de eritropoyetina y del efecto de ésta sobre los precursores eritroides, por lo que además se produce un estado pro apoptótico sobre éstos.

Otro de los efectos de este aumento en los niveles de citocinas va a ser el “bloqueo” del hierro, evitando su libre disponibilidad para la eritropoyesis. El “*déficit funcional de hierro*”, que fue descrito por primera vez en pacientes en tratamiento con epoetina alfa endógena (58, 59), también ha sido objetivado en pacientes afectados de anemia secundaria a procesos inflamatorios, quirúrgicos, traumáticos y en especial en pacientes críticos, tanto crónicos como agudos (54).

Cuando se produce el “*déficit funcional de hierro*”, aunque los depósitos de hierro sean normales, éste no está disponible para eritropoyesis, debido a un defecto en la liberación del hierro desde los macrófagos de la médula ósea, en la cesión del hierro a la transferrina plasmática o a ambos factores (53).

Además, en los últimos años, se ha descubierto una pequeña proteína, denominada “*hepcidina*”, cuyos niveles basales se elevarían hasta 100 veces, tanto en los casos de sobrecarga patológica de hierro, como en procesos inflamatorios crónicos y agudos. Esta elevación de la hepcidina, causada por estímulo directo de la interleucina 6 (IL-6) y otros factores, daría lugar a un bloqueo absoluto de la absorción intestinal del hierro, por acción inhibitoria sobre la proteína HFE, y a un secuestro del hierro por parte de los macrófagos (60,61). Esta proteína, podría ser una de las claves para el entendimiento del complicado sistema homeostático del hierro, ya que explicaría tanto el bloqueo del hierro en los procesos inflamatorios, y por tanto la inutilidad de la administración de hierro oral en la mayoría de estos procesos, por la

ausencia de absorción del mismo; como la posible eficacia de la administración de hierro endovenoso para corregir déficit orgánicos o funcionales en pacientes con patología inflamatoria aguda o crónica. (54).

Además de este mecanismo, en los pacientes con fractura de cadera, hay que añadir las pérdidas hemáticas derivadas del traumatismo, la fractura y la cirugía, que tardan en recuperarse, al estar bloqueada la producción de eritropoyetina endógena y la absorción y utilización de hierro.

Parámetros hematológicos que definen el tipo y gravedad de la anemia

En el laboratorio, los criterios diagnósticos de la deficiencia de hierro se basan en los datos suministrados por el hemograma y el estudio del metabolismo del hierro.

En el primero, se analiza la concentración de hemoglobina, el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM) y el grado de anisocitosis (RDW), entre otros. En el segundo, la sideremia, la transferrina y su saturación, la ferritina, y el receptor soluble de transferrina (sTfR).

La elevación de la transferrina y el descenso de la ferritina son indicativos de deficiencia de hierro, con o sin anemia. En el primer caso se denominaría *ferropenia latente* y en el segundo *anemia ferropénica*. En la anemia asociada a trastorno crónico, y en la relacionada con episodios agudos, la deficiencia de hierro se describe como *déficit funcional de hierro*, que está caracterizado por sideropenia (<45 µg/L), niveles normales o bajos de transferrina y de su índice de saturación, aunque existan niveles normales o incluso elevados de ferritina, presencia de hematíes hipocrómicos (>5%), y niveles normales o bajos de receptor soluble de transferrina en plasma (53, 57, 62,63).

La ferritina, por su carácter de reactante de fase aguda, no ofrecería mucha información. En los pacientes con un proceso inflamatorio asociado debería sospecharse la presencia de ferropenia ante concentraciones plasmáticas de ferritina “normales” en torno a los 40-100 ng/ml.

Últimamente, se ha preconizado la determinación de la concentración plasmática de los niveles de sTfR, cuyos valores obedecen a las necesidades celulares de hierro y a la actividad proliferativa y madurativa de los eritroblastos. Al contrario que los niveles de ferritina, los niveles de sTfR aumentan progresivamente a medida que disminuyen las reservas de hierro y no se ven influenciados por situaciones inflamatorias, aunque también se elevan en las crisis reticulocitarias y en los aumentos de la masa eritroide (64,65). Así, los niveles de sTfR estarían elevados en la anemia ferropénica y, en cambio, serían normales en la anemia asociada a

trastornos crónicos y la asociada a procesos agudos; mientras que en la anemia de trastornos crónicos con ferropenia serían intermedios entre los que se observan en la anemia ferropénica y los de la anemia de trastornos crónicos sin ferropenia asociada (ver tabla siguiente adaptada de Muñoz, 54).

	FL	AF	ATC y AREA	ATCo AREA +F	Normal
Hb (g/dL)	N	↓	↓	↓	12-16 M 13-17 V
HCM (pg)	N ↓	↓	N	N ↓	28-32
VCM (fL)	↓N	↓	N	N ↓	82-98
ADE (%)	N	N ↑	N	↑	13-16
Sideremia (μg/dL)	↓	↓↓	↓	↓↓	50-150
Transferrina (mg/dL)	N ↑	↑↑	N ↓	N ↓	200-450
Saturación Tf (%)	↓	↓↓	N ↓	↓↓	28-35
Ferritina (ng/mL)	↓	↓↓	N ↑↑	N	15-200
sTfR (mg/L)*	↑	↑↑	N ↓	↑	0,8-2,3
Índice sTfR/logFt*	↑	↑↑	↓	↑	1,5 ± 0,8

FL: Ferropenia Latente; AF: anemia ferropénica; ATC: anemia asociada a trastornos crónicos; ATC+F: ATC más ferropenia; M: mujer; V: varón; Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; ADE: área debajo curva; Tf: transferrina; sTfR: receptor soluble de la transferrina; Ft: ferritina; N: normal; *Puede variar según el tipo de reactivos utilizados para determinar el sTfR.

Diversos autores han propuesto que la relación entre el sTfR y el logaritmo base10 de la ferritina es altamente discriminadora, en los casos de alteración del metabolismo del hierro (*índice STfR/logFt*), tanto para las anemias ferropénicas como para las ATC, con o sin ferropenia (65). No obstante, estos autores aconsejan que este índice sea evaluado en conjunción con otros parámetros, como la *hipocromía* (58) o el estudio de la médula ósea, ya que otros investigadores no han encontrado resultados tan concluyentes, mientras que algunos propugnan la obtención de valores

de referencia propios, para cada laboratorio, ya que no existe un estándar internacional y los reactivos disponibles ofrecen valores distintos (63,66, 67).

Finalmente, el porcentaje de eritrocitos hipocromos, o la concentración de Hb reticulocitaria, también son de utilidad, aunque la determinación automatizada de estos parámetros requiere del uso de contadores hematológicos dotados de una tecnología específica (54).

Consecuencias de la anemia en pacientes con fractura de cadera

En general, el 90% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente van a desarrollar anemia postoperatoria (35). En el contexto de la cirugía, el desarrollo de una anemia postoperatoria grave se ha demostrado que aumenta la duración de la estancia hospitalaria, (22,68) el riesgo de infección y episodios de delirium (69). En el caso concreto de los pacientes con fractura de cadera, algunos trabajos han constatado un aumento del riesgo de reingreso (22) y una mayor mortalidad, en los pacientes con mayor grado de anemia (36).

Además, recientemente, se ha valorado la implicación de la anemia en la calidad de vida y en la supervivencia de los ancianos. Se ha observado que en los pacientes anémicos había empeorado la capacidad física y movilidad, respecto a aquellos con cifras normales de hemoglobina. (70, 71). Los ancianos afectados de anemia presentaron una tasa más elevada de hospitalización. En este sentido la anemia también se ha relacionado con los días de duración de la hospitalización por cualquier causa. (32, 55). Por último, en pacientes ancianos, la anemia se ha mostrado como factor predictivo de mortalidad y disminución de capacidad cognitiva y funcional (71,72).

I.3. TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

Transfusión sanguínea: ventajas e inconvenientes

Cuando la anemia se instaura de forma aguda, como ocurre en la pérdida hemática perioperatoria, la transfusión sanguínea alogénica es el método más frecuentemente utilizado para restaurar de manera rápida y efectiva los niveles de hemoglobina en los pacientes. Esta elevada utilización de la transfusión sanguínea se justifica en la necesidad de corregir la anemia perioperatoria, la cual como se ha comentado anteriormente, se ha relacionado clásicamente, con un aumento de la morbimortalidad, especialmente en los pacientes de edad avanzada, dada la limitada capacidad de respuesta de sus mecanismos compensadores (32, 55,70, 71).

Sin embargo, como es conocido, la transfusión sanguínea no debe considerarse como una terapia exenta de riesgos o efectos secundarios, ya que los presenta, incluso algunos de ellos puede comprometer la vida del paciente. Entre los riesgos clásicos de la transfusión figuran la transmisión de enfermedades víricas y bacterianas, además de las reacciones transfusionales de origen inmunológico o no (73).

La transfusión sanguínea en los países desarrollados nunca ha sido tan segura como en la actualidad, con respecto a la transmisión de enfermedades víricas, como el VIH (1: 1468000- 1: 1470000), y las hepatitis B (1:31000- 1:205000) o C (1: 1935000- 1:3100000). También ha disminuido mucho la posibilidad de contaminación bacteriana de las unidades de sangre, que se asocia con sepsis postransfusionales.

Sin embargo, se han notificado casos de transmisión de paludismo de enfermedad de Chagas y leishmaniasis con transfusiones sanguíneas. Por último, se ha añadido a la transfusión el riesgo de transmisión de enfermedades mediadas por priones, como la variante humana de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, de la que en 2004 se describió el primer caso. (74). El caso descrito había presentado un periodo de incubación de en torno a 6,5 años o superior por lo que es posible que se presenten nuevos casos (75).

Para conseguir la calidad y seguridad de la sangre existente en nuestro entorno se le debe someter a un elevado número de pruebas serológicas de gran especificidad. Este hecho, junto a la introducción de programas universales de leucorreducción ha provocado un aumento muy considerable en su coste y ha disminuido su disponibilidad (76). En este sentido, un estudio canadiense ha mostrado

que se ha doblado el coste por unidad de sangre extraída en los últimos siete años, pasando de 210 \$ a 407\$ (77).

Además, en los últimos años, se ha descrito un estado de inmunomodulación producida por la transfusión de sangre alogénica, que estaría asociado a un aumento en la morbimortalidad en los pacientes transfundidos, respecto de los que no lo han sido, lo que incrementaría las estancias y costes hospitalarios. En relación con la inmunomodulación asociada a la transfusión, se han descrito aumentos en las infecciones postoperatorias y problemas en la cicatrización de las heridas.

Los pacientes transfundidos presentan mayores porcentajes de infección postoperatoria que los no transfundidos. Este hecho se constató en un metaanálisis realizado en 2003, en el que se concluía que la relación entre transfusión de sangre e infección bacteriana existía, y era más evidente en la cirugía traumatológica que en la cirugía ortopédica programada (78).

Otros estudios muestran a la transfusión de sangre alogénica como único factor significativo de predicción de problemas en la cicatrización de las heridas. El mecanismo propuesto es la inmunomodulación, que se traduce en una disminución en los niveles de factores proangiogénicos esenciales para la cicatrización de las heridas, como la IL8 (79), así como de la producción de eritropoyetina endógena (80).

A las complicaciones asociadas a la utilización de la sangre alogénica debe unirse la escasez de la misma, habiéndose llegado en algunos momentos a la suspensión de intervenciones programadas por falta de sangre.

Estrategias para disminuir el riesgo de transfusión sanguínea

En la actualidad, la exposición de los pacientes a la transfusión de sangre puede ser minimizada, o evitada, mediante el uso sistemático de múltiples técnicas de ahorro de sangre, que combinan el uso de medicamentos y procedimientos médicos o quirúrgicos (76).

Aunque, el beneficio de éstas está mejor documentado y demostrado en el período prequirúrgico, en cirugía ortopédica programada (81,82, 83), también están comenzando a aparecer trabajos que indicarían su beneficio en Cirugía Ortopédica y Traumatológica no programada (42,43, 84).

Estas medidas, destinadas a evitar la transfusión sanguínea, se pueden dividir en tres grandes grupos, según el momento de aplicación:

Medidas previas a la intervención

En cirugía ortopédica programada se han descrito un grupo de medidas preoperatorias que estarían encaminadas a estimular la eritropoyesis y a minimizar las pérdidas hemáticas, para que el paciente llegue en las mejores condiciones posibles, tanto analíticas como generales, a la intervención quirúrgica. En Cirugía Ortopédica

Traumatológica no programada como la de las fracturas de cadera, no existiría la posibilidad de realizar una preparación previa óptima, pero pueden aplicarse una serie limitada de medidas destinadas fundamentalmente a minimizar las pérdidas hemáticas, que deberían comenzar desde el momento del ingreso.

Desde el ingreso por Urgencias, se debería proceder a la suspensión, supresión e incluso reversión de fármacos inductores de sangrado como antiagregantes, anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos que alteren la función plaquetaria, bloqueantes de canales de calcio, etc.;

El objetivo del segundo grupo de medidas sería la corrección de la anemia perquirúrgica, ya que es el factor de riesgo más importante de transfusión de sangre alogénica en cirugía ortopédica. Éstas, tendrían por objetivo corregir la eritropoyesis dañada o limitada previamente, y la bloqueada por el proceso inflamatorio, asociado al propio trauma. De estas técnicas se hablará más adelante.

Medidas de ahorro de sangre durante la intervención quirúrgica

Una de las medidas de ahorro más generalizadas durante la intervención quirúrgica es la denominada “hemodilución normovolémica” que puede considerarse como una forma de autotransfusión, puesto que consiste en la dilución de los componentes normales de la sangre. Al reducir así la masa eritrocitaria, se pretende que, ante una hemorragia, se pierda fundamentalmente plasma o su sustituto (solución diluyente, sea cristalóide o coloide, generalmente gelatina o hidroxietilalmidón), evitándose así la pérdida de células rojas o masa eritrocitaria la cual será administrada o reinfundida a la finalización de la cirugía. Aunque esta técnica es defendida frente a la autotransfusión predepósito por algunos autores, y cuenta con amplia implantación en algunos países tales como Alemania o Estados Unidos, no hay bibliografía extensa en cirugía no programada y no está implantada en nuestro medio. La principal limitación de la aplicación de esta técnica, en los pacientes con fractura de cadera, sería que la anemia preoperatoria presenta en un gran número de estos pacientes limitaría el volumen de sangre a extraer.

La recuperación intraoperatoria es una modalidad de autotransfusión, más utilizada en cirugías como la vascular o la ortopédica. Consiste en la aspiración de la sangre del campo quirúrgico, su procesamiento y su reinfusión mediante un dispositivo automatizado conocido como autotransfusor, o coloquialmente como “*cell saver*”, del que existen varias versiones y modelos en el mercado. En la Cirugía ortopédica no programada quedan muchas dudas a resolver sobre la efectividad de la autotransfusión intraoperatoria, sobre todo ante la falta de estudios o ensayos publicados. Aunque la revisión de la Cochrane Review, publicada en 2003 (85), concluye que la recuperación es eficaz en la reducción de la necesidad de transfusión

sanguínea, en cirugía electiva en adultos, la calidad metodológica de los escasos ensayos es pobre, pudiendo haber sido influenciada la práctica transfusional por la ausencia de estudios “ciegos”, que podrían haber influido en los resultados al conocerse el tratamiento de los pacientes (85).

Medidas de ahorro de sangre tras la intervención quirúrgica

Algunas de las medidas de ahorro de sangre, de aplicación en el período postoperatorio, más conocidas son la recuperación postoperatoria, la oxigenación adecuada del paciente, la utilización de fármacos que favorecen la hemostasia y el uso cuidadoso de antiinflamatorios y anticoagulantes. Sin embargo, en este contexto, la estrategia que se considera más importante es el aumento del umbral de hemoglobina a partir del cual se indica la transfusión sanguínea, del que se hablará más adelante (76).

Con la finalidad de disminuir la transfusión sanguínea, se han diseñado una serie de dispositivos para la recolección de la sangre, a partir de los drenajes postoperatorios, con el fin de reinfundir parte de esta sangre perdida. Esta técnica, se ha mostrado efectiva, tanto en cirugía cardíaca como en cirugía ortopédica. (86). Su utilización en cirugía ortopédica no programada está siendo objeto de estudio, por parte del Servicio de Ortopedia y Cirugía Ortopédica del Hospital Universitario Miguel Servet, en el momento de la redacción de este trabajo.

El uso de fármacos antifibrinolíticos, como aprotinina o ácido tranexámico, que se ha mostrado útil en cirugía cardíaca ha sido poco ensayado en cirugía ortopédica no programada o traumatológica, quizá debido al elevado riesgo de trombosis que de por sí presentan estos procesos (87).

Entre las pocas técnicas de ahorro de sangre, cuya efectividad se ha probado en pacientes a los que se les va intervenir quirúrgicamente de fractura de cadera, destacarían la implantación de criterios transfusionales restrictivos y la estimulación de la eritropoyesis de forma previa y posterior a la cirugía.

Criterios transfusionales restrictivos

Se consideran criterios transfusionales “restrictivos”, como oposición de criterios transfusionales “liberales”, a aquellos en los que no se transfunde si no aparecen síntomas en el paciente de anemia aguda, como hipotensión, taquicardia, taquipnea, mareo, fatiga (74), o si aparecen valores de hemoglobina inferiores a 7- 8 g/dl o 9 g/dl en pacientes cardiopatas.

El razonamiento teórico sobre el que se asienta la política transfusional “liberal” es que el incremento de las concentraciones de Hb mejoraría el aporte de oxígeno a los tejidos y optimizaría la función de los órganos.

Por otra parte, la gran ventaja que conlleva la adopción de criterios transfusionales “restrictivos” es el ahorro de concentrados de hematíes que pueden reservarse para su utilización en otros pacientes, sin producir aumentos en la morbilidad en los pacientes en los que se aplican (24, 88). Incluso hay trabajos que muestran mejores resultados en pacientes sometidos a criterios transfusionales restrictivos.

Un gran ensayo clínico aleatorizado, de calidad, que compara los resultados de pacientes sometidos a criterios transfusionales restrictivos frente a criterios transfusionales liberales fue el ensayo TRICC, llevado a cabo en pacientes críticos. En estos pacientes, sin antecedentes de patología cardíaca, la aplicación de criterios transfusionales restrictivos tendía a aumentar la supervivencia a los 30 días, aunque este aumento únicamente adquirió significación estadística en los pacientes más jóvenes y menos graves (89). Los resultados de este ensayo, y de otros dos realizados con más de 100 pacientes, que mostraron resultados similares (90,91), llevaron a Hill, en el metaanálisis realizado para la Colaboración Cochrane (92), a concluir que la adopción de criterios transfusionales restrictivos es recomendable en pacientes que no presenten enfermedades cardíacas graves.

La necesidad de adoptar valores umbrales de hemoglobina más elevados en pacientes con antecedentes cardiológicos, en la indicación de la transfusión sanguínea, fue señalada por Carson en 1996 (93), en un estudio realizado con pacientes que rechazaron la transfusión por motivos religiosos y en los que se comprobó que los pacientes con enfermedad cardiovascular tenían mayor riesgo de muerte, que aumentaba de forma progresiva con niveles de hemoglobina preoperatoria inferiores a 10 g/dl. En un estudio posterior, realizado por el mismo autor (26), en el que se incluían casi 2000 pacientes, se encontró que la morbilidad relacionada con la anemia no aparecía hasta alcanzar niveles de hemoglobina postoperatoria inferiores a 7 g/dl y la mortalidad hasta que éstos fueron inferiores a 5 g/dl.

En el año 2006, se publicó un ensayo clínico (94) en pacientes que iban a ser sometidos a artroplastia de rodilla o cadera con antecedentes de isquemia miocárdica. Los autores concluyen que, en los pacientes estudiados, la utilización de criterios transfusionales restrictivos, con umbrales de hemoglobina de 8 g/dl, no se ha asociado a un aumento de la patología cardíaca ni a otro tipo de morbimortalidad postoperatoria ni a incremento de estancia hospitalaria. En la misma línea, durante el 2008 aparecería otro estudio demostrando la efectividad y seguridad de un protocolo restrictivo transfusional en la artroplastia total de rodilla, comparándolo con un, llamémosle, hábito transfusional clásico (95).

Los trabajos en pacientes con fractura de cadera son escasos. Carson (96) realizó un pequeño ensayo clínico aleatorizado en el que comparó la aplicación de criterios transfusionales “restrictivos” frente a “liberales”, en 80 pacientes. En este trabajo no se encontraron diferencias entre las dos alternativas, incluso los pacientes incluidos en el grupo de criterios transfusionales restrictivos tendían a presentar menor morbilidad. Las conclusiones quedaron limitadas por el pequeño tamaño muestral. En estudios recientes realizados en pacientes de fractura de cadera, se encontró que la actitud liberal no aportaba ventajas clínicas respecto al criterio restrictivo. Sin embargo, se trata de trabajos con seguimiento a corto plazo, en los que se apuntó la necesidad de aumentar casuística y periodo investigador para aumentar la potencia de los mismos (Foss y colaboradores, 2009) (97).

Los criterios transfusionales restrictivos están pues, respaldados por la evidencia y figuran en las principales guías de práctica clínica de procesos quirúrgicos y también de fracturas de cadera. (, 98, 99,100). También las legislaciones de distintos países, como España y Francia, defienden estos criterios y los promueven (101, 102). En lo que se refiere a pacientes ancianos, de edad superior a 80 años, como los afectados por fractura de cadera, la mayoría de las recomendaciones aconsejan transfundir únicamente si existe clínica de anemia aguda, o presencia de valores de hemoglobina inferior a 8 g/dl (74, 99,103).

Prevención y tratamiento de la anemia asociada a la fractura de cadera con factores que estimulen la eritropoyesis

El tratamiento farmacológico clásico de la anemia incluye la administración de hierro, y otros factores estimulantes de la eritropoyesis. En la actualidad, existen diversos preparados de hierro, tanto orales como parenterales, mientras que el único factor estimulante de la eritropoyesis aprobado en el tratamiento de la anemia es la eritropoyetina y sus derivados. A continuación se describen las principales alternativas farmacológicas para el tratamiento de la anemia.

Tratamiento con hierro oral

El tratamiento de elección de la anemia ferropénica sigue siendo el hierro oral, en concreto el sulfato ferroso, no habiéndose demostrado todavía que ninguna formulación comercializada posteriormente a éste sea claramente superior al sulfato ferroso, utilizado desde hace décadas (104).

Como se ha comentado, el hierro oral no estaría recomendado en el tratamiento de la anemia periquirúrgica, en el campo de la traumatología, fundamentalmente porque existe un bloqueo en su absorción, comprobado en múltiples trabajos en el campo de la cirugía ortopédica que no han demostrado

ventajas del hierro oral frente al placebo en el tratamiento de la anemia postoperatoria (105, 106, 107, 108).

Por otro lado, la suplementación de hierro oral no sería suficiente para reponer las pérdidas perquirúrgicas elevadas, como las asociadas a la cirugía de las fracturas de cadera (76).

Tratamiento con hierro intravenoso

Como ya se ha comentado anteriormente, el estado de déficit funcional de hierro, asociado a pacientes como los afectos de fractura de cadera, no se puede corregir con hierro oral, aún en pacientes con depósitos descendidos de hierro, puesto que su absorción se encuentra disminuida. En este contexto, las preparaciones de hierro intravenoso liberan este metal para que se una a la transferrina del plasma dejándolo disponible para la eritropoyesis, por lo que el hierro intravenoso aparece como la opción terapéutica para el tratamiento del déficit funcional de hierro en estos pacientes.

Además, el hierro intravenoso es la terapia de soporte adecuada siempre que se estimule la eritropoyesis con epoetina alfa, puesto que evita la aparición del déficit funcional del hierro el perioperatorio. Una mayor disponibilidad de hierro, en el momento de la intervención, favorece una mejor y más rápida recuperación de la anemia, superando cierta deficiencia funcional de hierro debida a la intervención quirúrgica (109, 110). La primera y gran indicación del hierro intravenoso fue el complemento de la epoetina en pacientes en hemodiálisis. Su utilización en anemias perquirúrgicas ha sido más escasa y reciente, aunque haya obtenido muy buenos resultados, tanto para optimizar los resultados de un programa de autodonación de sangre como para el tratamiento de la anemia en cirugía de escoliosis y la anemia del postparto (111, 112).

Sin embargo, a pesar de la justificación fisiopatológica y terapéutica de la administración de hierro a pacientes quirúrgicos, por vía parenteral, para la restitución de las pérdidas hemorrágicas, y de los resultados de trabajos publicados, tanto en la cirugía urgente como programada, su uso no está extendido (110, 113). En cirugía de fracturas de cadera únicamente existían dos trabajos publicados, sobre utilización de hierro y epoetina, en los años noventa. (43,84)

Existen varios motivos que pueden justificar este hecho. Por un lado existe cierta "leyenda negra" asociada a la utilización de los preparados intravenosos, a base de hierro dextrano, que se ha asociado a reacciones anafilácticas graves, mediadas por anticuerpos anti-dextrano (114,115), que afectan en torno al 1%, de los pacientes, habiéndose notificado incluso varias muertes asociadas a la infusión de este fármaco (116).

Por otra parte, hasta comienzos de 2002, no se disponía de ninguna especialidad de hierro intravenoso comercializada en España y se importaba como medicamento extranjero el gluconato férrico (Ferrlecit®), para su utilización intravenosa en pacientes de hemodiálisis. Por ello su uso en pacientes quirúrgicos no estaba autorizado y requería la aprobación individualizada de cada tratamiento, como uso compasivo, por el Ministerio de Sanidad.

En principio se podría clasificar las distintas preparaciones de hierro parenteral en función de la vía administración por las que éste sea administrado:

Las preparaciones intramusculares de hierro, como el hierro sorbitol y el hierro dextrano, no se encontraban comercializadas en España, aunque el ministerio de Sanidad importa como medicamento extranjero una preparación de hierro dextrano para la administración intramuscular. Este hecho, unido a la absorción errática, el dolor en lugar de inyección, los tatuajes cutáneos que produce y que incluso se hayan referido casos de sarcoma en lugares de inyección de hierro dextrano intramuscular ha producido que la vía intramuscular se encuentre actualmente en desuso (114,115).

Las preparaciones intravenosas de hierro son hierro dextrano, hierro gluconato y hierro sacarosa. Todas ellas tienen en común el poseer un core central de hierro elemental recubierto por una capa de carbohidratos. Una vez inyectado el complejo hierro-carbohidrato es metabolizado en el sistema retículo endotelial, el hierro es liberado uniéndose a la transferrina plasmática, mientras que los carbohidratos son aclarados por el hígado (114).

Las distintas preparaciones de hierro intravenoso presentan muy distintos pesos moleculares, en función de su contenido en carbohidratos, guardando su velocidad de degradación una relación inversa con el mismo. El peso molecular del preparado es un aspecto importante, puesto que va a determinar la dosis máxima de hierro que se puede administrar en una sola infusión. Si se administra una dosis de hierro intravenoso que sobrepase la capacidad de saturación de la transferrina, debido a una excesiva velocidad de degradación del complejo de carbohidratos de la molécula, existe la posibilidad de que tenga lugar la existencia de "hierro libre", de naturaleza anafilactoide. Además este hierro libre podría estar asociado con un posible daño hepático. Las características propias del hierro dextrano y el hierro gluconato han provocado su progresivo abandono en la práctica clínica. Sin embargo, el hierro sacarosa posee un peso molecular intermedio, en torno a los 43 kDa. Está indicado para su utilización en pacientes que no toleran el hierro oral, que presentan pérdidas sanguíneas que superan la reposición de hierro por vía oral, en casos de hipoabsorción de hierro oral, como en la anemia asociada a procesos crónicos e inflamación, y para optimizar uso de los factores eritropoyéticos .

Al igual que sucede con el hierro gluconato, el hierro sacarosa parece inducir respuesta medular más rápida que la del hierro dextranso, y en este sentido se han descrito aumentos en los valores de hemoglobina a la semana de iniciar el tratamiento y no a las dos semanas como sucede con el hierro dextranso. (114).

Otra ventaja es que puede ser utilizado en pacientes que han desarrollado hipersensibilidad al hierro dextranso, sin necesidad de dosis de prueba (116).

El fabricante del producto recomienda la administración de no más de 600 mg semanales, en dosis de 100-200 mg, a días alternos (117).

La dosis total a administrar recomendada por el fabricante (117) se expresa con el siguiente algoritmo:

Déficit total de hierro [mg] = peso corporal [kg] x (Hb objetivo - Hb real) [g/l] x 0,24* + depósito hierro [mg]

Hasta 35 kg de peso corporal: Hb objetivo = 130 g/l y depósito hierro = 15 mg/kg peso corporal

Por encima de 35 kg de peso corporal: Hb objetivo = 150 g/l y depósito hierro = 500 mg

* Factor = 0,0034 x 0,07 x 1000 (Contenido de hierro de la hemoglobina =0,34% /Volumen de sangre= 7% del peso corporal / Factor 1000 = conversión de g a mg)

Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas a este fármaco, durante la infusión, son náuseas, vómitos, cefaleas, hipotensión enrojecimiento facial y sabor metálico. Durante la administración hay que evitar su extravasación, puesto que la formulación es altamente alcalina (117).

Para esta formulación de hierro intravenoso es recomendable respetar el tiempo de infusión, que no debe ser inferior a 1 hora, en dosis de 200 mg y 30 minutos en las de 100 mg, ya que las reacciones adversas más frecuentemente descritas durante la infusión se han relacionado con la sobresaturación de la transferrina asociada a una velocidad de perfusión excesiva (114, 118).

Existe controversia en torno a la administración de hierro intravenoso en pacientes con infecciones activas. Un grupo de investigadores realizó una revisión del tema durante 2007, encontrando que algunos pequeños estudios realizados en pacientes con enfermedad renal crónica, sugieren un posible aumento de riesgo de desarrollar una infección asociada con hierro intravenoso; sin embargo, faltan estudios prospectivos en humanos que relacionen directamente la administración IV de hierro con exacerbación de infecciones o mortalidad por infecciones (119).

Utilización de factores eritropoyéticos

La eritropoyetina alfa es una glucoproteína de 34,4 Kd, sintetizada principalmente en las células peritubulares renales y en menor medida en el hígado. Su función principal es la de regular la formación de eritrocitos, a partir de los precursores hematopoyéticos. En condiciones basales se secreta desde las células peritubulares renales, como respuesta a la hipoxia (59, 120, 121). La epoetina aumenta la eritropoyesis por dos mecanismos: 1) disminuir la apoptosis y 2) incrementando la tasa de mitosis en los precursores eritropoyéticos. (112,120).

Ejerce su efecto mediante la unión a receptores específicos de los progenitores hematopoyéticos, cuyo número aumenta a medida que se progresa en la diferenciación celular eritroide, siendo las Unidades Formadoras de Colonias (UFC-E) las que mayor número expresan en su superficie. En condiciones normales, existen 15 moléculas de receptor de epoetina por célula (121).

Una vez activado el receptor de la epoetina, a través de un mecanismo tirosín quinasa, se convierte en señal mitógena y diferenciadora. La señal de transducción del receptor de la epoetina por ésta es muy rápida, de modo que es necesaria la presencia constante de epoetina para una óptima diferenciación eritroide (120,121).

El principal estímulo para la producción de eritropoyetina es la hipoxia tisular.

Los niveles de epoetina son constantes cuando la hemoglobina se halla en niveles normales. Si el nivel de hemoglobina desciende por debajo de los 10 g/dl la concentración de epoetina se eleva exponencialmente, estimulando la eritropoyesis en un plazo de 7 a 10 días. (120,121)

Aunque la respuesta en la síntesis de la epoetina está en función de la intensidad de la anemia o hipoxia, otros factores como la masa eritroide medular y los niveles de alguna citoquina inflamatoria, como la IL-6, pueden influir en los niveles de epoetina (121).

Otros factores que estimulan el gen de la epoetina son los metales de transición como el cobalto, níquel y manganeso y los quelantes del hierro como la dexferoxamina (121).

Las citoquinas inflamatorias, como la IL-3, TNF α , TGF β , MIPI- α , influyen negativamente en la producción de epoetina y son responsables de sus bajos niveles en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica. Otros factores que influyen negativamente en la síntesis de epoetina son incrementos en la viscosidad sanguínea como los que se dan en el mieloma múltiple y xenobióticos como el monóxido de carbono, el óxido nítrico, nitroprusiato sódico, cisplatino, ciclosporina A, teofilinas e infección por VIH (121).

Los valores de epoetina en el plasma no varían con la edad, ni con el sexo, de forma que, en ausencia de anemia o hipoxia tisular, son constantes. En individuos sanos el rango varía entre 5-25 UI/ml (121)

La eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO o EPO) es una molécula de síntesis idéntica a la eritropoyetina endógena, que puede ser administrada por vía subcutánea o intravenosa con igual biodisponibilidad. Inicialmente se utilizó en el tratamiento de la anemia de origen renal, en los pacientes en hemodiálisis, cambiando, de forma importante, el pronóstico de dicha anemia. Actualmente se han ampliado sus indicaciones al tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. En el ámbito quirúrgico su utilización se ha circunscrito a aumentar el rendimiento de los programas de donación de sangre autóloga, en todo tipo de cirugías, y en disminución de la exposición a transfusiones de sangre alogénica en adultos que van a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva. En este contexto se ha demostrado que, tras la administración de eritropoyetina exógena, la respuesta eritropoyética comienza con un aumento en el recuento de los reticulocitos al tercer día tras la administración y el equivalente a una unidad de sangre se produciría a la semana de la administración. (59,81).

La respuesta eritropoyética inducida por la epoetina es independiente del sexo o la edad, y la variabilidad entre la respuesta entre distintos pacientes se podría explicar, al menos en parte, por la falta de hierro disponible para la eritropoyesis (59).

El efecto adverso más temido del tratamiento con epoetina es el aumento en la aparición de fenómenos trombóticos, que incluyen tromboflebitis migratoria, tromboembolismo pulmonar, trombosis de la arteria central de la retina, trombosis de la vena renal, accidentes isquémicos transitorios e infarto de miocardio. Estos efectos adversos, que fueron descritos en los ensayos clínicos iniciales no controlados, fueron relacionados con el aumento en el hematocrito y por ello con la viscosidad sanguínea de los pacientes tratados con epoetina. Sin embargo, en ensayos clínicos controlados esta mayor incidencia de efectos trombóticos no ha sido confirmada en pacientes quirúrgicos y, en la actualidad, se estima que existe igual riesgo de efecto trombótico en pacientes quirúrgicos, excepto en cirugía cardíaca, tratados o no tratados con epoetina (59,122)

Combinación de criterios transfusionales restrictivos, hierro intravenoso y factores eritropoyéticos. Protocolos de ahorro de sangre.

En pacientes con fractura de cadera existen pocos trabajos realizados con fármacos destinados a ahorrar transfusiones de sangre. Como se ha comentado anteriormente, en los años noventa del pasado siglo se publicaron dos trabajos en los que se utilizaban hierro dextrano y epoetina alfa. Los resultados fueron favorables y en

los pacientes tratados farmacológicamente hubo menos transfusiones que en los no tratados (43,84), pero los estudios, muy reducidos, no fueron continuados.

Coincidiendo con la comercialización en España del hierro sacarosa intravenoso, se constituyó en el Hospital Universitario Miguel Servet un equipo de trabajo multidisciplinar, con el objetivo de mejorar el tratamiento de la anemia perquirúrgica, en pacientes con fractura de cadera. Se comenzó utilizando únicamente el hierro sacarosa intravenoso a dosis crecientes, junto a criterios transfusionales restrictivos. En los primeros trabajos llevados a cabo en el Hospital de Barbastro se demostró que el hierro intravenoso era seguro y tendía a reducir las necesidades transfusionales en pacientes con fractura de cadera, disminuyendo además la morbilidad postoperatoria (123, 124, 125).

Con los datos iniciales de efectividad y seguridad de la utilización de hierro intravenoso, a principio de marzo de 2003 se comenzó la implantación de un Protocolo de Ahorro de Sangre (PAS) en el Hospital Universitario Miguel Servet en pacientes ancianos afectados de fractura de cadera, que incluía la utilización de epoetina alfa. Este protocolo, que incluía medidas farmacológicas y condiciones transfusionales restrictivas, en la actualidad es el siguiente:

- Hierro intravenoso (Venofer®) 200 mg /48h (máximo 600 mg/semana) al menos 3 dosis. A los pacientes, excepto si existe contraindicación al tratamiento, se les tratará con hierro intravenoso desde el ingreso hasta conseguir unos niveles de hemoglobina postoperatorios en torno a 10-12 g/dl.
- Ácido fólico (Acfol®) 1 comprimido/24h durante todo el ingreso hospitalario.
- Vitamina B12 (Optovite®) 1 ampolla intramuscular a dosis única.
- Epoetina alfa 40000 UI subcutáneas (Eprex® 40000 UI o Epopen® 40000 UI según disponibilidad en el servicio de farmacia) en el preoperatorio siempre que la hemoglobina del paciente sea menor de 13 g/dl (dosis única).

Tras la inclusión de epoetina alfa en el protocolo de ahorro sangre (PAS) se temió que podría producirse un importante aumento en los costes directos asociados al PAS. Este hecho podría tener una importante repercusión en el gasto farmacéutico de la unidad de Traumatología, fundamentalmente si se generalizase su utilización a todos los pacientes susceptibles de ser intervenidos por fractura de cadera. Por ello, desde el inicio se consideró necesaria la realización de una evaluación del PAS, tanto en términos de efectividad como en costes directos asociados. El análisis realizado en nuestro centro, demostró, en términos de coste-efectividad y de impacto presupuestario, costes elevados para la implantación del PAS, fundamentalmente debidos a la utilización de epoetina alfa 40000 UI en el mismo. Sin embargo, los

resultados podrían variar sustancialmente si disminuyesen los costes de los fármacos del PAS, se asumiesen costes superiores a los considerados para los concentrados de hematíes o si aumentase la efectividad de éste en reducir el riesgo transfusional y se demostrasen beneficios adicionales del PAS, como disminución de estancia hospitalaria o mejoras en la capacidad funcional (23).

I.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Se considera de vital importancia el mantenimiento de los valores normales de hemoglobina, para evitar las complicaciones relacionadas con la anemia perioperatoria y para reducir la mortalidad en pacientes con fractura de cadera.

Tradicionalmente para conseguir este objetivo se ha utilizado la transfusión de sangre alogénica (73).

Tras casi un siglo de uso, la transfusión de componentes sanguíneos sigue estando asociada a diversos riesgos. Así, a medida que han disminuido los riesgos de transmisión de enfermedades infecciosas, obteniéndose cada vez hemoderivados más seguros, no se han reducido los errores de administración y además han ido emergiendo otros posibles efectos adversos, principalmente los relacionados con la inducción de un estado de inmunodepresión (25, 73, 78). La toma de conciencia de los profesionales respecto a los efectos adversos de la transfusión de sangre alogénica, ha llevado a un cambio en la política transfusional.

A este respecto, hay que destacar que, mientras que existe una gran cantidad de información acerca de la profilaxis y del tratamiento de la anemia perioperatoria y de alternativas a la transfusión en la cirugía ortopédica electiva (76, 92), en cirugía de fracturas de cadera las investigaciones se han centrado principalmente en alternativas farmacológicas para reducir la pérdida de sangre y para estimular la eritropoyesis (43, 84). Existen estudios, con un número reducido de pacientes con fracturas de cadera, en los que se redujeron los requerimientos transfusionales significativamente con la administración de hierro intravenoso más eritropoyetina (43,84).

La efectividad de un Programa de Ahorro de Sangre (PAS) que combine la utilización de hierro intravenoso, epoetina alfa y criterios transfusionales restrictivos, en la prevención y el tratamiento de la anemia aguda, en pacientes con fractura de cadera, en comparación con la aplicación clásica de transfusión alogénica, ya fue registrada en el año 2006 en este mismo centro (126). Pese a esto, la publicación de un metanálisis que revisó la seguridad de la utilización del hierro intravenoso, en noviembre del 2007, constató que, si bien esta terapia podía beneficiar a un gran número de pacientes, se recomendaba ampliar el número de casos y el seguimiento en el tiempo de los mismos con el fin de lograr un mayor rigor científico (119).

En el Hospital Universitario Miguel Servet se intervienen en la actualidad más de 400 fracturas de cadera en personas mayores de 65 años anualmente. El uso de hemoderivados y terapia férrica endovenosa se encuentra protocolizado para la cirugía

mayor electiva. Estos factores constituirían el marco idóneo para extender el protocolo a la cirugía urgente, aumentar el número de casos de los estudios previos, y prolongar el tiempo de revisión, de la semana, al mes postquirúrgico.

I.5. HIPOTESIS DE TRABAJO

La hipótesis en la que se basa el estudio es la siguiente:

La aplicación de un protocolo de uso racional de hemoderivados en el paciente anciano intervenido por fractura de cadera, restablece o incrementa los niveles de hemoglobina presentados al ingreso, una vez transcurrido un mes desde la fecha de intervención quirúrgica.

I.6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo general del presente estudio es describir la aplicación de un protocolo de uso racional de hemoderivados en el tratamiento de la anemia perioperatoria de los pacientes ancianos intervenidos quirúrgicamente por fractura de cadera.

Como objetivos específicos se plantean los siguientes:

1. Describir las características de los pacientes mayores de 64 años intervenidos quirúrgicamente de fractura de cadera en el Hospital Universitario Miguel Servet.
2. Analizar la actividad transfusional practicada sobre estos pacientes.
3. Describir los efectos secundarios y las complicaciones médicas aparecidas durante la aplicación del protocolo, como valor de seguridad.
4. Objetivar los valores analíticos obtenidos tras el tratamiento propuesto, a medio plazo (1 mes).
5. Comprobar si el protocolo propuesto se lleva a la práctica real hospitalaria en la totalidad de los pacientes.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Selección de pacientes

2. Tipo de estudio

3. Variables analizadas

4. Fuentes de información

II.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Para lograr los objetivos anteriormente expuestos, se planteó un estudio de la práctica clínica observacional prospectivo, que tuvo lugar entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2006, en el Hospital Universitario Miguel Servet.

El Hospital Universitario Miguel Servet es el hospital de referencia de las áreas II y V de Aragón y atiende de forma directa a una población de más de 500.000 personas, aparte de ser referencia de toda la Comunidad e incluso de provincias limítrofes en especialidades concretas. Se trata de un complejo hospitalario formando parte del cual se encuentra el Centro de Rehabilitación, Traumatología y Quemados (CRTQ), el cual inició sus actividades asistenciales el 4 de enero de 1.971. Este centro consta de ocho plantas de hospitalización, de la cuales pertenecen al Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, cuatro plantas en total.

El estudio incluyó todos los pacientes mayores de 64 años, intervenidos quirúrgicamente de fractura de tercio proximal de fémur (fractura de cadera), de etiología osteoporótica, por el servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet.

Durante el periodo de estudio se recogieron diariamente los pacientes ingresados en el servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, con diagnóstico de fractura de cadera.

Los **criterios de inclusión** fueron:

- Pacientes mayores de 64 años de edad con diagnóstico de fractura de cadera
- Ingreso a través del Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza
- Etiología osteoporótica de la fractura de cadera
- Pacientes programados para intervención quirúrgica, con objeto de reducir dicha fractura o sustitución articular

Los **criterios de exclusión** del estudio aplicados fueron:

- Edad igual o menor a 64 años
- Origen de la fractura no osteoporótico
- Pacientes no candidatos a la cirugía y que recibieron tratamiento ortopédico, o que presentaban contraindicación quirúrgica.
- Pacientes trasladados a otro centro hospitalario antes de la intervención

- Insuficiencia renal crónica terminal, en programa de hemodiálisis y con tratamiento con eritropoyetina.
- Rechazo previo del paciente de la posibilidad de transfusión de sangre alogénica (TSA), por motivos morales/ religiosos, ya que éstos fueron incluidos en un programa especial de ahorro de sangre.

II.2. TIPO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo descriptivo en el que se han analizado la aplicación de un protocolo de ahorro de sangre (PAS), en el tratamiento de la anemia perioperatoria en los pacientes con fractura de cadera. El PAS evaluado ha incluido criterios transfusionales restrictivos, administración de hierro intravenoso y epoetina alfa subcutánea a altas dosis. Las medidas farmacológicas aplicadas fueron:

- Hierro intravenoso (Venofer®) 200 mg /48h (máximo 600 mg/semana) al menos 3 dosis, excepto si existe contraindicación al tratamiento.
- Ácido fólico (Acfol®) 1 comprimido/24h. durante todo el ingreso hospitalario.
- Vitamina B12 (Optovite®) 1 ampolla intramuscular a dosis única.
- Epoetina alfa 40000 UI subcutáneas (Eprex® 40000 UI o Epopen® 40000 UI según disponibilidad en el servicio de farmacia) en el preoperatorio siempre que la hemoglobina del paciente sea menor de 13 g/dl. (dosis única).

En la realización del estudio se han seguido los siguientes pasos:

1. Estudio descriptivo en el que se han analizado las características demográficas, sociológicas y clínicas, incluyendo la descripción de la anemia prequirúrgica de los pacientes incluidos en el estudio.
2. Estudio de la transfusión sanguínea, en el que se han descrito las características de la transfusión sanguínea y de los pacientes transfundidos respecto a los que no lo fueron.
3. Recogida de los valores analíticos obtenidos tras la aplicación del protocolo.
4. Descripción de las distintas complicaciones y efectos secundarios aparecidos durante su instauración.
5. Comprobación del ajuste real al protocolo propuesto. ¿Se aplica de forma global? ¿Se cumplen sus directrices?

II.3. VARIABLES ANALIZADAS

Estudio descriptivo del estado de los pacientes

Para la realización del estudio se elaboró una ficha de recogida de información (ANEXO I), en la que se recopilaban los siguientes datos de los pacientes:

A. Variables demográficas y sociales

- a. Sexo y edad al ingreso
- b. Datos de domicilio del paciente: vive solo, acompañado de familia, institucionalizado.

B. Variables clínicas

- a. Tipo de fractura. Fractura subcapital, pertrocantérea o subtrocantérea.
- b. Existencia de patologías concomitantes a la fractura en el momento del ingreso: hipertensión arterial, diabetes, patología cardíaca, patología respiratoria, demencia senil, patología neurológica, patología digestiva y otros.
- c. Riesgo quirúrgico, mediante la clasificación ASA: escala establecida por la American Society of Anesthesiology para valorar el riesgo de los pacientes al ingreso en seis estadios que se refleja en el Anexo II.
- d. Consumo domiciliario de fármacos antiagregantes, anticoagulantes y/o bloqueantes de los canales de calcio, por considerarlos susceptibles de aumentar el sangrado quirúrgico, al tener efecto sobre la hemostasia y la coagulación.
- e. Consumo domiciliario de hipotensores, antidiabéticos y/o moduladores del sistema nervioso central, al poder incrementar el riesgo de caída accidental.
- f. Consumo domiciliario de cualquier otro tipo de fármaco, con el fin de posibles correlaciones posteriores.
- g. Evaluación del grado de anemia y descripción del metabolismo del hierro de los pacientes, al ingreso. Para ello se recogieron los valores de la hemoglobina al ingreso en el servicio de urgencias y distintos parámetros hematológicos a las 24 horas del ingreso: hemoglobina, hematocrito, RDW, reticulocitos totales y porcentaje de reticulocitos, metabolismo del hierro (sideremia, transferrina, saturación de la transferrina (STF), ferritina, receptor soluble de transferrina (RsT), Proteína C Reactiva (PCR) y haptoglobina.
- h. Estado de movilidad del paciente al ingreso dividido en tres categorías:
 - encamado-silla ruedas
 - andador/bastones

- únicamente utiliza un bastón con marcha independiente.

C. Variables quirúrgicas:

- a. Tipo de intervención: Enclavado endomedular, enclavado largo, prótesis parcial, prótesis total, atornillado percutáneo.
- b. Tipo de anestesia: Raquídea o total.
- c. Duración de la intervención.
- d. Colocación o no de drenajes, y número de estos.

D. Variables de gestión clínica:

- a. Tiempo de ingreso previo a la intervención quirúrgica conocido como tiempo prequirúrgico.

Estudio de la transfusión sanguínea

Respecto a la transfusión sanguínea alogénica, o no autóloga, se obtuvo la siguiente información:

- Porcentaje de pacientes transfundidos.
- Número de concentrados de hematíes transfundidos.
- Momento de la transfusión sanguínea: previo a la intervención, intraoperatoria y en sala de reanimación postoperatoria y/o en el postoperatorio.

Criterios transfusionales “restrictivos” o “liberales”. Se consideró que se siguieron criterios transfusionales restrictivos si los pacientes fueron transfundidos, con cualquier nivel de hemoglobina, si presentaban clínica de anemia aguda como hipotensión, taquicardia, taquipnea, mareo, fatiga etc. (74, 140, 141), o sin clínica con hemoglobinas inferiores a 8 g/dl o 9 g/dl en pacientes con antecedentes cardiológico o neurológicos.

- Características de los pacientes transfundidos respecto de los que no lo fueron: se estudio el sexo, la edad, el riesgo anestésico ASA, tipo de fractura, consumo de fármacos susceptibles de aumentar el sangrado prequirúrgico, comorbilidades al ingreso, días de estancia prequirúrgica y los valores de los parámetros hematológicos, al ingreso, de los pacientes transfundidos en relación a los no transfundidos.

Estudio de los valores analíticos tras la aplicación del protocolo

Se realizó analítica sanguínea a los 7 días y al mes postintervención quirúrgica, recogiendo los valores de hemoglobina, hematocrito, RDW, reticulocitos totales y porcentaje de reticulocitos, metabolismo del hierro (sideremia, transferrina, saturación de la transferrina (STF), ferritina, receptor soluble de transferrina (RsT), Proteína C Reactiva (PCR) y haptoglobina.. La evolución en los parámetros hematimétricos y del metabolismo del hierro a la semana y al mes de la intervención se valoró, en primer lugar, de forma global para todos los pacientes incluidos en el estudio y posteriormente de forma separada entre los pacientes transfundidos y no transfundidos. Se calculó la diferencia tanto en valor absoluto como en el porcentaje entre los valores de hemoglobina al mes, la semana, y los obtenidos a las 24 horas de la intervención. Se valoró dicha evolución en primer lugar de forma global para todos los pacientes para seguidamente hacerlo de forma separada entre pacientes transfundidos y no transfundidos.

Estudio de complicaciones y efectos secundarios

Se recogieron los episodios aparecidos durante la administración de las medidas farmacológicas protocolizadas, así como las complicaciones médicas ocurridas durante todo el ingreso.

- Reacciones adversas a la administración del hierro intravenoso: clínica gastrointestinal leve o severa, urticaria, hipersensibilidad...
- Registro de efectos secundarios en relación con la administración de ácido fólico, vitamina B12, y epoetina alfa, con especial atención a los procesos tromboembólicos.
- Complicaciones médicas tipo respiratorias, cardiológicas, vasculares, neurológicas, digestivas.
- Complicaciones infecciosas, en cuyo caso se recogió la presencia y la localización de la infección según criterios establecidos por las CDC norteamericanas (Anexo III).
 - Aparición, o no, de episodios de agitación psicomotriz.
 - Alta hospitalaria, traslado a otro centro o éxitus, registrando la causa fundamental y el tiempo (pre, post o durante cirugía) en el último caso.
 - Estancia hospitalaria, total y postcirugía.

Estudio del ajuste real al protocolo

Se llevó registro sobre la cumplimentación del protocolo propuesto atendiendo

a:

- Tratamiento con hierro intravenoso (Venofer®): Número de pacientes que recibieron hierro intravenoso, momento de administración (previo o posterior a intervención), dosis total administrada.

- Tratamiento con epoetina alfa 40000 UI (Eprex® o Epopen®): administración, o no, en el caso propuesto (hemoglobina inferior a 13 gramos/decilitro), número total de dosis administradas, momento de la administración de la dosis en relación con la cirugía (anterior y/o posterior).

- Tratamiento con vitamina B12: administración, o no, de Optovite® 1 ampolla intramuscular monodosis.

- Tratamiento con ácido fólico: administración, o no, de Acfol® 1 comprimido vía oral diario durante todo el ingreso.

- Aplicación, o no, de criterios transfusionales restrictivos: si los pacientes fueron transfundidos solamente si presentaban clínica de anemia aguda como hipotensión, taquicardia, taquipnea, mareo, fatiga etc. (74,104,126), o sin clínica con hemoglobinas inferiores a 8 g/dl o 9 g/dl en pacientes con antecedentes cardiológico o neurológicos.

II.4. FUENTES DE INFORMACIÓN

Una vez seleccionados los pacientes objeto del estudio, se obtuvo la información referente a las variables descritas anteriormente, a partir de las siguientes fuentes de información:

- *PROGRAMA NUT®* del Servicio de Admisión del Hospital Universitario Miguel Servet. Se obtuvo información sobre el número e identidad de los pacientes ingresados con diagnóstico de fractura de cadera, a través del servicio de Urgencias, en el día anterior a la consulta.

- El *SERVICIO de ARCHIVOS* del Hospital Universitario Miguel Servet: proporcionó información sobre el número total de pacientes ingresados en el Hospital con diagnóstico de fractura de cadera en el periodo de estudio.

- *HISTORIA CLÍNICA* tanto en formato electrónico como en formato papel. Fue la principal fuente de información de los pacientes incluidos en el estudio. La información obtenida fue:

Historia clínica en formato electrónico:

a- estudio descriptivo: valores de los parámetros hematológicos analizados al ingreso y a las 24 horas del mismo.

b- estudio de efectividad de los tratamientos: valores de los parámetros hematológicos analizados en el periodo postquirúrgico.

Historia clínica en formato papel

a- estudio descriptivo: información de las variables demográficas, sociológicas, clínicas y de gestión clínica recogidas.

b- estudio de efectividad de los tratamientos: datos de dosis de hierro intravenoso, epoetina alfa y antibióticos no incluidos en las profilaxis quirúrgicas administrados se obtuvieron de las gráficas de enfermería por considerar que reflejaban la información de forma más realista. También se obtuvo de la historia clínica los parámetros de efectividad de los tratamientos de la anemia: datos referentes a la transfusión (momento de la transfusión y unidades transfundidas) y la información referente a estancias postquirúrgicas y complicaciones hospitalarias.

III.RESULTADOS

- 1. Estudio descriptivo global de los pacientes.***
- 2. Estudio de la transfusión sanguínea.***
- 3. Estudio de los valores analíticos.***
- 4. Estudio de las complicaciones y efectos secundarios.***
- 5. Estudio del ajuste real a protocolo.***

III.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO GLOBAL DE LOS PACIENTES

Análisis de la muestra

Se ha realizado un análisis descriptivo de la muestra de pacientes intervenidos de cirugía de fractura de cadera bajo un protocolo de ahorro de sangre (PAS) con o sin administración de EPO. Se incluyeron todos los pacientes ingresados durante el año 2006 con diagnóstico de fractura de cadera, excluyendo menores de 65 años, los diagnosticados de fractura patológica y aquellos por los que se optó por tratamiento conservador. Para ello se han analizado variables cuantitativas y cualitativas. De las variables cuantitativas se ha calculado media, mediana, desviación estándar, máximo y mínimo. De las variables cualitativas se han calculado las frecuencias absolutas y las frecuencias relativas, expresadas como porcentaje sobre el total de casos válidos.

Variables demográficas y sociales

Sexo, edad, peso y talla al ingreso

Se analizaron los datos de 446 pacientes, 75 varones (16,9%) y 370 mujeres (83,1%). Los valores de edad, peso y talla se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 1. Estadísticos de edad, peso y talla

	Talla	Peso	Edad
Media	159,1	63,8	84,7
Mediana	163	62	85
Desv. típ.	7,7	11,1	7,2
Mínimo	145	40	65
Máximo	180	97	102

Domicilio del paciente

Los diferentes tipos de residencia de los pacientes se presentan en la figura siguiente, el 59% de los pacientes vivía acompañado y el 27% en residencia.

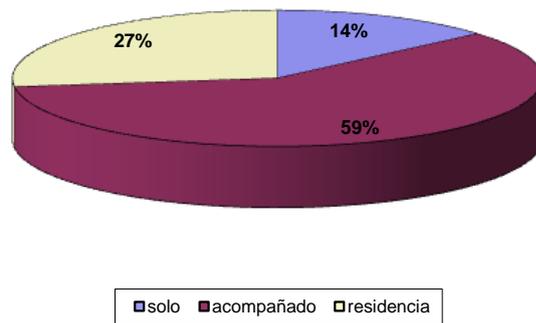


Figura 1. Tipos de residencia

Variables clínicas

Tipo de fractura

Se intervinieron 237 fracturas pertrocantéreas (53,3%), 190 subcapitales (43,7%) y 18 (4%) subtrocantéreas.

Patología concomitante

Las diferentes variables de antecedentes patológicos de los pacientes se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 2. Presencia de patologías previas

Patología		Frecuencia	Porcentaje
HTA	Sí	274	61,6%
	No	171	38,4%
DM	Sí	90	20,2%
	No	356	79,8%
PC	Sí	120	26,9%
	No	326	73,1%
PH	Sí	29	6,6%
	No	417	93,5%
PR	Sí	60	13,5%
	No	386	86,5%
PD	Sí	69	15,5%
	No	377	84,5%
Demencia	Sí	104	23,3%
	No	342	76,7%
Neurológicas	Sí	108	24,2%
	No	338	75,8%

HTA: hipertensión arterial, DM: Diabetes Mellitus, PC: Patología cardiaca, PR: Patología Respiratoria, PH: Patología hematológica, PD: Patología Digestiva

Doscientos setenta y cuatro pacientes (61,6%) llevaban tratamiento hipotensor. Noventa pacientes estaban diagnosticados de diabetes mellitus (20,2%). Ciento veinte registro de patología cardiaca (26,9%). Algún tipo de patología hematológica se constató en 29 ocasiones (6,6%). Se recogieron ciento cuatro casos diagnosticados de demencia (23,3%). Ciento ocho pacientes presentaban alteraciones neurológicas (24,2%).

Riesgo quirúrgico

El riesgo quirúrgico mediante la clasificación ASA (American Society of Anesthesiology) queda plasmado en la figura 2. El 60,2% presentaban un riesgo ASA III.

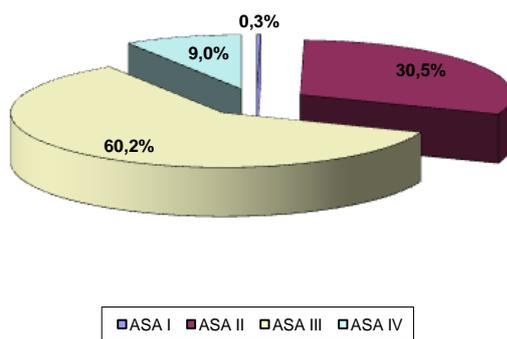


Figura 2. Porcentajes de las categorías de Índice ASA

Consumo domiciliarios de fármacos

Treinta y ocho pacientes no tenían prescrito ningún fármaco (8,5%) mientras que 408 (91,5%) si lo tomaban. Recibían hierro al ingreso 23 pacientes (5,2%). Los fármacos modificadores del sangrado se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 3. Consumo de fármacos que afectan al sangrado

	Frecuencia	Porcentaje válido
No consumían	289	64,9
Antiagregantes	131	29,4
Acenocumarol	22	4,9
Antagonistas del calcio	1	0,2
Aas + acenocumarol	1	0,2
Aas + antagonistas del calcio	1	0,2
Total	445	100,0

Evaluación del grado de anemia

La media de Hb al ingreso fue de 12,9 y a las 24 h fue de 11,3 g/dl. Las diferencias entre ambos valores fueron estadísticamente significativas, $p < 0,001$.

Así, el porcentaje de anemia al ingreso, según criterios previamente expuestos, fue de 127 casos de 441 datos de pacientes disponibles (28,5%), distribuidos por sexo de la siguiente manera: varones 29 casos de 74 pacientes disponibles (38,7%); mujeres: 98 casos de 367 disponibles (26,5%). Los porcentajes a las 24 horas variaban de la siguiente manera: total 34,1%, varones 37,3%, mujeres 33,5%.

La gravedad de la anemia, distribuida por cifras de hemoglobina al ingreso, resultó como se describe en la siguiente tabla.

	Frecuencia	Porcentaje válido
Hgb<6 gr/dl	1	,3
Hgb 6-8 gr/dl	4	1,1
Hgb 8-10 gr/dl	15	4,2
Hgb 10-12 gr/dl	102	28,8
Hgb>12 gr/dl	232	65,5
Total	354	100,0

Tabla 4. Distribución del valor de hemoglobina al ingreso

Los parámetros hematológicos medidos a las 24 h del ingreso se presentan en la siguiente tabla.

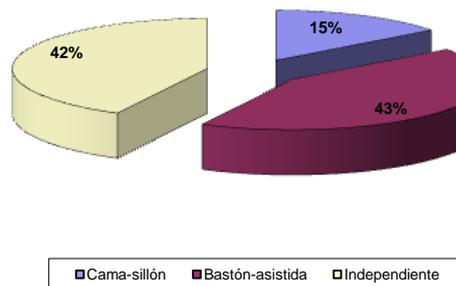
Tabla 5. Evolución de los parámetros hematológicos a las 24h, media±DE

	24 h
Hemoglobinemia	11,3+1,7
Hematocrito	34,1+5,42
RDW	14,5+7,7
RST	1,1+0,47
Sideremia	96,1+105
Ferritina	295,6+226,2
Haptoglobina	193,5+81,3
Transferrina	170,3+45
% IST	40,3+40,7
% reticulocitos	3,4+15,9
PCR	87,4+63,2
D-dímero	610,5+685

Estado de movilidad al ingreso

La movilidad de los pacientes previa a la intervención se presenta en la figura siguiente, sólo un 42% de los pacientes presentaban independencia.

Figura 3. Movilidad previa a la intervención



Variables quirúrgicas

Tipo de intervención

Se intervinieron 237 fracturas pertrocantéreas (53,3%), 190 subcapitales (43,7%) y 18 (4%) subtrocantéreas. El tipo de osteosíntesis se presenta en la tabla siguiente.

Tabla 6. Tipo de osteosíntesis

	Frecuencia	Porcentaje válido
DHS	1	0,2
Enclavado endomedular	235	53,4
PPC	137	31,1
PTC	15	3,4
Atornillado	30	6,8
Clavo largo	13	3,0
Total	440	100,0

DHS: Dinamic Hip Screw; Enclavado: Clavo trocantérico tipo ITST ; PPC: Prótesis Parcial de Cadera tipo Furlong; PTC: Prótesis total de cadera tipo Versys; Atornillado: percutáneo con 3 tornillos de 6,5mm

Tipo de anestesia

El tipo de anestesia fue raquídea en 429 pacientes (99,1%) de los casos. El resto se sometió a anestesia general.

Duración de la intervención

La media de duración de la IQ fue 48,5 minutos, la mediana 45, la DE 17,9, el valor mínimo 20 y el máximo 135.

El tiempo de intervención, según el tipo de fractura, se representa en la tabla siguiente:

Tabla 7. Tipo de fractura y tiempos

	Tipo fractura			
	Pertrocantérea	Subcapital	Subtrocantérea	P
Duración IQ, minutos	42,7	55,0	62,5	<0,001

P: prueba de Kruskal-Wallis

Drenajes

Ciento tres pacientes (24,3%) no precisaron drenaje, incluyendo atornillados percutáneos y algunos enclavados seleccionados. 178 pacientes (42,0%) recibieron uno, 134 (30,0%) precisaron dos y 9 pacientes (2,1%) recibieron tres. La relación del tipo de fractura con el número de drenajes se presenta en la tabla siguiente:

Tabla 8. Relación entre el tipo de fractura y el número de drenajes

	Nº drenajes dejados				Total
	0	1	2	3	
Pertrocantérea	74 (33,2%)	146 (65,5%)	3 (1,3%)	0	223
Subcapital	28 (15,3%)	19 (10,4%)	127 (69,4%)	9 (4,9%)	183
Subtrocantérea	1 (5,9%)	12 (70,6%)	4 (23,5%)	0	17
Total	103	177	134	9	423

Existieron un mayor número de pacientes con dos o tres drenajes intervenidos de fractura subcapital. Los intervenidos de fracturas pertrocantéreas o subtrocantéreas, presentaron mayor número de pacientes con un sólo drenaje.

Postoperatorio

Los días hasta sentarse, bipedestación y deambulación tras ser sometidos a cirugía, se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 9. Estadísticos de días hasta sentarse, bipedestación o deambulación

	Sedestación	Bipedestación	Deambulación
Media	3,4	6,7	7,6
Mediana	3	6	7
Desv. típ.	1,5	4	3,9
Mínimo	1	3	3
Máximo	13	30	30

La relación entre los tipos de fractura con los días hasta sedestación, bipedestación y deambulación se presenta en la tabla siguiente.

Tabla 10. Tipo de fractura y tiempos

	Tipo fractura			
	Pertrocantérea	Subcapital	Subtrocantérea	P
Días hasta sentarse	3,3	3,4	3,8	0,28 2
Días hasta bipedestación	7,0	6,1	6,0	0,79 2
Días hasta deambulaci3n	8,0	7,0	7,6	0,68 6

P: prueba de Kruskal-Wallis

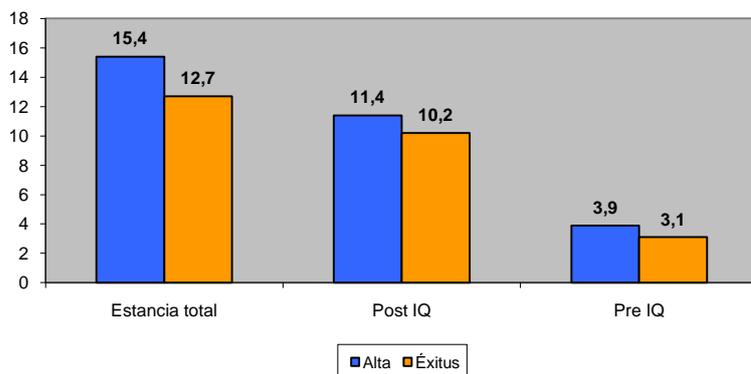
Los días hasta sedestaci3n, bipedestaci3n y deambulaci3n no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Variables de gesti3n clínic

La estancia media fue de 15,2 días (DE 7,1), la mediana 14, el valor mínimo 2 días y el máximo 60 días. La estancia media prequirúrgico fue de 3,8 días (DE 2,9), la mediana 3, el valor mínimo 0 días y el máximo 30 días. La estancia media postquirúrgico fue de 11,4 días (DE 5,9), la mediana 10, el valor mínimo 2 días y el máximo 43 días.

Los días de estancia media total, previa a la intervenci3n y posterior a la misma se presentan en la figura siguiente. La estancia media total fue significativamente mayor en pacientes que recibieron alta médica (U de Mann-Whitney, $p=0,008$).

Figura 4. Estancias en pacientes con alta y éxitus



Las medias aritméticas con sus correspondientes descriptivos estadísticos, de la **estancia hospitalaria en relación con la hemoglobina al ingreso**, se detallan en la tabla continua.

Tabla 11. Estancia hospitalaria según hemoglobina al ingreso

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Límite inferior	Límite superior	Mínimo	Máximo
Hgb<6	1	22,00	22	22
Hgb 6-8	4	19,00	9,381	4,690	4,07	33,93	11	29
Hgb 8-10	15	19,40	9,523	2,459	14,13	24,67	10	42
Hgb10-12	100	15,83	6,714	,671	14,50	17,16	4	38
Hgb>12	230	14,71	7,000	,462	13,80	15,62	3	60
Total	350	15,30	7,117	,380	14,55	16,05	3	60

Hemoglobina en gr/dl. Límites para un intervalo de confianza del 95%

Se aprecia una relación inversamente proporcional entre la hemoglobina al ingreso y el tiempo de estancia, aunque el nivel de significación fue de 0,059,

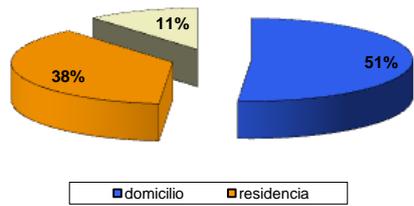
La **estancia en relación con la transfusión** de sangre, resultó favorable a los no transfundidos: 14,10 días frente a 17,33, siendo estadísticamente significativo.

La **estancia según el sexo**: 15,43 días para los 74 varones, 15,27 para las 368 mujeres, sin diferencias significativas.

La **estancia hospitalaria en relación con la edad**, no presentó diferencias significativas: 14,86 días de media para los menores de 80 años, 15, 41 para los que habían superado esa edad.

El destino de los pacientes se presenta en la figura siguiente, en ella se ve que el 52% de los casos fue el domicilio.

Figura 5. Destino al alta



III.2. ESTUDIO DE LA TRANSFUSION SANGUINEA

Porcentaje de pacientes transfundidos

Recibieron transfusión sanguínea 173 pacientes (39,1%), no la recibieron 270 pacientes (60,9%).

Numero de concentrados de hematíes transfundidos

Los pacientes restantes recibieron una, dos, tres, cuatro, cinco o más unidades de concentrados de hematíes (CH) en las frecuencias que se indican en la tabla siguiente.

Tabla 12. Número de transfusiones recibidas

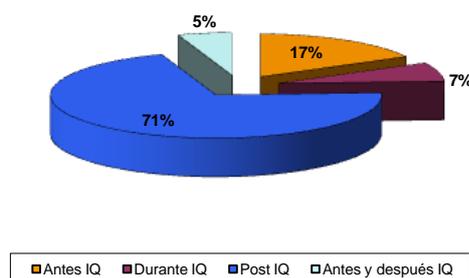
Número de CH	Frecuencia	Porcentaje
1	35	21,0
2	95	56,9
3	14	8,4
4	21	12,6
5	1	,6
6	1	,6

El 56% de los pacientes que recibió transfusión, recibió dos CH y un CH lo recibieron el 21% de los pacientes transfundidos. Sólo el 22,2% recibieron 3 o más concentrados.

Momento de la transfusión

El momento de la transfusión se presenta en la figura siguiente, en ella se ve que en el 71% de los casos fue posterior a la IQ.

Figura 6. Momento de la transfusión



La estancia hospitalaria, el valor del hematocrito en el despertar y la hemoglobina a las 24 horas de la intervención, se relacionaron con el momento transfusional, obteniendo los resultados resumidos en la siguiente tabla.

Tabla 13. Estancia, hematocrito y hemoglobina según el momento de la transfusión.

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza media al 95%	
						LIM inferior	LIM superior
Estancia hospitalaria	Antes IQ	29	16,86	7,244	1,345	14,11	19,62
	Durante IQ	12	19,67	9,345	2,698	13,73	25,60
	PostIQ	115	16,97	8,559	,798	15,39	18,55
	Antes y postIQ	9	17,78	9,680	3,227	10,34	25,22
	Total	165	17,19	8,416	,655	15,90	18,49
Hcto en despertar	Antes IQ	13	30,9000	2,5797	,71549	29,3411	32,4589
	Durante IQ	6	26,4833	2,27457	,92859	24,0963	28,8703
	PostIQ	44	25,4477	5,57496	,84046	23,7528	27,1427
	Antes y postIQ	6	27,5500	5,45518	2,22707	21,8251	33,2749
	Total	69	26,7478	5,27724	,63531	25,4801	28,0155
Hemoglobina postintervención	Antes IQ	25	10,824	4,1867	,8373	9,096	12,552
	Durante IQ	11	10,764	4,8609	1,4656	7,498	14,029
	PostIQ	101	8,979	5,9376	,5908	7,807	10,151
	Antes y postIQ	7	10,186	3,5517	1,3424	6,901	13,471
	Total	144	9,494	5,5155	,4596	8,586	10,403

Las diferencias fueron significativas (0,010) sólo en el caso del valor del hematocrito en el despertar.

Criterios transfusionales restrictivos

Recibieron transfusión sanguínea 173 pacientes (39,1% del total). A modo de recuerdo, los criterios transfusionales restrictivos incluían pacientes transfundidos, con

cualquier valor de hemoglobina, si presentaban clínica de anemia aguda (hipotensión, taquicardia, taquipnea, disnea, ángor...), o sin clínica con hemoglobinas inferiores a 8 g/dl ó 9 g/dl en pacientes con antecedentes cardiológicos o neurológicos. Así, se ajustaron a protocolo 128 pacientes (79%), no cumpliéndose este en 34 ocasiones (21%). En 11 casos no quedó registrado el valor de hemoglobina que precedió a la transfusión (valores perdidos).

Características transfundidos vs no transfundidos

Se ha realizado un análisis bivalente comparando la influencia de las diferentes variables en la aplicación de transfusión sanguínea alogénica (TSA). Se ha determinado la relación con otras variables cuantitativas mediante la prueba de Chi cuadrado con el valor Chi cuadrado de Pearson. Para determinar si las variables cuantitativas presentaban diferencias significativas en cuanto a recibir transfusión o no, se ha utilizado la prueba no paramétrica de Mann-Whitney tras comprobar por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov que las variables no seguían distribución normal y con la t de Student para datos independientes si seguían distribución normal. Se ha fijado un nivel umbral de $p=0,05$ para determinar si se aceptaban o rechazaban las hipótesis nulas.

Las variables seleccionadas para el análisis y que se espera puedan estar relacionadas con la TSA han sido: edad, sexo, índice ASA, tipo de fractura, uso de fármacos que afectan al sangrado, tiempo de IQ, y hemoglobinemia al ingreso.

- El porcentaje de varones transfundidos fue el 28%, el porcentaje de mujeres transfundidas fue el 41,4%. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, (Chi cuadrado de Pearson, $p=0,030$)
- Recibieron transfusión el 44,1% de las fracturas petrocantéreas, el 29,3% de las subcapitales y el 72,2% de las subtrocantérea. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, (Chi cuadrado de Pearson, $p<0,001$)
- El porcentaje de pacientes transfundidos que consumían fármacos que afectaran al sangrado fue 39,0%, el porcentaje de pacientes transfundidos que no consumían fármaco fue el 39,5%. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas, (Chi cuadrado de Pearson, $p=0,956$).
- Recibieron transfusión el 30,4% de los pacientes con ASA I ó II y el 43,7% de los pacientes con ASA III ó IV. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, (Chi cuadrado de Pearson, $p=0,022$).

- El porcentaje de pacientes transfundidos que no recibieron EPO fue el 36,1%, el porcentaje de pacientes transfundidos que sí recibieron EPO fue el 46,9%. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, (Chi cuadrado de Pearson, $p=0,042$).

- La media de edad de los pacientes transfundidos fue de 83 años, la de los pacientes transfundidos fue de 86 años. Las diferencias fueron significativas, $p<0,001$.

- La media de duración de la intervención fue de 48 minutos, tanto en los pacientes transfundidos como los no transfundidos.

- La media de hemoglobinemia inicial fue de 13,53 en los no transfundidos y de 11,9 en los transfundidos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas (t de Student, $p<0,001$).

III. 3. ESTUDIO DE LOS VALORES ANALITICOS

La evolución de los parámetros hematológicos y del metabolismo del hierro a estudio, se realizó en primer lugar de forma global para todos los pacientes analizados.

La media de Hb al ingreso fue de 12,9 y a las 24 h fue de 11,3 g/dl. Las diferencias entre ambos valores fueron estadísticamente significativas, $p < 0,001$.

Los parámetros hematológicos medidos a las 24 h del ingreso, al séptimo día postintervención, y a los 30 días se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 14. Evolución de los parámetros hematológicos a las 24h, a los 7 y 30 días, media±DE

	24 h	Día 7	Día 30
Hemoglobinemia	11,3±1,7	10,2±1,2	12,4±1,1
Hematocrito	34,1±5,42	30,9±3,9	37,5±3,5
RDW	14,5±7,7	15,9±9,0	14,8±2,3
RST	1,1±0,47	1,6±0,6	1,9±1,2
Sideremia	96,1±105	58,3±44,7	62,4±34,0
Ferritina	295,6±226,2	468,3±326,9	258,6±165,5
Haptoglobina	193,5±81,3	209,1±118,6	214,7±83,1
Transferrina	170,3±45	163,6±44,7	199,0±43,3
% IST	40,3±40,7	24,9±11,7	21,6±8,6
% reticulocitos	3,4±15,9	5,1±2,5	16,3±118,3
PCR	87,4±63,2	56,4±47,4	16,7±28,1
Dímero D	610,5±685	1.111,5±1.342	527,8±727,0

Los incrementos porcentuales en los periodos considerados se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 15. Evolución de los parámetros hematológicos a las 24h, a los 7 y 30 días, porcentaje de cambio

	24 h-30d	24h-7d	7d-30d
Hemoglobinemia	9,19%	-11,01%	22,70%
Hematocrito	10,05%	-14,40%	28,56%
RDW	2,64%	10,16%	-6,83%
RST	61,52%	35,78%	18,96%
Sideremia	-35,00%	-39,26%	7,02%
Ferritina	-12,49%	58,42%	44,76%
Haptoglobina	10,97%	8,06%	2,69%
Transferrina	16,84%	-3,91%	21,60%
% IST	-46,34%	-38,19%	13,18%
% reticulocitos	372,47%	47,77%	219,73%
PCR	-80,85%	-35,43%	70,34%
D dímero	-13,55%	82,06%	52,51%

La evolución de la hemoglobinemia y hematocrito en los diferentes momentos se presenta en las siguientes figuras. El valor etiquetado como “despertar”, corresponde a la cifra obtenida en un tiempo menor a las dos horas tras la cirugía. El correspondiente a “postIQ”, refleja el dato obtenido a las 24 horas del acto quirúrgico. Los valores “día 7” y “día 30” se refieren al tiempo postcirugía.

Figura 7. Evolución de la hemoglobinemia

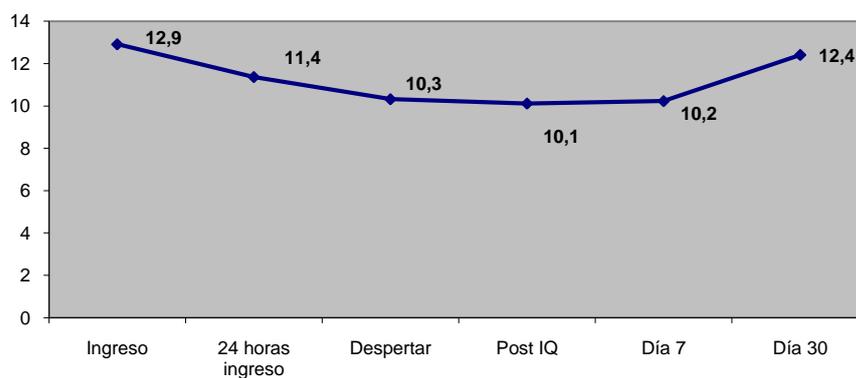
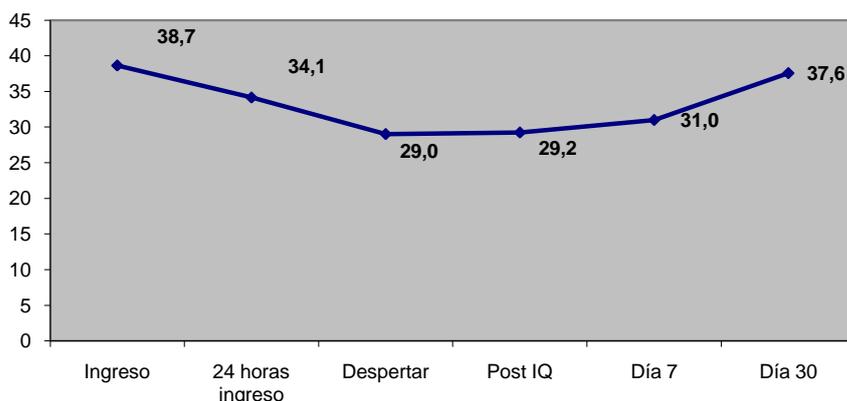


Figura 8. Evolución del hematocrito



Evolución de los parámetros relacionados con la anemia: análisis comparativo

Se analizó en este apartado la evolución, para todo el grupo de pacientes, de los parámetros hematológicos a las 24 horas, a los siete días y a los treinta días. Se realizó un contraste de medias de las variables en los tres momentos.

Para contrastar la igualdad de medias, se realizó en primer lugar una prueba de Kolmogorov-Smirnov, para ver si la variable a analizar presentaba una distribución normal en todos los puntos y todos los momentos. El resultado fue tal que solo la Hb seguía una distribución normal, por lo que se utilizó el análisis de la varianza, ANOVA, ANOVA de medidas repetidas, para contrastar la igualdad de las medias. En las variables que no seguían la distribución normal se utilizó la prueba no paramétrica de Friedman.

El valor de p determinado por las pruebas (ANOVA u Friedman) superior a 0,05, confirmaba la igualdad de medias entre las mediciones, y valores inferiores la descartaban.

Una vez comprobado que existían diferencias en los cuatro momentos, se comprobó si existían cambios entre los tres momentos. Para ello se realizan contrastes de dos medias, t-Student en variable normal y T de Wilcoxon, en los dos intervalos de tiempo que transcurren entre los tres puntos de medición.

Debido al elevado número de contrastes que se emplearon tras el ANOVA y Friedman y para minimizar el peso del azar a la hora de rechazar la igualdad entre dos

puntos, se bajó el umbral p de aceptación. Debido a que se realizaban tres contrastes en cada variable, se dividió por tres el nivel fijado para todo el estudio de 0,05. Es decir, el valor de p que marcaba la frontera de aceptación de la igualdad de medias fue 0,016 (0,05/3). Los resultados se presentan en la tabla.

Tabla 16. Evolución de los parámetros hematológicos a las 24h, a los 7 y 30 días, valores de p

	24h-7d-30d	24h-7d	7d-30d	24h-30d
Hemoglobina	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Hematocrito	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
RDW	0,001	<0,001	0,037	0,025
RST	<0,001	<0,001	0,009	<0,001
Sideremia	0,162	Se acepta que los valores son iguales		
Ferritina	<0,001	<0,001	<0,001	0,379
Haptoglobina	0,969	Se acepta que los valores son iguales		
Transferrina	0,003	0,748	<0,001	<0,001
% IST	0,507	Se acepta que los valores son iguales		
% reticulocitos	<0,001	<0,001	<0,001	0,399
PCR	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
D-dímero	0,018	<0,001	0,030	0,297

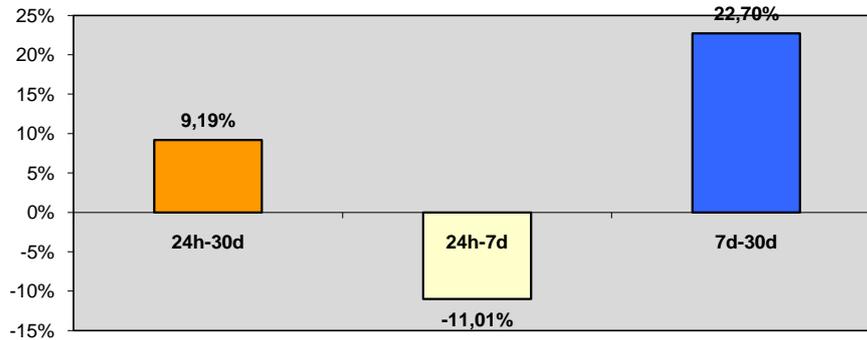
Hemoglobinemia, p (ANOVA y t de Student), resto de variables p (Friedman y U de Mann-Whitney)

Se analiza a continuación los valores de los diferentes parámetros.

Hemoglobinemia

Las variaciones porcentuales de este parámetro se presentan en la figura siguiente.

Figura 9. Variaciones en hemoglobinemia



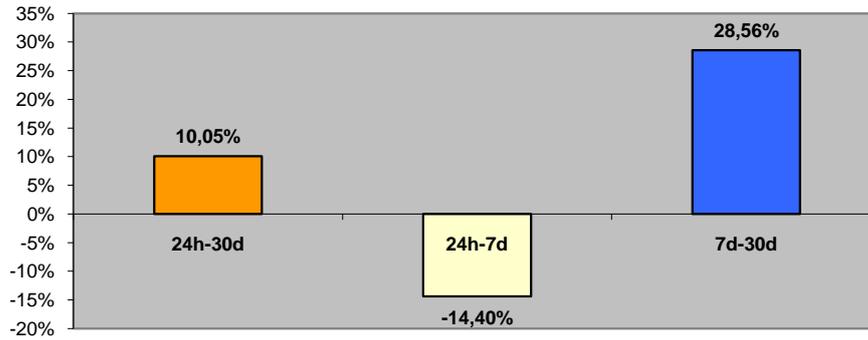
Este parámetro presentó diferencias significativas en los cuatro resultados presentados en la tabla 15.

- La variable hemoglobinemia presenta diferencias en todos los momentos
- En los primeros 7 días tras la intervención, la media disminuye un 11%
- En los días 7-30 aumenta un 22%
- En el intervalo entre el día 1 y el 30 se incrementa en un 9%

Hematocrito

Las variaciones porcentuales de este parámetro se presentan en la figura siguiente.

Figura 10. Variaciones en hematocrito



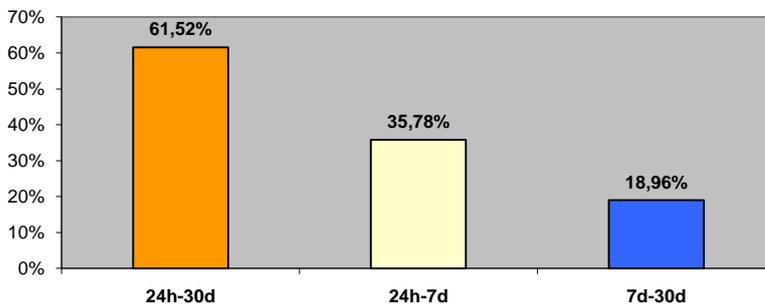
Este parámetro presentó diferencias significativas en los cuatro resultados.

- La variable hematocrito presenta diferencias en todos los momentos
- En los primeros 7 días, la media disminuye un 14%
- En los días 7-30 aumenta un 28,5%
- En el intervalo entre el día 1 y el 30 se incrementa en un 10%

RST

Las variaciones porcentuales de este parámetro se presentan en la figura siguiente.

Figura 11. Variaciones en RST



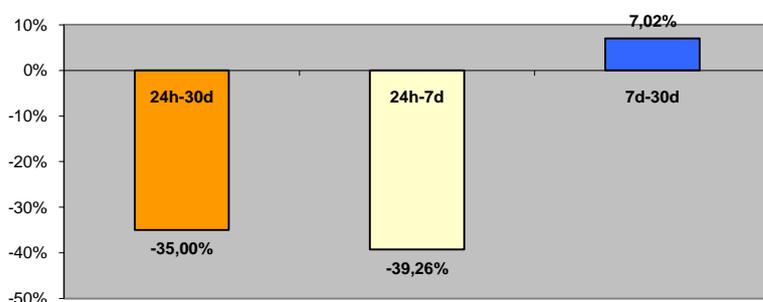
Este parámetro presentó diferencias significativas en los cuatro resultados presentados en la tabla 15.

- La variable RST presenta diferencias en todos los momentos
- En los primeros 7 días, la media aumenta un 35%
- En los días 7-30 aumenta casi un 19%
- En el intervalo entre el día 1 y el 30 se incrementa en un 61,5%

Sideremia

Las variaciones porcentuales de este parámetro se presentan en la figura siguiente.

Figura 12. Variaciones en sideremia



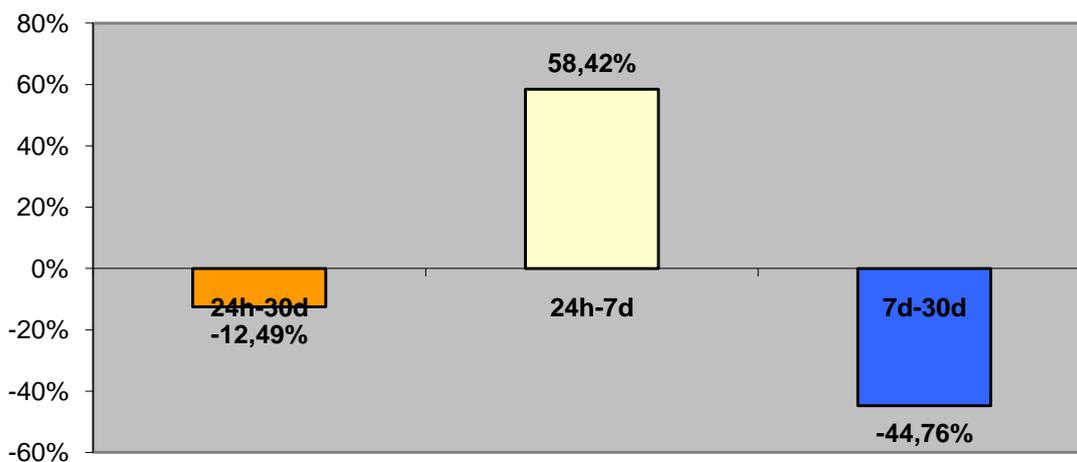
Este parámetro no presentó diferencias significativas entre los tres momentos de medición.

- La variable sideremia no presenta diferencias significativas entre las 24h y los 30 días
- En los primeros 7 días, la media se reduce un 39%
- En los días 7-30 aumenta un 7%
- En el intervalo entre el día 1 y el 30 se reduce en un 35%

Ferritina

Las variaciones porcentuales de este parámetro se presentan en la figura siguiente.

Figura 13. Variaciones en ferritina



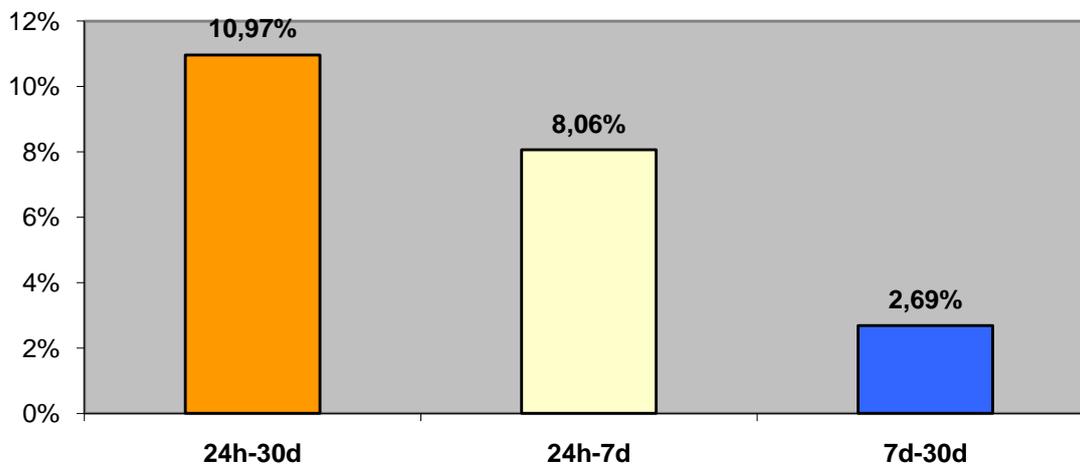
Este parámetro presentó diferencias significativas, pero no entre los tres momentos de medición, ya que no presentaba diferencias entre las primeras 24 h y el día 30.

- La variable presenta diferencias significativas entre las 24h y los 7 días, entre los 7 y los 30 días, pero no entre las primeras 24 h y los 30 días
- En los primeros 7 días, la media aumenta un 58%
- En los días 7-30 se reduce un 44%%
- En el intervalo entre el día 1 y el 30 se reduce en un 12%

Haptoglobina

Las variaciones porcentuales de este parámetro se presentan en la figura siguiente.

Figura 14. Variaciones en haptoglobina



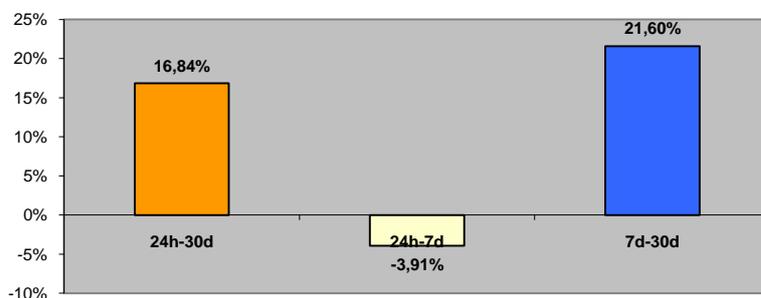
Este parámetro no presentó diferencias significativas entre los tres momentos de medición.

- La media de haptoglobina se incrementa en un 8% en los primeros 7 días
- En los días 7-30 se incrementa un 44%
- En el intervalo entre el día 1 y el 30 se incrementa casi en un 11%

Transferrina

Las variaciones porcentuales de este parámetro se presentan en la figura siguiente.

Figura 15. Variaciones en transferrina



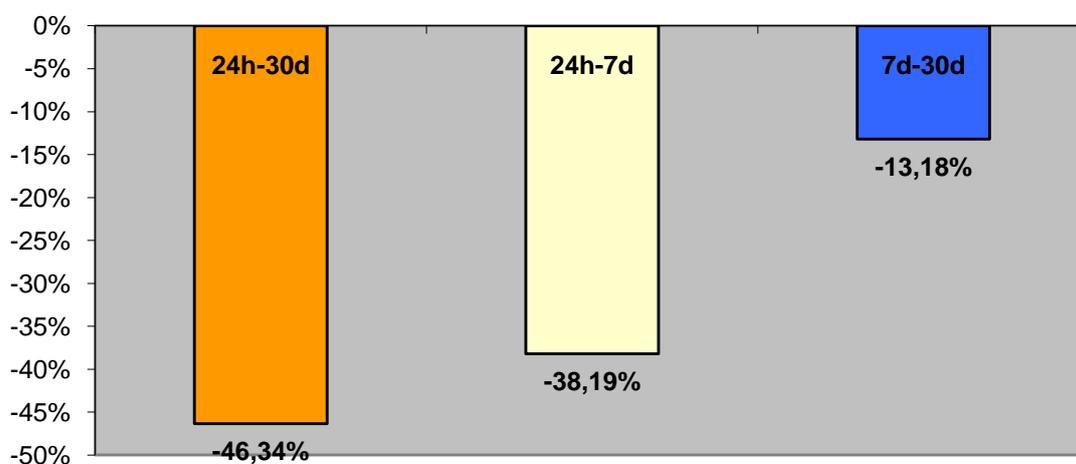
Este parámetro presentó diferencias significativas entre los tres momentos de medición, si bien no en todos los momentos.

- La variable no presenta diferencias significativas entre las 24h y los 7 días, pero sí entre los 7 y los 30 días y entre las primeras 24 h y los 30 días
- La media de transferrina se reduce en un 3,9% en los primeros 7 días, reducción no significativa
- En los días 7-30 se incrementa un 21,6%
- En el intervalo entre el día 1 y el 30 se incrementa casi en un 17%

% IST

Las variaciones porcentuales de este parámetro se presentan en la figura siguiente.

Figura 16. Variaciones en % IST



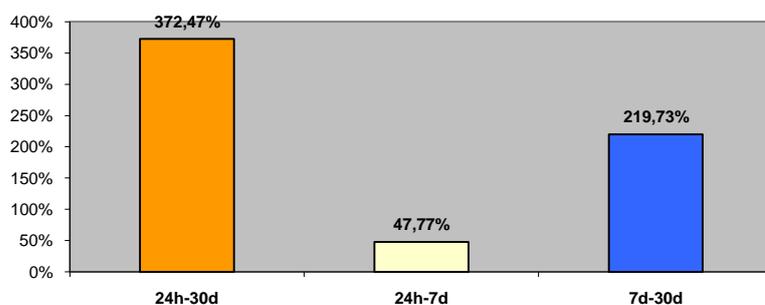
Este parámetro no presentó diferencias significativas entre los tres momentos de medición.

- La variable no presenta diferencias significativas entre los tres puntos
- La media se reduce en un 38% en los primeros 7 días, reducción no significativa
- En los días 7-30 se un 13%, reducción no significativa
- En el intervalo entre el día 1 y el 30 se reduce en 46%, reducción no significativa

% Reticulocitos

Las variaciones porcentuales de este parámetro se presentan en la figura siguiente.

Figura 17. Variaciones en % reticulocitos



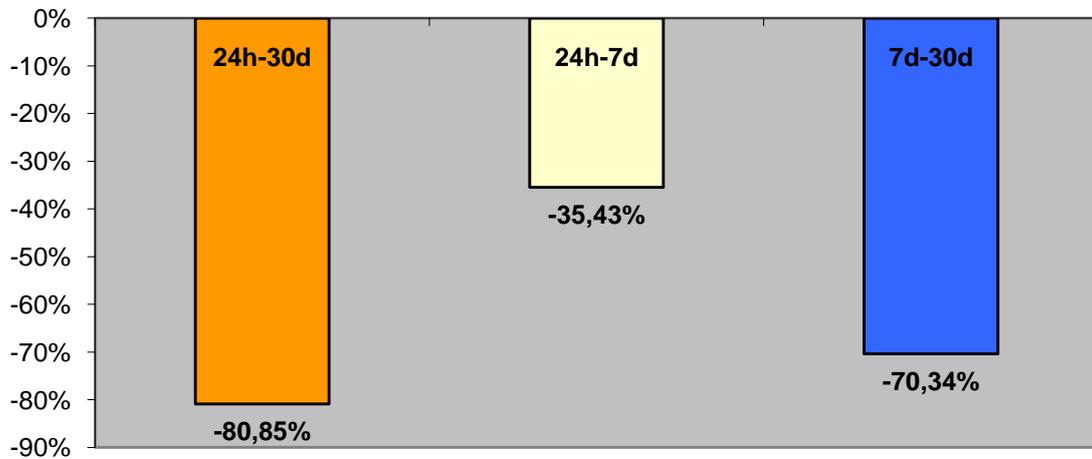
Este parámetro presentó diferencias significativas entre los tres momentos de medición, pero no en todos los momentos.

- La variable presenta variaciones significativas a lo largo de los 30 días
- La media se aumenta en un 47% en los primeros 7 días, reducción significativa
- En los días 7-30 aumenta un 219%, reducción significativa
- En el intervalo entre el día 1 y el 30 se incrementa en 372%, reducción no significativa. En la tabla 6 se puede ver que la DE es muy superior a la media a las 24 h y aún más a los 30 días. Por ello aunque la diferencia en medias es muy grande, existen muchos valores alejados de la misma, lo que hace difícil establecer diferencias significativas.

% PCR

Las variaciones porcentuales de este parámetro se presentan en la figura siguiente.

Figura 18. Variaciones en PCR



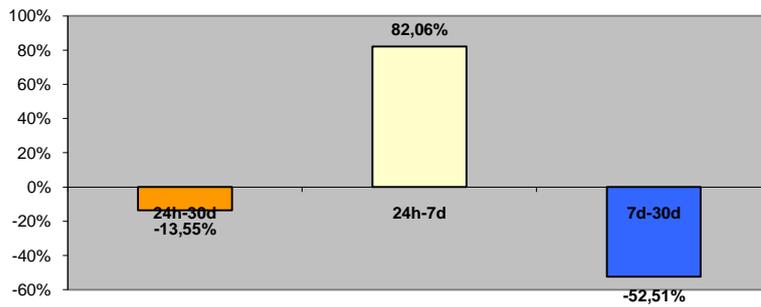
Este parámetro presentó diferencias significativas entre los tres momentos de medición, y en todos los momentos.

- La variable presenta variaciones significativas a lo largo de los 30 días
- La media se reduce en un 35% en los primeros 7 días, reducción significativa
- En los días 7-30 se reduce en un 70%, reducción significativa
- En el intervalo entre el día 1 y el 30 se reduce en un 80%, reducción significativa.
- La PCR se reduce a lo largo de los 30 días de forma continuada

D Dímero

Las variaciones porcentuales de este parámetro se presentan en la figura siguiente.

Figura 19. Variaciones en D Dímero



Este parámetro presentó diferencias significativas entre los tres momentos de medición, pero no en todos los momentos.

- La variable presenta variaciones significativas a lo largo de los 30 días
- La media aumenta en un 82% en los primeros 7 días, reducción significativa
- En los días 7-30 se reduce en un 52%, reducción no significativa
- En el intervalo entre el día 1 y el 30 se reduce en un 13,5%, reducción no significativa.

Evolución de los parámetros hematológicos en los pacientes que han recibido transfusión y los que no han recibido transfusión

La media de los parámetros hematológicos a las 24 horas se presenta en la tabla siguiente.

Tabla 164. Evolución de los parámetros hematológicos a las 24h, pacientes con y sin transfusión

	Transfusión sí	Transfusión no	p
Hemoglobinemia	10,0	12,1	<0,001
Hematocrito	30,2	36,4	<0,001
RDW	14,2	14,6	0,002
RST	1,2	1,1	0,910
Sideremia	122,9	81,5	0,019
Ferritina	280,9	303,6	0,250
Haptoglobina	184,1	198,7	0,354
Transferrina	172,6	169,0	0,746
% IST	51,9	34,0	0,005
% reticulocitos	3,3	3,5	0,003
PCR	84,9	88,7	0,386
D-dímero	586,7	623,4	0,372

Hemoglobinemia, p (t de Student), resto de variables p (U de Mann-Whitney)

Es decir, la hemoglobinemia, el hematocrito, el RDW, la sideremia, el % IST y el % de reticulocitos presentaban diferencias al 5%, siendo superiores en el grupo de pacientes no transfundidos la Hb, el hematocrito, RDW y % de reticulocitos.

La media de los parámetros hematológicos a los 7 días se presenta en la tabla siguiente.

Tabla 17. Evolución de los parámetros hematológicos a los 7 días, pacientes con y sin transfusión

	Transfusión sí	Transfusión no	P
Hemoglobinemia	9,9	10,4	0,001
Hematocrito	30,0	31,7	0,002
RDW	16,0	15,9	<0,001
RST	1,5	1,6	0,227
Sideremia	58,5	58,2	0,150
Ferritina	495,5	447,3	0,373
Haptoglobina	175,4	235,0	<0,001
Transferrina	158,7	167,4	0,266
% IST	26,8	23,4	0,028
% reticulocitos	5,3	4,9	0,414
PCR	68,3	47,4	0,003
D-dímero	1146,0	1082,5	0,898

Hemoglobinemia, p (t de Student), resto de variables p (U de Mann-Whitney)

Es decir, la hemoglobinemia, el hematocrito, el RDW, la haptoglobina, el % IST y la PCR presentaban diferencias al 5%, siendo superiores en el grupo de pacientes no transfundidos la Hb, el hematocrito y haptoglobina.

La media de los parámetros hematológicos a los 30 días se presenta en la tabla siguiente.

Tabla 18. Evolución de los parámetros hematológicos a los 30 días, pacientes con y sin transfusión

	Transfusión sí	Transfusión no	P
Hemoglobinemia	12,1	12,6	0,007
Hematocrito	36,5	38,3	0,020
RDW	15,8	14,2	0,008
RST	1,7	2,0	0,001
Sideremia	66,8	59,7	0,208
Ferritina	303,2	230,1	0,588
Haptoglobina	227,5	206,9	0,043
Transferrina	188,3	205,8	0,459
% IST	22,6	20,9	0,018
% reticulocitos	9,5	20,3	0,411
PCR	22,0	13,6	0,032
D-dímero	652,6	450,3	0,223

Hemoglobinemia, p (t de Student), resto de variables p (U de Mann-Whitney)

Es decir, la hemoglobinemia, el hematocrito, el RDW, RST, la haptoglobina, el % IST y la PCR presentaban diferencias al 5%, siendo superiores en el grupo de pacientes no transfundidos la Hb, el hematocrito y RST.

La evolución de los niveles de Hb en valor absoluto y los porcentajes de variación se presentan en las figuras siguientes.

Figura 20. Evolución de hemoglobinemia en pacientes transfundidos y no transfundidos

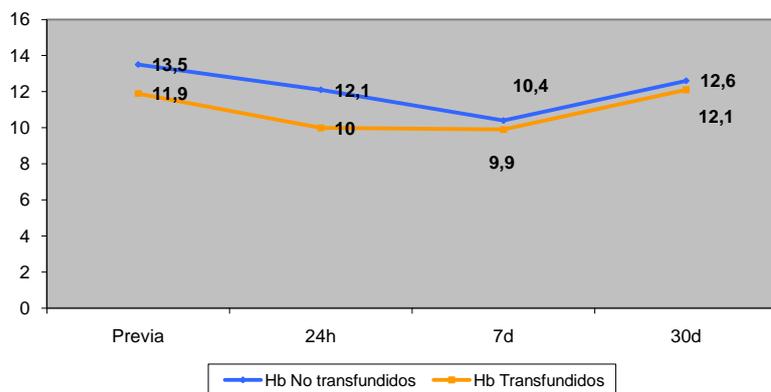
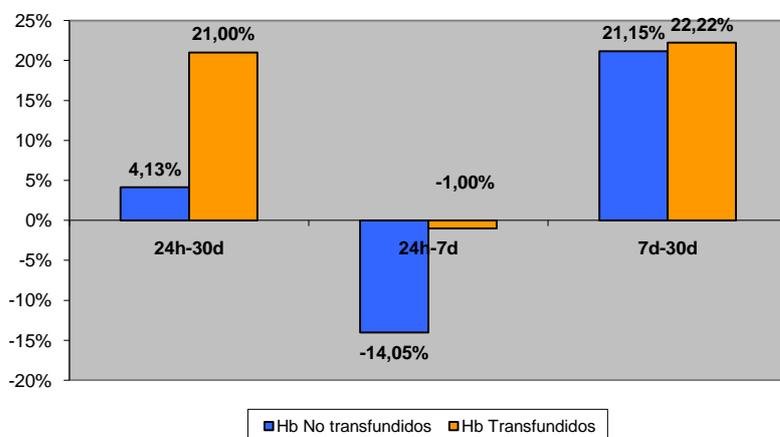


Figura 21. Porcentajes de variación de hemoglobinemia en transfundidos y no transfundidos



Análisis comparativo según uso de EPO

Se ha realizado un análisis bivalente comparando la influencia del uso de EPO en los resultados transfusionales y de evolución de los parámetros hematológicos. Se ha determinado la relación con otras variables cuantitativas mediante la prueba de Chi cuadrado con el valor Chi cuadrado de Pearson. Para determinar si las variables cuantitativas presentaban diferencias significativas en los pacientes, según hayan recibido, o no, alguna dosis de EPO, se ha utilizado la prueba no paramétrica de Mann-Whitney tras comprobar por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov que las variables no seguían distribución normal y con la t de Student para datos independientes si seguían distribución normal. Se ha fijado un nivel umbral de $p=0,05$ para determinar si se aceptaban o rechazaban las hipótesis nulas.

En primer lugar se analiza si las variables que pueden influir en los resultados como edad, sexo e índice ASA se distribuyen por igual entre los pacientes que han recibido EPO o no han recibido.

- Los pacientes que recibieron EPO presentaron una media de 85,1 años ($DE=6,4$), los que no recibieron presentaron una media de 84,6 ($DE=7,4$). La variable edad no se distribuía según una variable normal y la U de Mann-Whitney presentaba un valor $p=0,486$. La edad no presentaba diferencias entre los tratados con EPO.

- Un 12,2% de los varones recibieron EPO por un 28,3% de mujeres. Esta diferencia fue significativa (Chi cuadrado de Pearson, $p=0,004$), Es decir, las mujeres recibieron EPO en más frecuencia que los hombres.

- Un 23,5% de los pacientes con ASA II recibió EPO, un 26,9% de los pacientes con ASA III y un 26,7% de los pacientes con ASA IV. Las diferencias no fueron significativas, $p=0,817$

La media de los parámetros hematológicos a las 24 horas se presenta en la tabla siguiente.

Tabla 19. Evolución de los parámetros hematológicos a las 24h, pacientes con y sin EPO

	EPO sí	EPO no	p
Hemoglobinemia	11,0	11,5	0,032
Hematocrito	32,9	34,6	0,030
RDW	14,1	14,6	0,214
RST	1,3	1,16	0,050
Sideremia	97,3	94,2	0,565
Ferritina	263,4	310,1	0,055
Haptoglobina	192,8	193,4	0,810
Transferrina	174,6	168,2	0,560
% IST	40,8	39,6	0,432
% reticulocitos	6,7	2,0	0,103
PCR	84,1	88,8	0,825
D-dímero	722,2	555,4	0,787

Hemoglobinemia, p (t de Student), resto de variables p (U de Mann-Whitney)

Es decir, la hemoglobinemia y el hematocrito presentaban diferencias al 5%, siendo superiores en el grupo de pacientes que no han llevado EPO. RST y transferrina presentaron valores cercanos a 0,05, los pacientes sin EPO presentaban menor RST y mayor transferrina.

La media de los parámetros hematológicos a los 7 días se presenta en la tabla siguiente.

Tabla 205. Evolución de los parámetros hematológicos a los 7 días, pacientes con y sin EPO

	EPO sí	EPO no	p
Hemoglobinemia	10,2	10,2	0,988
Hematocrito	31,0	30,9	0,991
RDW	16,0	15,9	0,001
RST	1,9	1,4	<0,001
Sideremia	62,6	56,6	0,787
Ferritina	400,1	496,8	0,215
Haptoglobina	201,0	212,5	0,411
Transferrina	161,7	164,4	0,749
% IST	23,9	25,3	0,595
% reticulocitos	5,4	4,9	0,027
PCR	54,6	57,2	0,701
D-dímero	1032,4	1143,0	0,852

Hemoglobinemia, p (t de Student), resto de variables p (U de Mann-Whitney)

Es decir, la hemoglobinemia y el hematocrito no presentaban diferencias al 5% a los siete días. Los pacientes con EPO presentaron mayor RDW, RST y % de reticulocitos a los siete días.

La media de los parámetros hematológicos a los 30 días se presenta en la tabla siguiente.

Tabla 21. Evolución de los parámetros hematológicos a los 30 días, pacientes con y sin EPO

	EPO sí	EPO no	p
Hemoglobinemia	12,4	12,4	0,920
Hematocrito	37,8	37,5	0,736
RDW	14,6	14,9	0,441
RST	1,7	1,9	0,667
Sideremia	57,3	64,3	0,781
Ferritina	249,2	258,8	0,559
Haptoglobina	207,0	216,1	0,232
Transferrina	188,2	202,4	0,550
% IST	22,2	21,4	0,001
% reticulocitos	1,1	21,6	0,997
PCR	12,1	17,7	0,762
D-dímero	416,6	567,3	0,920

Hemoglobinemia, p (t de Student), resto de variables p (U de Mann-Whitney)

Es decir, sólo el % de IST presentaba diferencias a los treinta días entre los pacientes que habían recibido y no habían recibido EPO.

Sin embargo, el hecho de que el uso de EPO estuviera limitado a pacientes con Hgb al ingreso <13gr/dl, anula la posibilidad de comparar valores absolutos de los pacientes que recibieron EPO con los que no lo hicieron, ya que aquellos a los que no les fue administrada partían obligatoriamente de una cifra mayor debido al diseño del estudio. Se estaría comparando directamente el valor de la hemoglobina, hematocrito, etc. a la semana y al mes, entre pacientes que ingresaron con hemoglobina mayor o igual de 13gr/dl y los que acudieron con valores menores a dicha cifra.

A su vez, al realizar el estudio del ajuste real al protocolo, el cual se detalla en profundidad en el capítulo correspondiente, se apreció que el ítem con mayor número de fallos en su ajuste correspondía a la no administración de EPO en pacientes a los que se debería haber inyectado, según el protocolo. Así, se registraron 116 casos, para un total de 210 pacientes con Hb<13gr/dl, que no recibieron su dosis de EPO protocolizada, frente a los 94 que sí lo hicieron. Esta violación del protocolo creó 2 subgrupos de enfermos que resultarían de gran valor para el resultado global del estudio. Se procede a continuación a la exposición de los resultados de los mismos.

Análisis comparativo según uso de EPO en pacientes con hemoglobinemia menor de 13 g/dl

Se ha realizado un análisis bivariante comparando la influencia del uso de EPO en los resultados transfusionales y de evolución de los parámetros hematológicos, restringido a pacientes que pudieran haber recibido EPO, es decir, aquellos de valores de Hb inferior a 13 g/dl.

Se ha determinado la relación con otras variables cuantitativas mediante la prueba de Chi cuadrado con el valor Chi cuadrado de Pearson. Para determinar si las variables cuantitativas presentaban diferencias significativas en los pacientes, según hayan recibido, o no, alguna dosis de EPO, se ha utilizado la prueba no paramétrica de Mann-Whitney tras comprobar por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov que las variables no seguían distribución normal y con la t de Student para datos independientes si seguían distribución normal. Se ha fijado un nivel umbral de $p=0,05$ para determinar si se aceptaban o rechazaban las hipótesis nulas.

En primer lugar se analiza si las variables que pueden influir en los resultados como edad, sexo, índice ASA, comorbilidades al ingreso y tiempo prequirúrgico se distribuyen por igual entre los dos grupos de pacientes.

- Los pacientes que recibieron EPO presentaron una media de 89,0 años (DE=6,3, los que no recibieron presentaron una media de 86,3 (DE=6,5). La variable edad no se distribuía según una variable normal y la U de Mann-Whitney presentaba un valor $p=0,160$. La edad no presentaba diferencias entre los tratados con EPO.

- El porcentaje de varones que no usaron EPO fue de 17,2% y de varones que sí usaron EPO fue 9,6%. Esta diferencia no fue significativa (Chi cuadrado de Pearson, $p=0,109$). Es decir, no existe relación entre el sexo y el uso de EPO en pacientes con Hb inferior a 13 g/dl.

- El riesgo quirúrgico entre los pacientes que recibieron EPO se distribuyó de la siguiente forma: Un 25,0% ASA II, un 67,6% ASA III y un 7,4% ASA IV. La distribución entre los que no la recibieron fue: Un 20,2% ASA II, un 65,5% ASA III y un 14,3% ASA IV. Las diferencias de estos porcentajes entre los grupos no fueron significativas, $p=0,364$.

- La utilización de EPO no presentaba relación estadística con el tipo de fractura. El porcentaje de pacientes que recibieron EPO fue el

28,1% en pertrocantéreas, el 22,8% en subcapitales y el 22,2% en subtrocantéreas, $p=0,433$.

- No existió relación entre el uso de EPO y el de fármacos que afecten al sangrado. El 19,4 de los pacientes que no utilizaron este tipo de fármacos recibió EPO frente el 26,0% de los pacientes que recibieron EPO y consumían este tipo de fármacos, $p=0,384$.

La media de los parámetros hematológicos a las 24 horas se presenta en la tabla siguiente.

Tabla 22. Evolución de los parámetros hematológicos a las 24h, pacientes con y sin EPO, pacientes de menos de 13 g/dl

	EPO sí	EPO no	P
Hemoglobinemia	10,7	10,0	0,008
Hematocrito	32,3	30,4	0,050
RDW	14,2	14,3	0,570
RST	1,3	1,1	0,356
Sideremia	104,0	92,7	0,651
Ferritina	262,7	325,5	0,231
Haptoglobina	196,5	196,4	0,908
Transferrina	174,3	171,6	0,785
% IST	43,5	38,7	0,690
% reticulocitos	6,5	2,5	0,371
PCR	85,5	89,2	0,754
D-dímero	750,1	664,2	0,509

Hemoglobinemia, p (t de Student), resto de variables p (U de Mann-Whitney)

Es decir, la hemoglobinemia y el hematocrito presentaban diferencias al 5%, siendo superiores en el grupo de pacientes que sí han llevado EPO.

La media de los parámetros hematológicos a los 7 días se presenta en la tabla siguiente.

Tabla 23. Evolución de los parámetros hematológicos a los 7 días, pacientes con y sin EPO, pacientes de menos de 13 g/dl

	EPO sí	EPO no	p
Hemoglobinemia	10,2	9,8	0,097
Hematocrito	30,9	30,1	0,287
RDW	16,2	15,7	0,080
RST	1,9	1,5	0,001
Sideremia	65,7	54,0	0,585
Ferritina	385,1	542,9	0,190
Haptoglobina	184,1	220,6	0,185
Transferrina	163,3	165,0	0,561
% IST	24,1	23,7	0,619
% reticulocitos	5,3	4,2	0,003
PCR	51,2	58,4	0,312
D-dímero	928,7	1477,4	0,104

Hemoglobinemia, p (t de Student), resto de variables p (U de Mann-Whitney)

Es decir, la hemoglobinemia y el hematocrito no presentaban diferencias al 5% a los siete días. Los pacientes con EPO presentaron mayor RST y % de reticulocitos a los siete días.

La media de los parámetros hematológicos a los 30 días se presenta en la tabla siguiente.

Tabla 24. Evolución de los parámetros hematológicos a los 30 días, pacientes con y sin EPO, pacientes de menos de 13 g/dl

	EPO sí	EPO no	p
Hemoglobinemia	12,3	12,0	0,238
Hematocrito	37,6	36,5	0,476
RDW	14,8	16,0	0,261
RST	1,7	2,1	0,769
Sideremia	56,1	77,4	0,128
Ferritina	258,0	220,5	0,277
Haptoglobina	213,6	205,8	0,661
Transferrina	188,7	197,0	0,671
% IST	21,8	24,5	0,395
% reticulocitos	1,1	14,3	0,118
PCR	12,9	12,7	0,565
D-dímero	406,9	773,1	0,109

Hemoglobinemia, p (t de Student), resto de variables p (U de Mann-Whitney)

Es decir, ningún parámetro presentaba diferencias a los treinta días entre los pacientes de Hb inferior a 13 g/dl que habían recibido y no habían recibido EPO.

Este resultado llamó negativamente la atención sobre la utilidad de la epoetina alfa. Parecía que su uso no tenía efecto sobre la recuperación de la anemia a medio plazo. Analizando los porqués, se constató que el porcentaje de pacientes transfundidos era sensiblemente mayor con cifras al ingreso de hgb menor de 13gr/dl, por lo que la transfusión podía constituir un sesgo para la evolución de los parámetros hematológicos. Se procedió a relacionar el uso o no de EPO con la transfusión de sangre alogénica.

Los resultados transfusionales en los pacientes de Hb inferior a 13 g/dl, según hubieran o no hubieran recibido EPO se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 25. Relación entre uso de EPO y transfusión, pacientes de menos de 13 g/dl

		Transfusión		Total
		No	Sí	
Uso de EPO, pacientes menos de 13 g/dl	No	42 (36,5%)	73 (63,5%)	115
	Sí	47 (50%)	47 (50%)	94
Total		89	120	209

Chi cuadrado de Pearson: $p=0,05$

Es decir, los pacientes que no recibieron EPO se transfundieron en un 63,5%, mientras que los que sí la recibieron se transfundieron en un 50%. Las diferencias fueron significativas, si bien el valor de p fue justo el valor umbral, $p=0,05$.

Estos datos apuntaban a que la administración de EPO podía “ahorrar” transfusiones con cifras de Hb por debajo del umbral 13. Sin embargo, ¿hasta qué valores podía su aplicación resultar útil? O en otras palabras, ¿por debajo de qué cifras, la prescripción de EPO no lograba disminuir el porcentaje de pacientes transfundidos? Se volvieron a constituir subgrupos, sujetos con hemoglobina menor de 11gr/dl y su relación entre uso de EPO y transfusión, y casos con Hb al ingreso entre 11 y 13gr/dl. Los resultados se presentan en las tablas posteriores.

Tabla 66. Relación entre uso de EPO y transfusión, pacientes de menos de 11 g/dl

		Transfusión		Total
		No	Sí	
Uso de EPO, pacientes menos de 11 g/dl	No	3 (13%)	20 (87%)	23
	Sí	1 (4%)	24 (96%)	25
Total		4	44	48

Test exacto de Fisher: $p=0,338$

Se utilizó el test exacto de Fisher por presentar frecuencias inferiores a 5 dos categorías y por ser una tabla de dos filas y dos columnas. El valor de p del contraste fue de 0,338 por lo que no se puede afirmar que existan diferencias entre los pacientes de menos de 11 g/dl que recibieron EPO y no recibieron EPO.

Tabla 27. Relación entre uso de EPO y transfusión, pacientes de más de 11 g/dl

		Transfusión		Total
		No	Sí	
Uso de EPO, pacientes más de 11 g/dl	No	39 (42,4%)	53 (57,6%)	92
	Sí	46 (66,7%)	23 (33,3%)	69
	Más de 13 g/dl	181 (79,0%)	48 (21,0%)	229
Total		266	124	390

Chi cuadrado de Pearson: $p < 0,001$

Los pacientes de Hb entre 11 y 13 que no recibieron EPO fueron transfundidos en un 57,6%, los que recibieron EPO y presentaban entre 11 y 13 de Hb fueron transfundidos en un 33% y los que presentaron Hb inicial superior a 13 fueron transfundidos en un 21,0%. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p < 0,001$.

No hubo diferencias significativas en el número de transfusiones recibidas y el número de concentrados administrados entre los pacientes que fueron transfundidos, hubieran o no recibido EPO. Los valores se exponen en la tabla siguiente.

Tabla 28. Relación entre uso de EPO y número de transfusiones y número de concentrados.

	epo si o no	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
nº concentrados transfundidos	no	114	2,2018	,97017	,09087
	si	51	2,0784	,91309	,12786
Número de transfusiones	no	112	1,25	,511	,048
	si	52	1,23	,509	,071

Sin embargo, el hecho de que ambos factores, transfusión y uso de EPO, se solaparan en un gran número de casos, podía provocar sesgos en la evolución de los parámetros hematológicos a estudio. Esto hacía necesaria una última agrupación en el estudio, para comprobar la evolución analítica sin “mezclar” el uso de hemoderivados con la administración de alfa-epoetina.

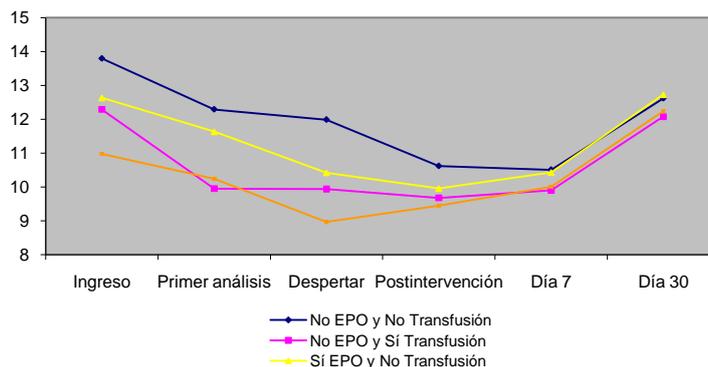
Análisis de subgrupos: factores conjuntos EPO y transfusión

En este apartado se analizan determinados resultados en cuatro grupos de pacientes:

- Pacientes que no reciben EPO ni reciben transfusión
- Pacientes que no reciben EPO y reciben transfusión
- Pacientes que sí reciben EPO y no reciben transfusión
- Pacientes que sí reciben EPO y sí reciben transfusión

Estudiar la progresión de todos los datos analizados de nuevo, separados en los citados grupos, abocaba a una infinidad de resultados, por lo que se optó por profundizar a este nivel sólo en el valor de máxima importancia en el estudio. La evolución de la hemoglobinemia en estos grupos de pacientes se presenta en la figura siguiente.

Figura 22. Evolución de la hemoglobinemia en cuatro grupos de pacientes



En la figura se ve que los pacientes que parten de niveles iniciales de Hb más bajos son los que, lógicamente, acaban recibiendo EPO y transfusión. Los niveles de Hb inicial más elevados corresponden a los pacientes que no necesitarán EPO ni transfusión. Observando detenidamente la evolución lineal en cada grupo, se constata una mayor pendiente en la recuperación de cifras postintervención-séptimo día, en los pacientes en los que se empleó EPO (colores amarillo y naranja) con respecto a aquellos que no la recibieron (azul y fucsia). Así, los dos primeros dibujan una curva en forma de “V”, mientras que los dos segundos trazan una “U”. Los valores exactos para cada momento y grupo aparecen en la tabla siguiente.

	Ingreso	Primer análisis	Despertar	Postintervención	Día 7	Día 30
No EPO y No Transfusión	13,8	12,3	12,0	10,6	10,5	12,6
No EPO y Sí Transfusión	12,3	10,0	9,9	9,7	9,9	12,1
Sí EPO y No Transfusión	12,6	11,6	10,4	10,0	10,4	12,7
Sí EPO y Sí transfusión	11,0	10,2	9,0	9,5	10,0	12,2

Tabla 79. Evolución de la hemoglobinemia en cuatro grupos de pacientes

A los 30 días, la hemoglobina era superior a la cifra de ingreso en los casos en los que se administró EPO (+0,1 gr/dl sin transfusión; +1,2 con transfusión), e inferior en los casos en los que no se administró (-1,2 gr/dl sin transfusión; -0,2 con transfusión).

III. 4. ESTUDIO DE COMPLICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

La aparición de forma **global** de complicaciones fue la siguiente:

- Fallecieron 26 pacientes (5,8%). En 8 de los casos, la causa de la muerte se describió en la historia clínica como parada cardiorrespiratoria. En 5 ocasiones se constató como insuficiencia cardiaca, en 4, el diagnóstico fue de reagudización de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). El éxito fue consecuencia de un Infarto Agudo de Miocardio (IAM) en 2 ocasiones, 3 por Tromboembolismo Pulmonar (TEP) y en otras 2 por broncoaspiración. Hubo 1 caso atribuido a hemorragia digestiva masiva y otro a Accidente Cerebrovascular Agudo (ACV).
- Presentaron algún tipo de complicación post intervención 252 pacientes (56,5%).
- El sangrado local de la herida quirúrgica, con aparición de seroma, se produjo en 71 pacientes (16%).
- Presentaron infección 41 pacientes (9,2%), de ellos presentaron infección en la herida quirúrgica 9 pacientes (22,5%), 27 pacientes presentaron ITU (67,5%) y 4 (0,9%) infección respiratoria, siempre de acuerdo a los criterios de las CDC americanas.
- Complicaciones endocrino-gastrointestinales quedaron registradas en 25 pacientes (5,6%). 6 casos correspondieron a descompensaciones de diabetes mellitus conocidas. Se diagnosticaron 4 íleos paralíticos, resueltos con tratamiento conservador. El resto fueron descritas como cuadro de gastroenteritis, con vómitos y/o deposiciones diarreicas.
- Al diagnóstico de complicación tromboembólica se llegó en 8 historias clínicas de las revisadas (1,8%). 5 correspondieron con cuadros de Trombosis Venosa Profunda (TVP) y 3 con TEP.
- En 41 historias se reflejó la aparición de alguna complicación cardiovascular. En orden decreciente, estas fueron insuficiencia cardiaca, cuadros hipertensivos, ángor e infarto agudo de miocardio.

- Sufrieron cuadro de agitación psicomotriz (delirium) 143 (32,9%), no lo presentaron un total de 292 pacientes, 67,1%.

En relación con la **administración de los fármacos** que componían el protocolo, se registraron ocho pacientes que presentaron reacciones adversas a hierro intravenoso:

- 4 fueron de tipo gastrointestinal leve.
- Uno presentó urticaria.
- Se desarrolló 1 cuadro de flebitis.
- En los otros 2 casos, se retiró justificando “intolerancia”, sin precisar en la historia.

Todos ellos cedieron a la retirada del fármaco y con tratamiento sintomático. No se constató ninguna complicación que se relacionara directamente con la administración de ningún otro fármaco del protocolo.

La aparición de complicaciones, distinguiendo entre **transfundidos y no transfundidos** se describe a continuación:

- Un 50,0% de los pacientes que no fueron transfundidos presentaron complicaciones post intervención por un 65,9% de los pacientes transfundidos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p=0,001$.
- Un 5,9% de los pacientes no transfundidos presentaron infección por un 14,5% de los pacientes transfundidos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p=0,002$.
- Un 6,3% de los pacientes no transfundidos presentaron complicaciones cardiovasculares por un 13,9% de los pacientes transfundidos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p=0,007$.
- Un 3,3% de los pacientes no transfundidos presentaron complicaciones endocrino gastrointestinales por un 9,2% de los pacientes transfundidos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p=0,008$.
- Un 0,4% de los pacientes no transfundidos presentaron complicaciones tromboembólicas por un 3,5% de los pacientes transfundidos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p=0,011$.

- Un 3,3% de los pacientes no transfundidos fallecieron frente a un 8,1% de los pacientes transfundidos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p=0,028$.

La tabla siguiente resume lo anteriormente comentado.

Tabla 30. Porcentaje de complicaciones en transfundidos vs no transfundidos

Complicaciones	Transfundidos	No transfundidos	P
Complicaciones Totales	65,9%	50%	P=0,001
Infección	14,5%	5,9%	P=0,001
Cardiovasculares	13,9%	6,3%	P=0,007
Gastrointestinales	9,2%	3,3%	P=0,008
Tromboembólicas	3,5%	0,4%	P=0,011
Éxitus	8,1%	3,3%	P=0,028

La relación de complicaciones en los distintos grupos **según uso de EPO** resultó de la siguiente manera:

- Un 60,3% de los pacientes con menos de 13 g/dl de Hb que no recibieron EPO presentaron complicaciones post intervención, un 57,4% de los pacientes con menos de 13 g/dl que sí recibieron EPO presentaron complicaciones post intervención y un 54,1% de los pacientes con Hb superior o igual a 13 g/dl presentaron complicaciones post intervención. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas, $p=0,531$.
- Un 12,1% de los pacientes con menos de 13 g/dl de Hb que no recibieron EPO presentaron infección, un 6,4% de los pacientes con menos de 13 g/dl que sí recibieron EPO presentaron infección y un 8,7% de los pacientes con Hb superior o igual a 13 g/dl presentaron infección. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas, $p=0,346$.
- Un 9,5% de los pacientes con menos de 13 g/dl de Hb que no recibieron EPO presentaron complicaciones cardiovasculares, un 11,7% de los pacientes con menos de 13 g/dl que sí recibieron EPO presentaron complicaciones cardiovasculares y un 8,2% de los pacientes con Hb superior o

igual a 13 g/dl presentaron complicaciones cardiovasculares. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas, $p=0,617$.

- Un 6,9% de los pacientes con menos de 13 g/dl de Hb que no recibieron EPO presentaron complicaciones endocrino gastrointestinales, un 8,5% de los pacientes con menos de 13 g/dl que sí recibieron EPO presentaron complicaciones endocrino gastrointestinales y un 3,9% de los pacientes con Hb superior o igual a 13 g/dl presentaron complicaciones endocrino gastrointestinales. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas, $p=0,212$.

- Un 0,9% de los pacientes con menos de 13 g/dl de Hb que no recibieron EPO presentaron complicaciones tromboembólicas, un 1,1% de los pacientes con menos de 13 g/dl que sí recibieron EPO presentaron complicaciones tromboembólicas y un 2,6% de los pacientes con Hb superior o igual a 13 g/dl presentaron complicaciones tromboembólicas. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas, $p=0,431$.

- Un 6,9% de los pacientes con menos de 13 g/dl de Hb que no recibieron EPO fallecieron, un 2,1% de los pacientes con menos de 13 g/dl que sí recibieron EPO fallecieron y un 6,9% de los pacientes con Hb superior o igual a 13 g/dl fallecieron. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas, $p=0,217$.

La tabla 31 resume todos estos datos.

Tabla 31. Porcentaje de complicaciones en uso de EPO

Complicaciones	<13		>13 NO EPO	P
	EPO	NO EPO		
Complicaciones Totales	57,4%	60,3%	54,1%	P=0,531
Infección	6,4%	12,1%	8,7%	P=0,346
Cardiovasculares	11,7%	9,5%	8,2%	P=0,617
Gastrointestinales	8,5%	6,9%	3,9%	P=0,212
Tromboembólicas	1,1%	0,9%	2,6%	P=0,431
Éxitus	2,1%	6,9%	6,9%	P=0,217

El hecho de que en un considerable número de pacientes se cruzaran los dos factores (transfusión y empleo de EPO), hacía posible el hecho de que un factor pudiera influir de alguna manera en el otro, aumentando o disminuyendo las complicaciones al coincidir ambos. Para evitar este posible sesgo, se procedió a elaborar 4 subgrupos, de la siguiente manera

- Pacientes que no recibieron transfusión sanguínea ni EPO.
- Pacientes que recibieron ambos.
- Pacientes a los que sólo se les administró alfa-epoetina.
- Pacientes que solamente fueron transfundidos.

El resultado se resume en la siguiente tabla:

Tabla 82. Complicaciones en cuatro grupos de pacientes

	No EPO y No Transfusión	No EPO y Sí Transfusión	Sí EPO y No Transfusión	Sí EPO y Sí Transfusión	p
Éxitus	9 (4,3%)	11 (9,3%)	0	2 (3,8%)	N C
Complicaciones	103 (49,3%)	80 (67,8%)	31 (51,7%)	32 (60,4%)	0,01
Sangrado herida quirúrgica	29 (13,9%)	26 (22,4%)	8 (13,3%)	6 (11,3%)	0,140
Infección	14 (6,7%)	19 (16,2%)	2 (3,3%)	6 (11,3%)	0,011
Cardiovasculares	14 (6,7%)	15 (12,7%)	3 (5,0%)	9 (17,0%)	0,04
Endocrino gastrointestinales	5 (2,4%)	11 (9,3%)	4 (6,7%)	4 (7,5%)	N C
Otros	16 (7,7%)	7 (5,9%)	3 (5,0%)	5 (9,4%)	N C

P: prueba chi cuadrado; NC: no cumple requisitos para el cálculo de la prueba

El porcentaje global de complicaciones presentó diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo que no recibió EPO ni transfusión (49.3%). El conjunto más desfavorable resultó el de los pacientes a los que sólo se les indicó transfundir (67,8%).

En relación con la aparición de infección, los mejores resultados se registraron en los sujetos que recibieron EPO pero no fueron transfundidos (3,3%). El mayor índice de infección apareció en el grupo transfundido sin epoetina-alfa (16,2%).

Atendiendo a las complicaciones cardiovasculares, de nuevo el grupo más favorable resultó el de pacientes con EPO sin transfusión (5%). Sin embargo, en esta ocasión, el conjunto con mayor porcentaje de complicaciones correspondió con el de los pacientes transfundidos a los que se les administró a su vez EPO (17%). Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,04$).

En cuanto a la aparición de sangrado local o seroma, no hubo diferencias estadísticas entre los grupos.

El resto de las complicaciones estudiadas no cumplieron requisitos para el análisis estadístico.

III. 5. ESTUDIO DEL AJUSTE A PROTOCOLO

La distribución del ajuste al protocolo en la práctica clínica, agrupada en los ítems analizados, se presenta en la tabla siguiente.

Tabla 9. Motivos de exclusión en PAS

Motivo	No cumplen	Cumplen	No aplicable
Menos de 600 mg de hierro	73 (16,7%)	363 (86,3%)	10 pacientes sin datos
Uso de vitamina B ₁₂ y ácido fólico	16 (3,6%)	428 (96,4%)	2 pacientes sin datos
Criterios transfusionales restrictivos	34 (21,0%)	128 (79,0%)	11 valores perdidos de hematocrito antes de la transfusión
Uso de EPO	116 (55,3%)	94 (44,7%)	231 casos con Hb mayor o igual a 13 y 5 valores perdidos
Ajuste al PAS	180 (40,4%)	266 (59,6%)	

El 59,6% de los pacientes del estudio cumplieron todos los apartados del protocolo de ahorro de sangre (PAS). El valor que causó el mayor número de exclusiones, fue el uso de EPO en casos de Hb<13g/dl, apartado que se incumplió en un 55.3%.

IV. DISCUSIÓN

- 1. Tipo de estudio y sus posibles limitaciones y ventajas***
- 2. Análisis de las características de los pacientes estudiados***
- 3. Revisión de la aplicación de la transfusión sanguínea***
- 4. Resultado de los valores analíticos tras la aplicación del protocolo***
- 5. Estudio de las complicaciones aparecidas***
- 6. Ajuste real al protocolo.***

IV.1 TIPO DE ESTUDIO Y SUS POSIBLES LIMITACIONES Y VENTAJAS

El estudio presentado está diseñado como un estudio observacional de cohortes y de carácter prospectivo.

La eficacia y seguridad de los medicamentos se evalúa, de forma previa a su comercialización, a través de los ensayos clínicos realizados durante las fases I, II y III de desarrollo clínico. Sin embargo, debido a la limitada validez externa de éstos se considera que los resultados sobre eficacia y seguridad, demostradas con estos tipos de ensayos, no garantizan que el medicamento sea efectivo y plenamente seguro durante su uso en la práctica clínica habitual en la que los medicamentos se aplican a población general, no seleccionada, sometida a otros tratamientos y durante periodos de tiempo más prolongados (127).

Por todo ello, son necesarios estudios post-autorización, como los aquí presentados, con el fin de ampliar el conocimiento de los efectos de la medicación al aplicarlo sobre la población general. Los estudios post-autorización pueden ser observacionales, como el aquí presentado, o con asignación aleatoria de los pacientes a uno u otro grupo de tratamiento. Este último tipo de estudios se denomina Ensayo clínico en fase IV. Como el objetivo del estudio consistía en analizar la aplicación del protocolo en todos los pacientes ingresados durante un año, no cabía la posibilidad de asignación aleatoria en varios grupos. Los subgrupos surgieron del análisis de resultado, con el fin de establecer relaciones causales. Los estudios observacionales prospectivos, como el aquí presentado, aunque pretenden investigar posibles relaciones causa-efecto entre distintas variables, como pueda ser la asociación entre el tratamiento de la anemia perioperatoria y la disminución de la necesidad de transfusión sanguínea, por su diseño no aleatorio tienen algunas limitaciones para demostrar esta asociación, si bien cuando se realizan con rigor metodológico las conclusiones obtenidas se consideran válidas, al menos para sugerir las asociaciones estudiadas (128).

Posibles sesgos del estudio

Limitaciones del tamaño de la población estudiada

El tamaño necesario de la muestra no se calculó debido al diseño del estudio, que desde un principio pretendió hacer una descripción exhaustiva del transcurso de un año natural. El número de casos de este modo recogidos fue claramente superior al de estudios similares, que en su mayoría tuvieron una duración menor (95,126).

Posible sesgo de selección

Para evitar el sesgo de selección debe asegurarse que los resultados de obtenidos entre los distintos grupos de pacientes estudiados no son debidos a la manera en la que se seleccionaron, es decir a que los grupos estudiados no fueran comparables, en origen, en variables relacionadas con la efectividad (129). En el estudio propuesto, no se establece una selección al inicio. Los grupos aparecen en relación al resultado, y antes de comparar los grupos aparecidos, se comprobó que fueran estadísticamente comparables (ver capítulo de resultados).

Es cierto, que al distinguir entre los citados subgrupos, principalmente en cuanto a la práctica de transfusión o el empleo de EPO se refiere, existían diferencias significativas, totalmente lógicas, en la hemoglobina al ingreso (los pacientes transfundidos presentaban menor hemoglobina, al igual que, por definición de protocolo, aquellos que recibieron EPO). Por esa razón, al describir la evolución de los parámetros hematológicos en la sección de resultados, se describen, en gran parte, variaciones y porcentajes en vez de valores absolutos.

Posible sesgo de información

Con el fin de evitar en lo posible el sesgo de información, es decir recopilar la información de manera distinta entre los distintos pacientes, se seleccionaron variables de efectividad cuali y cuantitativas que dependiesen poco de la posible valoración subjetiva del investigador, como porcentaje de pacientes transfundidos, días de estancia hospitalaria, valores hematimétricos y requerimiento de criterios CDC (Anexo IV) de infección nosocomial. Únicamente en el registro de complicaciones durante la hospitalización, y posibles reacciones adversas a medicamentos, se ha contado como única fuente de información la historia clínica por lo que se dependía del registro en la misma de éstos.

IV.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

Los países occidentales están sufriendo un importante incremento en la incidencia de las fracturas de tercio proximal de fémur, a lo largo de las últimas décadas, estimándose que en España, durante la época de elaboración del estudio, se produjeron en torno a 7 fracturas de cadera osteoporóticas por 1000 habitantes y año, considerando los pacientes con edad igual o superior a 60 años (8).

La fractura de cadera no es solo una patología quirúrgica de alta prevalencia, sino que los problemas de patología médica que lleva asociada y las repercusiones psicológicas, funcionales y sociales hacen que trascienda el marco puramente ortopédico (7). Una de estas comorbilidades, que presentan la mayoría de los pacientes con fracturas de cadera es la anemia, que puede dificultar la recuperación clínica y funcional del paciente afectado.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Ha sido descrito que las fracturas de cadera afectan principalmente a mujeres, debido a su mayor esperanza de vida y sobre todo a la disminución brusca de estrógenos, producida tras la menopausia, y que se traduce en una aparición más temprana de osteoporosis. La osteoporosis es considerada como una verdadera epidemia silenciosa por algunos autores, que afecta, como se ha comentado, en mayor grado a las mujeres que a los hombres, en los que la pérdida en la mineralización ósea se produce más lentamente (8,17).

Este hecho se ha observado tanto en los resultados presentados del estudio, en los que el porcentaje de mujeres fue del 83.1%. Estas cifras de distribución de la patología son similares a las de otras series de fractura de cadera publicadas tanto españolas como extranjeras (18,130,131,132).

La edad media de los pacientes estudiados se sitúa en torno a 85 años (84,7; mediana 85), siendo ligeramente superior la edad de las mujeres que la de los varones. Este dato ha sido constatado también con los de otros estudios llevados a cabo en el mismo hospital (126). En el estudio de la epidemiología de la fractura de cadera de ámbito nacional realizado en España, que se llevó a cabo con datos referidos al año 2002, se calculó que la media de edad de los pacientes afectados por una fractura osteoporótica de cadera se situaba en torno a 80 años (8). Otras series

internacionales también han mostrado la misma media de edad para los pacientes con fractura de cadera (20,130,131,132,133). Así pues, la muestra a estudio presentó mayor edad que la presentada en estudios previos.

VARIABLES CLÍNICAS

Tipo de fractura

Las fracturas que afectan a la zona trocantérea son las fracturas de origen osteoporótico más frecuentes en mayores de 75 años. Mientras que en mujeres su incidencia aumenta con la edad, respecto a las fracturas subcapitales, en los varones permanece prácticamente constante (17). En el estudio hay una mayor incidencia de fracturas trocantéreas (suma de pertrocantéreas y subtrocantéreas) que de fracturas subcapitales, tal y como se refiere en otros estudio llevados a cabo en nuestro medio, y en series tanto nacionales como internacionales (130,131,132,133). No obstante hay que considerar que la distribución global de los distintos tipos de fractura no es siempre homogénea, entre los distintos estudios publicados, ya que puede verse afectada por la edad y procedencia de los pacientes incluidos. En este sentido, se ha referido un aumento de la incidencia de fracturas subcapitales en el medio rural respecto al medio urbano (134).

Enfermedades presentes en el momento del ingreso hospitalario

En el estudio prospectivo se recogió información acerca de los antecedentes personales de los pacientes al ingreso hospitalario. Así, se comprobó que el 91,5% de los pacientes presentaban alguna patología al ingreso y que en más de la mitad concurrían 2 ó 3 patologías.

El porcentaje de pacientes del estudio prospectivo con comorbilidades al ingreso de tipo cardiovascular, que afectaban a un 26,9% de los pacientes al ingreso, respiratorio, con un 13,5% de los pacientes afectados, endocrino-metabólicas con un 20,2% y/o demencia con un 23,3% de los pacientes, fue similar a otras series internacionales publicadas (20,126,135).

Si se comparan los datos de comorbilidad al ingreso del estudio y los disponibles referidos al mismo hospital durante los años 1998-9 y 2004 (126,131,), la distribución de las patologías al ingreso es también semejante. En todo caso, la presencia de múltiples comorbilidades al ingreso, especialmente enfermedad respiratoria y enfermedad cardiovascular, previas a la cirugía, se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de complicaciones durante el postoperatorio, incluida la anemia perioperatoria y con un aumento de la mortalidad a corto plazo (20,136,137).

Riesgo quirúrgico

La mayoría de los pacientes afectados por fractura de cadera se consideran con elevado riesgo quirúrgico y se enmarcan dentro de las categorías de ASA III o IV, con un 69,2%, como en series más amplias nacionales e internacionales (24,136).

Los valores de ASA elevados al ingreso (III ó IV) se han descrito como predictores de complicaciones durante la hospitalización entre las que se incluye un aumento del sangrado periquirúrgico elevado y aumento de necesidades transfusionales (138).

Consumo de fármacos antiagregantes, anticoagulantes y/o antagonistas de canales del calcio al ingreso hospitalario

El 34,9% de los pacientes del estudio consumían fármacos, antes del ingreso, que se habían definido con acción directa sobre la hemostasia y coagulación. (33,139). Como tales se han incluido los antiagregantes, tanto ácido acetil salicílico como clopidogrel, y/o ticlopidina y anticoagulantes cumarínicos. (34).

El efecto sobre la hemostasia y coagulación de los dos primeros grupos de fármacos, ha sido descrito hace tiempo (33). En los protocolos quirúrgicos y de anestesiología, vigentes en el hospital durante el período de estudio, figura la indicación de retraso de la intervención quirúrgica de hasta 7 días, en los pacientes consumidores de estos fármacos. Es por ello por lo que, probablemente, la estancia prequirúrgica en los pacientes consumidores de este tipo de fármacos es superior a la de los no consumidores.

Anemia, hematimetría y metabolismo del hierro al ingreso hospitalario

En función de los valores de hemoglobina al ingreso se puede concluir que un importante porcentaje de pacientes con fractura de cadera presentaba anemia, aunque los porcentajes de anémicos considerando únicamente los valores de hemoglobina al ingreso son diferentes en mujeres que en varones, siendo sensiblemente superiores en éstos con un 38,7% de los varones que presentaban anemia al ingreso, frente a un 26,5% de las mujeres. Estos valores tampoco se alejan sensiblemente de los encontrados el estudio realizado pocos años atrás en este mismo centro (27% de las mujeres y 40,5% de los varones) (126). Otros autores sitúan los porcentajes de anemia en el momento de admisión entre el 40 y el 50% (36,37)

Sin embargo, si se toman como referencia los valores de hemoglobina a las 24 horas del ingreso los porcentajes de anémicos varían y se igualan entre ambos sexos, hasta un 32,5% de las mujeres y 37,3% de los varones. Cabe preguntarse qué valor de hemoglobina refleja mejor el estado al ingreso de la población estudiada, por una

parte los valores de hemoglobina al ingreso podrían estar sobreestimados por la concurrencia de situaciones como la deshidratación, frecuente en la población anciana, y/o asociada al retraso a la atención médica desde el momento de la fractura. Así el verdadero valor de la hemoglobina se percibiría tras estabilizar a los pacientes a las 24 horas del ingreso. Por otro lado las fracturas extracapsulares, como las fracturas trocantiéreas, suponen una hemorragia continua hasta su reducción por lo que el valor de la hemoglobina a las 24 horas podría ser sensiblemente inferior al real en el momento de la fractura.

Además, este sangrado asociado a la fractura y/o el estado de anemia previo a la misma de los pacientes, ha provocado, en un número no cuantificado de casos que, con los valores de hemoglobina al ingreso se haya indicado la transfusión sanguínea por lo que en estos pacientes, los valores de hemoglobina a las 24 horas en algunos casos serían post-transfusionales.

Al comparar nuestros datos con el porcentaje de pacientes anémicos de otras series publicadas hay que analizar, en primer lugar, el punto de corte en los valores de hemoglobina utilizados para determinar la presencia de anemia. Han aparecido algunos trabajos que critican los valores de referencia de la OMS (140), ya que se diseñó hace más de 40 años, a partir de una muestra muy limitada y aplicando una metodología discutible y no como criterio de definición de anemia para todos los campos sino para su aplicación en estudios nutricionales a nivel mundial (30). En algunos trabajos en ancianos se ha considerado, como valor de corte de la hemoglobina, cifras inferiores a los valores propuestos por la OMS, variando la prevalencia de pacientes anémicos encontrados. Así, Gruson (36) encontraba un 45% de pacientes con fractura de cadera anémicos al ingreso, si aplicaban criterios OMS, mientras que Shander (35) únicamente encontraba un 5% de pacientes al ingreso, tomando como anemia valores de hemoglobina inferiores a 10 g/dl. Cumpliendo este criterio, el porcentaje en nuestro estudio sería de 5,6%. Recientemente se ha reevaluado el nivel de hemoglobina por debajo del cual se puede diagnosticar la anemia, teniendo en cuenta parámetros como el sexo, la edad y la raza. (140). Se han realizado los cálculos a partir de grandes bases de datos con más de 7500 pacientes y aplicando una metodología rigurosa. Dicho estudio para pacientes de raza blanca mayores de 64 años, en los que se englobarían los pacientes con fractura de cadera estudiados en el presente trabajo, define el límite del valor normal de la hemoglobina en 13,2 g/dl y 12,2 g/dl para las mujeres. Estos valores son similares a los iniciales de la OMS utilizados en este trabajo. De todos modos, en el capítulo de resultados puede comprobarse la distribución exacta de valores de hemoglobina de nuestro estudio. Por encima de 12gr/dl se encontraron el 65,5% de pacientes.

Los valores de PCR elevados detectados en la analítica realizada a las 24 horas del ingreso reflejarían el estado inflamatorio y de destrucción tisular que predomina en los pacientes, producido por la fractura de cadera. Este hecho también condiciona la presencia de valores elevados de ferritina ya que tanto la PCR como la ferritina son dos importantes reactantes de fase aguda. La transferrina y la sideremia se comportan como reactantes de fase aguda negativos, por lo que cabría esperar haber registrado cifras disminuidas de ambos valores (54,141). Sin embargo, los resultados obtenidos fueron sensiblemente superiores a lo esperado y a lo recogido en la literatura (126) Esto se debió a que en anteriores estudios, no se incluían los pacientes que habían recibido hierro intravenoso en las 24 horas anteriores a la extracción de la muestra sanguínea. En estos pacientes los valores de saturación de transferrina fueron superiores al 80% y en algunos de ellos alcanzaron el 100%. Probablemente, estos valores tan elevados de saturación de la transferrina, aunque podrían deberse a la extracción dificultosa de la muestra sanguínea, que favoreciese su hemólisis, se justificarían mayoritariamente por la administración del hierro intravenoso. En estas situaciones existiría una cantidad elevada de hierro circulante, como hierro sacarosa y no formando un complejo con la transferrina, lo que alteraría los valores normales de sideremia y la saturación transferrina que, en condiciones normales se encuentra entre el 30-50%. La saturación se calcula según la fórmula: $\text{Fe } (\mu\text{g/dl}) / \text{ transferrina } (\text{mg/dl}) \times 100$ (141). Por este motivo hay autores que no recomiendan determinaciones del metabolismo del hierro dentro de las 24 horas tras la administración de hierro intravenosos (59). En el presente estudio, uno de los objetivos del protocolo era la administración lo más precoz posible de la primera dosis de hierro intravenoso. De este modo, la mayoría de sujetos debería haberla recibido en las 24 horas siguientes al ingreso, momento en el que se programó la extracción para cuantificar el metabolismo del hierro. Esto ha de tenerse muy en cuenta a la hora de interpretar los datos obtenidos.

VARIABLES QUIRURGICAS

Ha sido descrito que las diferentes técnicas quirúrgicas utilizadas para el tratamiento de las fracturas de cadera tienen una repercusión diferente en cuanto a la pérdida hemática, tanto por la vía empleada como por el número de drenajes utilizados y el tiempo de intervención quirúrgica (38, 45, 46, 48). El tiempo de intervención resultó en nuestro estudio mayor en fracturas subtrocantéreas, seguidas por orden de las subcapitales y pertrocantéreas. Sin embargo, el tiempo no se relacionó con mayor índice de transfusión, sí el tipo de fractura como ya era conocido (142,143). Las

técnicas percutáneas y poco agresivas, utilizadas en el tratamiento de las fracturas subcapitales no desplazadas, implican unas menores pérdidas hemáticas (41). En los pacientes incluidos se han utilizado, mayoritariamente, clavos endomedulares, para la fijación quirúrgica de las fracturas trocantéreas, colocación de prótesis parcial de cadera, del mismo modelo, en las fracturas subcapitales desplazadas, y atornillado percutáneo en las subcapitales no desplazadas. El tipo de fractura condiciona entonces la técnica a emplear, y el número de drenajes por lo que fue este ítem el que se relacionó con el sangrado de la forma ya comentada.

VARIABLES DE GESTIÓN CLÍNICA.

Tiempo prequirúrgico.

El tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la intervención quirúrgica está en torno a los 4 días de media en los pacientes estudiados. Estudios realizados anteriormente, en el mismo hospital y por otros grupos españoles, muestran estancias prequirúrgicas similares o levemente superiores (18,126,130). Sin embargo, en las más recientes guías de práctica clínica, en pacientes afectados de fractura de cadera (2,98,99,100), se recomienda intervenir al paciente dentro de las 24-48h siguientes a su estabilización.

El trabajo de Grimes et al. (144) demostró que el aumento de tiempo prequirúrgico no estaba asociado a incrementos en la mortalidad y morbilidad cardiovascular posquirúrgicos y únicamente se notificó un aumento del riesgo de desarrollar úlceras de decúbito, que no parecían afectar a otros resultados.

Otros estudios más recientes, que incluyen a un número muy elevado de pacientes (145,146), sugieren, sin embargo, que la prolongación de la estancia preoperatoria conduce a aumentos en la mortalidad, que permanecen incluso ajustando por comorbilidades de los pacientes al ingreso.

Por tanto, teniendo en cuenta la evidencia disponible, deberían realizarse esfuerzos para intentar reducir, en lo posible, la elevada estancia prequirúrgica en pacientes con fractura de cadera. Las razones de esta elevada estancia preoperatoria en los pacientes estudiados habrían sido la necesidad de estabilización de la condición clínica de los pacientes al ingreso, que permita disminuir el riesgo asociado a la cirugía, tal y como sucedía, como ya se ha comentado, con el tiempo de espera hasta la normalización de la hemostasia y coagulación en pacientes bajo tratamiento farmacológico.

Estancia media hospitalaria.

Los resultados apuntan hacia la relación entre la hemoglobina al ingreso y el tiempo de estancia hospitalaria, siendo esta mayor cuanto menor es el parámetro sanguíneo. Estratificando la cifra de hemoglobina, el mayor salto cuantitativo se observa en el corte de los 10 gr/dl. En el grupo con hemoglobinas entre 8 y 10, la estancia media fue de 19,40 días, mientras que en el de 10-12 gr/dl la estancia se redujo a 15,83. Estos datos coincidirían con los del trabajo de Foss y colaboradores publicado en 2008 que asociaba el grado de anemia con el retraso en la recuperación funcional en el paciente sometido a cirugía de cadera en el postoperatorio inmediato (tres primeros días) (147).

También resultó estadísticamente significativa la mayor estancia en los pacientes transfundidos: 17,33 días frente a los 14,10 de los no transfundidos. Esto podría explicarse por el aumento de complicaciones asociadas al empleo de hemoderivados que detallan numerosos estudios, tema que se desarrolla en el capítulo de complicaciones (148).

IV. 3 ESTUDIO DE LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

En el estudio se transfundió al 39,1% de los pacientes. Este porcentaje es inferior al de otros estudios realizados en nuestro medio en los que el porcentaje de pacientes transfundidos se sitúa en torno al 60% (39,126), aunque se han referido porcentajes que varían entre el 5 y el 75% (24,34,37,42,43,44,47,143).

A más de la mitad de los pacientes se les transfundió 2 concentrados de hematíes y un 14% recibieron cuatro o más concentrados.

La gran mayoría de los pacientes fueron transfundidos en el período postoperatorio coincidiendo con lo publicado en la bibliografía, tanto referida a nuestro medio (149) como en series internacionales (135). Aunque no se ha recogido el momento exacto del período postoperatorio en el que se llevó a cabo la transfusión, el estudio de Halm en pacientes con fractura de cadera muestra que la gran mayoría se produce en el postoperatorio inmediato y que hasta el 88% de las transfusiones postoperatorias tienen lugar antes de los tres días tras la intervención quirúrgica (135).

La indicación de transfusión previa a la intervención quirúrgica, vino dada desde el servicio de anestesia en la totalidad de los casos. Se consideraba necesario, como valor de seguridad ante la cirugía, una cifra de hematocrito superior a 30. Aquellos pacientes que no alcanzaban dicho valor eran transfundidos. Del mismo modo, la orden transfusional durante el acto quirúrgico, provino siempre del mismo servicio, así como la indicación en el posoperatorio más inmediato, durante la estancia de los pacientes en la sala de posquirúrgica conocida como “despertar”. Se relacionó en el estudio el momento transfusional con el valor del hematocrito en el “despertar”, la cifra de hemoglobina a las 24 de la intervención y la estancia hospitalaria. Sólo existieron diferencias significativas en la cifra de hematocrito en el despertar. Sin embargo esas diferencias desaparecen a las 24 horas tras la intervención. Pese a lo que se pudiera pensar, la transfusión preoperatoria no acortó el tiempo de ingreso hospitalario en relación con los pacientes que se transfundieron postquirúrgicamente.

Diferencias entre pacientes transfundidos y no transfundidos

Tal y como se ha señalado en distintos trabajos nacionales e internacionales (22,36,40,41,68,142,143), los pacientes con menores niveles de hemoglobina al ingreso requirieron más transfusiones sanguíneas.

Por su carácter extracapsular las fracturas de cadera trocantérea presentan un mayor riesgo de sangrado y por tanto en el estudio presentado los pacientes con este tipo de fractura presentaron un mayor riesgo de transfusión. Adunsky y Dillon,

(142,143) en sus respectivas series señalan también la presencia de fractura trocantérea como factor que indica mayor consumo de hemoderivados. Los pacientes transfundidos fueron de mayor edad que los no transfundidos tal y como encontró Dillon en su serie de 124 pacientes (142). Por último Hutton et al encuentran, en un estudio multicéntrico sobre prácticas transfusionales, que las mujeres tienen más riesgo de transfusión que los varones, fenómeno que también se ha observado en el estudio (150).

En el estudio los pacientes con niveles elevados de riesgo quirúrgico, clasificados como ASA III o IV, también presentaron mayor riesgo de ser transfundidos, tal y como se ha comprobado en otras series publicadas (151).

El valor absoluto de la transferrina no presentó diferencias entre ambos grupos. El valor de la saturación de la transferrina, fue inferior en los pacientes no transfundidos. Estos datos difieren de hallazgos en estudios previos, pero de nuevo hay que mencionar que la administración precoz de hierro intravenoso resta validez a los resultados (126). Los niveles bajos de saturación de la transferrina, determinados como inferiores al 20%, también se han encontrado como predictor de transfusión sanguínea en pacientes con insuficiencia renal crónica (152).

El efecto del consumo de fármacos antiagregantes y anticoagulantes sobre el aumento del riesgo de transfusión sanguínea, en los pacientes estudiados, habría logrado minimizarse con la prolongación del periodo prequirúrgico a 5 días, y otras medidas, puesto que no se encontraron diferencias entre el porcentaje de pacientes transfundidos que tomaran, o no, dicho tipo de medicamento. Esto difiere con trabajos como el de Manning, que en su estudio de pacientes con fractura subcapital, ha mostrado un aumento del riesgo transfusional en pacientes tratados con aspirina. (139).

IV. 4 ESTUDIO DE LOS VALORES ANALITICOS TRAS LA APLICACIÓN DEL PROTOCOLO

Diversos estudios realizados en el Hospital Universitario Miguel Servet, avalan la influencia de la aplicación de un protocolo de ahorro de sangre (PAS) sobre los valores analíticos relacionados con el metabolismo del hierro (95,126). Así, el estudio realizado por Ilzuet, comparaba pacientes intervenidos por fractura de cadera, con las mismas características que el presente estudio, divididos en tres grupos: no tratados, tratados con hierro intravenoso, y pacientes a los que se les aplicó idéntico protocolo de ahorro sanguíneo que en este trabajo. Si se tiene en cuenta únicamente los valores absolutos de la hemoglobina a la semana de la intervención, estos fueron similares entre el grupo 1 ($10,73 \pm 1,00$ g/dl) y el grupo 3 ($10,46 \pm 1,33$ g/dl) de pacientes, siendo superiores a los valores de hemoglobina de los pacientes incluidos en el grupo 2 ($10,24 \pm 1,19$ g/dl) $p=0,001$). Estas cifras se aproximan a las obtenidas en nuestro desarrollo al séptimo día, ($10,2 \pm 1,2$ g/dl), considerando que los pacientes de nuestro estudio serían comparables a los incluidos en el grupo 3 anterior. En el estudio de Ilzuet también se recogió información sobre los parámetros de reticulocitos y metabolismo del hierro a la semana de la intervención. Los pacientes incluidos en el grupo 2 (tratados con hierro intravenoso) presentaron mayor porcentaje de reticulocitos, así como de ferritina, transferrina y saturación de la transferrina, superiores a los del grupo 1 (no tratados) e inferiores a los presentados por los pacientes incluidos en el grupo 3 (PAS). De nuevo, los valores de nuestro trabajo se correspondieron con los obtenidos en el grupo 3 del estudio anterior. En dicho estudio, se observó un aumento en los valores del receptor soluble de transferrina a la semana de la intervención, respecto a los niveles al ingreso hospitalario, significativamente superior en el grupo del PAS. Estos incrementos podían reflejar el desarrollo incipiente de una anemia ferropénica, pero fundamentalmente están asociados al aumento de la actividad eritropoyética, secundaria a la anemia asociada a la fractura. En los pacientes incluidos dentro del PAS, debido la administración de epoetina se producía un aumento en la actividad eritropoyética superior a la del resto de los grupos. Se ha descrito la utilidad del seguimiento de los valores de receptor soluble de transferrina en la valoración de la efectividad del tratamiento con epoetina, ya que puede aumentar por encima del 20% tras dos semanas del inicio del tratamiento, puesto que su nivel es directamente proporcional a la actividad eritropoyética (141). En general, los valores superiores en estos parámetros del metabolismo del hierro podrían ser relacionados

con una más temprana recuperación de los valores de hemoglobina. Este hecho no pudo ser confirmado por falta de datos de valores de hemoglobina posteriores a la semana de la intervención. Esta misma tendencia a la recuperación de los niveles de hemoglobina se intuyó en la tesis doctoral del doctor Cardona (95). Allí se midió la aplicación del PAS en la artroplastia primaria de rodilla, demostrándose su efectividad induciendo una estimulación de la eritropoyesis, al incrementar los depósitos de hierro, los niveles de reticulocitos y de hemoglobina a los 7 días de la intervención. Por todo esto, se hizo necesario realizar un trabajo que debería incluir la recogida de valores de hemoglobina al mes o a las seis semanas de la intervención, tal y como se había realizado en otros trabajos similares (105,106,107).

Karkouti (153) presentó los resultados de un ensayo clínico de 30 pacientes, no anémicos, previamente sometidos a cirugía ortopédica y /o cardíaca y tres grupos de tratamiento: a) control; b) 600 mg de hierro intravenoso postquirúrgicos y, finalmente c) igual tratamiento con hierro intravenoso y dos dosis de 600 U/kg de EPO los días +1 y +3 postquirúrgicos. Aunque la principal variable de efectividad del tratamiento que se trataba de la existencia de diferencias, con significación estadística, en los valores de la hemoglobina, no se demostró, sí que se apreciaron diferencias en el valor de los reticulocitos y la ferritina, siendo superiores en el grupo de los tratados con hierro intravenoso y epoetina. A las seis semanas de la intervención los valores de la hemoglobina sí tendían a ser superiores en los grupos tratados con hierro intravenoso, con recuperaciones de los valores iniciales de hemoglobina medios del 80% y 76% frente al 65% del grupo control, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística, probablemente debido al escaso número de pacientes en cada grupo de tratamiento, puesto que incluían menos de 12 pacientes por grupo, con varios transfundidos en el grupo control.

En nuestro estudio, la hemoglobina a las 24 horas del ingreso, pasó de $11,3 \pm 1,7$ g/dl, a $12,4 \pm 1,1$ g/dl transcurridos 30 días desde la intervención, lo que supuso un aumento del 9,19%, confirmando la tendencia a la recuperación observada en los trabajos anteriores. Los valores del receptor soluble de transferrina pasaron de $1,1 \pm 0,47$ a $1,9 \pm 1,2$. El porcentaje de reticulocitos aumentó en un 372,47%. La ferritina medida al mes de la intervención resultó un 12,49% menor que la registrada a las 24 horas del ingreso. Esto podría explicarse por la administración precoz de hierro intravenoso al ingreso y por el consumo empleado en la eritropoyesis aumentada durante el mes siguiente a la intervención.

Aunque no se puede garantizar la comparabilidad de los pacientes del trabajo de Karkouti (153) con los evaluados en el estudio presentado, sí puede apreciarse en ambos que el tratamiento efectivo de la anemia perioperatoria mejora los valores de

los parámetros intermedios de eritropoyesis, como la ferritina y los reticulocitos, lo que se traduce en incrementos de hemoglobina en el postoperatorio tardío.

Existen trabajos mucho más amplios que el de Karkouti, (153) en los que se ha realizado el seguimiento de ancianos durante periodos de tiempo prolongados, donde se describe que la anemia en pacientes ancianos está asociada a una mayor mortalidad y a disminución en capacidad cognitiva y funcional. (35,71).

Por ello el tratamiento de la anemia perioperatoria en pacientes con fractura de cadera debería ser prioritario, no únicamente por el ahorro de sangre alogénica, y para evitar las complicaciones asociadas a dicha transfusión, sino también porque al favorecer la recuperación del estado de anemia, que se va a desarrollar asociado a la fractura y la cirugía de la misma, es probable que disminuya la morbi-mortalidad y que mejore la calidad de vida de los pacientes con fractura de cadera.

En nuestro estudio se ha reflejado la evolución de los parámetros hematológicos diferenciando también entre pacientes transfundidos y no transfundidos. Sobre las variables explicativas distintas entre ambos grupos ya se ha hablado en la sección anterior. Ahora bien, a ambos grupos se les aplicó el mismo protocolo de ahorro de sangre. Dependiendo la indicación de transfusión o no de los valores de hemoglobina, el resultado coincidió con la lógica: los pacientes transfundidos presentaban cifras de hemoglobina menores al inicio, y siguieron siendo menores al mes pese a la transfusión: No transfundidos: hgb inicial 12,1 g/dl, al mes 12,6 g/dl (incremento del 4,3%); transfundidos: hgb inicial 10,0 g/dl, al mes 12,1 (incremento del 21%, siempre con $p < 0,05$). Al haber recibido todos los pacientes iguales cantidades de hierro intravenoso, no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las cifras de ferritina y sideremia, aunque los valores fueron inferiores en aquellos que no recibieron sangre (eritropoyesis). En relación con el porcentaje de reticulocitos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, pero los valores al mes en no transfundidos doblaron a los transfundidos (20,3% vs 9,5%).

Las diferencias si serían estadísticamente significativas a los 7 y 30 días en los reactantes de fase aguda (PCR no transfundidos 7 días: 47,4, 30 días: 13,6; PCR transfundidos 7 días: 68,3, 30 días 22, siempre con $p < 0,05$). Estos hallazgos coincidirían con la teoría de la inmunomodulación y la relación entre transfusión e infección demostrada en otros estudios: Hill, Carson y cols... (24, 25, 78).

IV. 5 ESTUDIO DE COMPLICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

Entre los pacientes evaluados, el porcentaje de pacientes fallecidos durante la hospitalización tras la cirugía se situó en 5,8%. La elevada tasa de mortalidad durante la hospitalización, en pacientes con fractura de cadera, que alcanza hasta un 14% en algunas series, (145) podría deberse a la combinación del trauma, a la cirugía mayor aplicada a pacientes ancianos con comorbilidad concurrente previa y a la escasa reserva fisiológica (20). En todo caso, los resultados del estudio de Foss et al, en el que se sugiere que se podrían haber evitado hasta un 25-50% de las muertes sucedidas hasta un mes tras las fracturas de cadera, optimizando los cuidados de los pacientes (154), dejan lugar a la reflexión sobre medidas que podrían tomarse para disminuir la mortalidad en los pacientes afectados. Un reciente estudio publicado en 2010, confirmó como factores de riesgo para la mortalidad a un año en pacientes con fractura de cadera el ASA elevado, sexo femenino, y los niveles bajos de hemoglobina al ingreso (155).

En el estudio se recopiló información sobre todas las posibles complicaciones desarrolladas por los pacientes estudiados durante su hospitalización. Esta recogida de datos fue hecha de forma retrospectiva en la historia clínica, por lo que es posible que, en función de la carga asistencial del servicio de Traumatología, no se recojan por escrito todas las posibles complicaciones leves surgidas durante la estancia en el hospital. Sin embargo la metodología de recogida de la información sí se consideró válida para las complicaciones de gravedad moderada-elevada.

En el estudio de Roche et al (20) se recogieron las complicaciones postoperatorias de una serie consecutiva inglesa, de unos 2300 pacientes con fractura de cadera. Los autores encontraron que el 20% de los pacientes intervenidos desarrollaban alguna complicación postoperatoria, porcentaje muy inferior al de nuestro estudio, seguramente por la diferencia de patologías consideradas como complicación. En dicho estudio la complicación más frecuente fue la infección respiratoria, que se presentó en el 9% de los pacientes, seguida de fallo cardiaco en el 5% y la infección de tracto urinario en el 4%, por último menos de un 2% de los pacientes presentaron trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar.

Pese a que los criterios de infección del estudio de Roche et al no eran tan estrictos como los utilizados en este estudio, destaca la diferencia entre la frecuencia de tipo de infección encontrado en el estudio de Roche y el nuestro (20). En este, la

infección más frecuentemente desarrollada por los pacientes estudiados fue la infección de vías urinarias (7%), seguida por la infección de herida quirúrgica y respiratoria. Este porcentaje de infecciones urinarias fue también referido en nuestro medio por los trabajos de Cuenca et al (18) e Izuel (126), podría estar asociado, posiblemente al abuso del sondaje urinario muy frecuente en nuestro medio, con el fin de evitar el exceso de humedad en la zona próxima a la fractura (18) o con diferencias en los criterios de infección aplicados, o en los sistemas de recogida de esta información.

El porcentaje de complicaciones tromboembólicas coincidió con el encontrado por Roche (1,8%) (20).

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

En los pacientes estudiados, los pacientes transfundidos presentaban con mayor frecuencia complicaciones hospitalarias y mayor estancia postoperatoria que los no transfundidos.

La relación entre la transfusión sanguínea y la aparición de cuadros infecciosos aparece descrita en la literatura, desde hace varios años (25,44,). En un metaanálisis, llevado a cabo por Hill en 2003, en el que se analiza la posible relación entre transfusión y desarrollo de infección postoperatoria, se encuentra una odds ratio de 3,45 (rango 1,43-15,15), en los pacientes transfundidos, siendo el riesgo mayor en el subgrupo de pacientes traumatológicos, con un valor de 5,263 (rango 5,0-5,43) (78). En el mismo centro en el que se ha desarrollado el presente trabajo, en el estudio de Ilzuet publicado en el 2008, se demostró la relación entre las infecciones nosocomiales y la transfusión sanguínea en los pacientes intervenidos de fractura de cadera (148).

Por el contrario, el trabajo publicado en el año 2006 por Jonshton, sobre un estudio retrospectivo de más de 3600 pacientes en Reino unido, apenas mostraba diferencias entre infecciones en la herida quirúrgica (2% en transfundidos versus 1,9%). Infecciones en otros sistemas no se tuvieron en consideración (156).

La relación entre inmunomodulación y mayor incidencia de infecciones postoperatorias también se ha descrito en la cirugía de las fracturas de cadera. Carson y cols. demostraron que las infecciones bacterianas graves son sufridas en un 4,6% de los pacientes con fractura de cadera, siendo las responsables del 28,8% de las muertes hospitalarias en este tipo de pacientes (25). En su trabajo se concluye que la transfusión sanguínea se asocia con un riesgo del 35% mayor de desarrollar una infección bacteriana. Estos mismos autores consideran que el riesgo de desarrollar

una infección bacteriana puede ser el efecto secundario mortal más frecuente de la transfusión sanguínea (24). En un estudio llevado a cabo en 2003, realizado en nuestra Comunidad Autónoma, con pacientes con fracturas pertrocantéreas (157), también se ha objetivado un aumento de la incidencia de las infecciones postoperatorias en relación con la transfusión y el volumen de sangre transfundido.

Sin embargo, para otros autores la transfusión sanguínea representaría sólo un incremento menor al 10% en el riesgo de aparición de una infección postoperatoria (158).

En nuestro estudio, el porcentaje de complicaciones infecciosas resultó de 5,9% en no transfundidos y de 14,5% en transfundidos. En los trabajos realizados en nuestro mismo centro de Cardona e Izuel, el porcentaje de infección fue del mismo modo superior en pacientes que recibieron hemoderivados (95,126). Lo mismo sucedió en el ensayo EEST (159), realizado en pacientes sometidos a cirugía ortopédica entre pacientes en tratamiento con un protocolo de ahorro de sangre con hierro oral y epoetina y los del grupo control, no tratados. Como se ha comentado anteriormente, estos hechos refuerzan la teoría de la relación existente entre inmunomodulación asociada a la transfusión e infección bacteriana, mostrado por otros autores, tanto en pacientes sometidos a cirugía programada como urgente (25, 78,157). Esto último podría cuestionarse, aludiendo que el paciente transfundido suele presentar peor situación previa a la intervención quirúrgica, hecho mucho más marcado en cirugía urgente, lo cual le haría más vulnerable a la infección. A favor de esta idea estaría el hecho de que en el análisis bivalente realizado, la transfusión se relacionara con valores ASA elevados. Sin embargo, el análisis de regresión logística realizado por Izuel (126), demostró que variables como el riesgo ASA, no alcanzan significación estadística cuando se ajustan por otras variables. En este sentido, en el trabajo de Weber 2005 (79), realizado en pacientes de cirugía ortopédica electiva (prótesis de cadera), se encontró relación de nuevo a los pacientes transfundidos con peores resultados de estancia que los no transfundidos. Los autores relacionan este hecho con la inmunomodulación asociada con la transfusión pero por primera vez se describe que dicha inmunomodulación no se relacionan únicamente con un aumento de la susceptibilidad al desarrollo de infecciones, sino también a problemas en la cicatrización de las heridas quirúrgicas. Según el mecanismo propuesto, la cicatrización de las heridas se vería dificultada por la disminución en los niveles normales de factores proangiogénicos esenciales para una adecuada regeneración tisular como la interleuquina 8. Otros autores (80) señalan la disminución en la producción de epoetina como factor adicional que puede dificultar la regeneración tisular.

Por último, en el estudio presentado, el porcentaje de fallecidos durante el ingreso hospitalario fue también superior entre los transfundidos (8,1%) que entre los no transfundidos (3,3%). En diversos trabajos la transfusión sanguínea se ha asociado a mayor riesgo de muerte y complicaciones postoperatorias y utilización de recursos tanto en pacientes de fractura de cadera (36), como quirúrgicos (68) y otro tipo de pacientes.

Los estudios más amplios, realizados para evaluar la asociación entre transfusión y aumento de morbilidad, han sido realizados en pacientes críticos. Estos estudios arrojan resultados contradictorios (160,161,162) .Mientras que los resultados de algunos de éstos como el estudio CRIT (160) muestran que en los pacientes transfundidos la tasa de mortalidad es superior a la de los no transfundidos, el estudio SOAP (162) no muestra esta diferencia encontrando que los pacientes transfundidos y no transfundidos, una vez ajustado por condiciones de comorbilidad presentan el mismo riesgo de fallecimiento.

Según algunos autores, estas diferencias en resultados de morbilidad encontradas entre pacientes transfundidos y no transfundidos podrían ser debidas a la introducción paulatina durante la década de los 90 de los programas de leucorreducción universal de las unidades de concentrados de hematíes transfundidas, que han disminuido el riesgo de reacciones transfusionales y, por tanto, podría haber disminuido la morbilidad asociada a la transfusión (74). Sin embargo en estudios post- era de leucodeplección parece que se mantiene el efecto inmunomodulador de la transfusión y por tanto la mayor probabilidad de infección tras la transfusión al menos en pacientes quirúrgicos (163). En este sentido, en el estudio presentado, en el que todos los concentrados de hematíes transfundidos fueron filtrados, también se mantuvo un mayor porcentaje de pacientes con infección entre los pacientes transfundidos.

Complicaciones asociadas al empleo de hierro intravenoso y EPO

El estudio de Izuel demostró que no existían diferencias estadísticamente significativas frente a grupo control, en los tratados con hierro intravenoso y epoetina alfa, en cuanto a complicaciones cardiovasculares, tromboembólicas, respiratorias o neurológicas durante el ingreso. Este hecho parecía probar que su uso era, al menos, tan seguro como la transfusión sanguínea, al menos a corto-medio plazo (126). Dado que la aparición de algunas complicaciones pueden registrarse tras el alta hospitalaria, se hacía necesario prolongar el tiempo de estudio. Para prevenir fenómenos tromboembólicos en particular, se administran heparinas de bajo peso hasta 35 días

postintervención según las guías de práctica clínica americanas del año 2008 (164). En nuestro estudio se prestó gran atención a la aparición de dichos fenómenos. Todos los pacientes fueron tratados con enoxaparina a dosis profiláctica durante el ingreso y 30 días posteriores al alta. Como ya se ha comentado anteriormente, los resultados de forma global fueron muy similares a los de otros estudios. Se realizó análisis por separado de pacientes que recibieron EPO frente a los que no lo hicieron, y en ningún caso hubo diferencias significativas.

García Erce, Cuenca y Muñoz (165) y Cardona (95), observaron que el hierro endovenoso se asociaba a una disminución de la tasa de infección, en fracturas de cadera y prótesis primarias de rodilla, respectivamente. Nuestro trabajo además afirma que no existen diferencias significativas respecto a tasas de infección añadiendo, o no, el empleo de EPO. El estudio de Rosencher (166) que comparaba el tratamiento de eritropoyetina en cirugía ortopédica frente a transfusión concluía que el primero resulta más efectivo.

En cuanto a las reacciones adversas medicamentosas (RAM), se registraron 8 casos. 5 de ellos fueron gastrointestinales leves, una flebitis por extravasación, un episodio de hipotensión leve y un caso de reacción tipo urticaria que precisó administración de corticoide y antihistamínicos. Cardona no registró complicaciones adversas relacionadas con el uso de hierro endovenoso (95). El hierro sacarosa ha mejorado el perfil de seguridad de su predecesor, el dextrano, considerando que ahora se registran aproximadamente un 0,5% de efectos colaterales, mucho menos que con el hierro enteral (95). Izuel detectó 6 posibles RAMs entre 132 pacientes tratados (126).

En otro trabajo, en el que se utilizó hierro intravenoso en un programa de ahorro de sangre en pacientes en cirugía ortopédica electiva, Bisbe et al (167) encontraron únicamente una reacción gastrointestinal y un episodio de hipotensión leve y dos flebitis por extravasación del fármaco, en 32 pacientes estudiados y más de 100 dosis administradas.

La mejora de la seguridad detectada en nuestro estudio, podría deberse a que se hizo especial hincapié en podría aumentar el tiempo de infusión del hierro intravenoso, ya que en el estudios previos presentados se detectó que en la mayoría de los casos la administración de los 200 mg de hierro intravenoso se realizaba en media hora, tiempo inferior a la hora recomendada para la infusión de esta dosis (110,113), lo que hacía suponer que la mayoría de los efectos adversos descritos podrían tener que ver con una excesiva velocidad de administración.

Ninguna reacción adversa pudo relacionarse con el uso de EPO.

Como se describirá más adelante, en un momento dado del estudio, con el objetivo de evitar sesgos, se analizaron como subgrupos los pacientes que recibieron o no transfusión, respecto al uso o no de EPO. Se analizó la aparición de complicaciones, y de nuevo el parámetro transfusión resultó el peor parado, sin encontrarse relación con el uso de EPO (ver capítulo de resultados).

IV. 6 ESTUDIO DEL AJUSTE REAL A PROTOCOLO

La importancia de la administración de hierro endovenoso para el tratamiento de la anemia perioperatoria ya se ha comentado ampliamente en varias secciones de este trabajo. En el estudio de campo, el 83% de los pacientes recibieron al menos 600mg de hierro endovenoso, dosis mínima recomendada en el PAS. Un 94% recibieron al menos 400mg. La dosis más comúnmente retirada resultó ser la 3ª, que en la mayor parte de los casos se habría correspondido con la 2ª postintervención. Esto bien pudo deberse a la suspensión de toda medicación intravenosa que se realiza de forma rutinaria en el paciente que evoluciona favorablemente a las 48/72 horas de la cirugía. Estos datos son sensiblemente superiores a los registrados en el estudio realizado en el mismo centro en el año 2003, en los que solamente se alcanzó un 52,5% de dosis mínima recomendada (126). De todas formas, en ambos estudios, las dosis administradas fueron superiores a la mayoría empleadas en trabajos anteriores. Así, los trabajos iniciales de Cuenca et al se centraron en confirmar la seguridad de la utilización de bajas dosis de hierro intravenoso en pacientes con fractura de cadera, tanto pertrocantérea como subcapital (123,124). En estos trabajos la administración de dosis de 100 mg a al ingreso hospitalario mostró una tendencia a disminuir la transfusión, sobretodo en el grupo de pacientes con mayores niveles de hemoglobina al ingreso. En este grupo disminuyó un 35% el riesgo de transfusión en pacientes con fractura trocantérea. Además se demostró que su administración en pacientes ancianos era segura, ya que no hubo notificaciones de efectos adversos. El segundo trabajo del mismo grupo (125) incluía tratamiento con dosis superiores de hierro intravenoso, 200 y 300 mg, en pacientes con fracturas trocantéreas. Como en el trabajo precedente, se mostró que el mayor beneficio se mostraba en los pacientes con niveles de hemoglobina superiores al ingreso, con una reducción del riesgo transfusional, en el postoperatorio, de un 90% en estos pacientes, mostrando una disminución asimismo en la aparición de complicaciones postoperatorias. Sin embargo las dosis de hierro intravenoso administradas no fueron suficientes para mejorar los resultados transfusionales en los pacientes más anémicos al ingreso (125).

Como señalan algunos autores (150,168,169), gran parte de la variabilidad en la política transfusional podría explicarse por la existencia de distintos criterios transfusionales entre los distintos centros de los que se disponen datos. Lo cierto es que resulta difícil comparar los porcentajes de transfusión sin tener en cuenta las características de los pacientes estudiados en cada trabajo. En este sentido, Poses et

al publicaron, ya en 1998 (170), que gran parte de las diferencias en la política transfusional entre distintos centros, en pacientes con fractura de cadera, podría ser debida a distintas características clínicas de los pacientes de los centros a comparar.

En el mencionado estudio, al ajustar por distintas variables clínicas, los porcentajes de pacientes transfundidos fueron semejantes entre la mayoría de los centros estudiados. La aplicación de criterios restrictivos intenta disminuir esa citada variabilidad. En esta línea se realizó el trabajo de Vuille-Lesard et al, publicado en el presente año 2010. Se aplicaron criterios restrictivos en tres distintos hospitales canadienses para la cirugía protésica de rodilla y cadera. Se incluyeron un total de 701 pacientes, que se transfundieron en su mayoría con cifras de hemoglobina entre 7,5 y 8 g/dl, sin que existiesen diferencias estadísticamente significativas entre los tres centros (171).

Los criterios transfusionales restrictivos están respaldados por la evidencia científica existente y figuran en las principales guías de práctica clínica, de procesos quirúrgicos y también de fracturas de cadera. (98,99) En España son de aplicación desde la publicación del RD 1088/2005 (101). Cuenca et al publicaron que existía una disminución del porcentaje de pacientes transfundidos del 57% hasta el 8%, en cirugía ortopédica electiva (172) únicamente mediante la adopción de un criterio transfusional restrictivo. Esta disminución del riesgo transfusional también se ha referido en cirugía de fractura de cadera por Dobson et al (173).

En nuestro estudio el 21% de los pacientes transfundidos no cumplió criterios transfusionales restrictivos. En el estudio previo realizado entre el 2003-2004 en el mismo hospital, este porcentaje alcanzó el 50% (126). Pese a la gran reducción porcentual, la cifra de 21% nos parece aún elevada. El tratamiento multidisciplinar y la gran variedad de facultativos que, en el Servicio de Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet, participa en el seguimiento de cada paciente (traumatólogo, anestesista, rehabilitador, internista, geriatra...) podría ser en gran parte el responsable. Aunque no se recogió de forma sistemática el momento y la persona responsable de la transfusión, de los 34 casos no ajustados, 11 se realizaron en el postoperatorio inmediato o despertar, y 4 fueron indicación del Servicio de Rehabilitación. Parece necesario aumentar la comunicación acerca de protocolos instaurados entre distintos servicios. En el año 2008, un estudio realizado en Dinamarca sobre 120 pacientes ancianos con fractura de cadera, comparó el uso liberal de transfusión (pacientes con hemoglobina < 10gr/dl) y el protocolo restrictivo (hgb < 8gr/dl) (147). El resultado en complicaciones cardiovasculares resultó favorable al grupo "liberal", con un 2% vs el 10% de complicaciones del grupo con criterios restrictivos. Lo mismo sucedió con la mortalidad: 0% vs 8%. El estudio comparó dos

grupos de 44 y 22 pacientes, y los autores en su conclusión recomendaron ampliar la muestra en sucesivos trabajos. Las razones de la diferencia con el trabajo aquí presentado pueden deberse a la utilización en nuestro proyecto de otras medidas adyuvantes (hierro intravenoso, vitaminas, ácido fólico y/o EPO) y a la elevación del valor transfusional restrictivo a 9 gr/dl en pacientes con antecedentes cardiológicos y/o neurológicos, como ya se detalló anteriormente.

Sólo en el 3,6% de los casos se incumplió la administración de vitamina b12 y/o ácido fólico. La comodidad de su uso (dosis única intramuscular, toma diaria oral) y la ausencia de reacciones adversas facilitaron este hecho.

Al igual que sucede con el hierro intravenoso, existe poca bibliografía sobre la utilización de epoetina alfa en pacientes con fractura de cadera. En este sentido, los trabajos iniciales de Goodnough y Scdimdt (43, 84), en los que se incluyeron un número muy escaso de pacientes, mostraron una disminución en el riesgo de transfusión y una mejora de los parámetros hematológicos postoperatorios. Cuenca et al, tras los trabajos iniciales, anteriormente referidos (123,124,125), utilizando únicamente hierro intravenoso, publicaron en 2005 sus primeras experiencias de utilización conjunta de hierro intravenoso y epoetina alfa (149) en pacientes con fractura trocantérea mostrando que la adición de la epoetina al PAS con hierro intravenoso y criterios transfusionales restrictivos mejoraba considerablemente la efectividad de éste.

Si bien, en un principio podría dudarse de la justificación del tratamiento con epoetina alfa en cirugía traumatológica urgente, ya que el fármaco tarda un mínimo de 3 a 4 días en producir un aumento significativo en los reticulocitos, en los pacientes del presente estudio el hecho de presentar una estancia prequirúrgica en torno a los 4 días, permitiría que la acción de la epoetina alfa, con un soporte de hierro adecuado se percibiera ya en el postoperatorio inmediato, dentro de las primeras 24-48 horas, que es cuando existe un mayor riesgo de transfusión (126,174).

Goodnough, en el primer trabajo publicado, en el que se utiliza hierro intravenoso y epoetina, para la disminuir la exposición a sangre alogénica en pacientes con fractura de cadera, utilizaba dosis de hierro y epoetina similares a la de nuestro trabajo (43). En concreto utilizó una media de 737 UI/kg, lo que equivaldría a entre 40000 UI y 50000 UI, dosis equivalente a la utilizada en el PAS, administradas en forma de 150 UI/kg diariamente y 500 mg de hierro intravenoso por paciente, administrados en forma de 100 mg diarios. Sin embargo el escaso volumen de pacientes estudiados (9 en total) dificulta la comparación de la efectividad de esta forma de administración del hierro y EPO, con la utilizada en nuestro grupo.

Schmidt utilizó dosis similares, tanto de epoetina alfa (150UI /kg durante 5 días) como de hierro intravenoso, con administración de de hierro dextrano, obteniendo como único resultado positivo el aumento en el porcentaje de reticulocitos (84).

Ya en nuestro medio, Izuel utilizó una única dosis de epoetina de 40000 UI (126). No existían datos sobre la utilización de dosis más elevadas en cirugía no programada. Las dosis de epoetina utilizadas en cirugía ortopédica electiva, que utilizan desde 2 hasta 3 y 4 dosis de epoetina alfa 40000 UI (81,82,149,166), podrían, a priori, ser beneficiosas, no únicamente para evitar la transfusión sanguínea, sino también para mejorar la recuperación de la anemia postoperatoria, sobre todo en los pacientes más anémicos al ingreso. De hecho, los datos preliminares obtenidos por el presente trabajo para la obtención del grado de doctor, sirvieron para la publicación en el año 2009 de un estudio que demostraba la eficacia del uso de EPO para disminuir la incidencia de transfusión alogénica en la fractura de cadera del anciano (175).

En nuestro estudio, el 55,3% de los pacientes que se ajustaban a la prescripción de EPO no la recibieron. Karkouti (82) destacó la baja proporción de hospitales que manejan de forma habitual la eritropoyetina en cirugía ortopédica, con la excepción de Canadá y Japón, pese a los buenos resultados obtenidos en los ensayos publicados. El alto precio y la dificultad de una aplicación estricta de las pautas allí propuestas son posibles causas según el citado autor de esta baja implantación. Difícil justificar en nuestro hospital el incumplimiento de este ítem, que resultó ser el principal responsable de que sólo se ajustasen estrictamente al protocolo el 59,6% de los casos. Resulta cierto que, en el centro en el que se realizó el estudio, se lleva a cabo un minucioso control sobre la prescripción de EPO, precisando la cumplimentación de una petición de Medicamento Especial, y en algunos casos, de la solicitud complementaria de Uso Compasivo, pasos burocráticos que no deberían trascender en la prescripción de uno u otro fármaco. De forma completamente subjetiva, por parte de los encargados de recoger los datos del estudio durante todo el año 2006, se percibía cierto escepticismo de una parte de la plantilla ante la utilidad del PAS, que pudo influir en el esfuerzo por ajustarse al citado protocolo.

Como se ha mencionado anteriormente, en nuestro trabajo se apreció que el ítem con mayor número de fallos en su ajuste correspondía a la no administración de EPO en pacientes a los que se debería haber inyectado, según el protocolo. Así, se registraron 116 casos, para un total de 210 pacientes con Hb<13gr/dl, que no recibieron su dosis de EPO protocolizada, frente a los 94 que sí lo hicieron. Esta violación del protocolo creó 2 subgrupos de enfermos que resultarían de gran valor para el resultado global del estudio. Este hecho no previsto al principio, nos dio la posibilidad de establecer dos grupos a comparar a posteriori. En el diseño del estudio,

se decidió no incluir ningún grupo control porque se consideró que la eficacia del protocolo instaurado ya había sido demostrada en los estudios previos realizados en el mismo centro. El objetivo era comprobar su adecuada aplicación y ampliar información a medio plazo de sus consecuencias positivas y negativas. Esta agrupación, sin embargo, dio más valor a la comparación entre grupos en los que se empleó EPO frente a los que no se hizo. El hecho de que el uso de EPO estuviera limitado a pacientes con Hgb al ingreso <13gr/dl, anula la posibilidad de comparar valores absolutos de los pacientes que recibieron EPO con los que no lo hicieron, ya que aquellos a los que no les fue administrada partían obligatoriamente de una cifra mayor debido al diseño del estudio. Se estaría comparando directamente el valor de la hemoglobina, hematocrito, etc. a la semana y al mes, entre pacientes que ingresaron con hemoglobina mayor o igual de 13gr/dl y los que acudieron con valores menores a dicha cifra.

Como ya se ha descrito en el capítulo de resultados, se analizaron los resultados de manera individual en los pacientes que se adaptaron al protocolo (hgb<13g/dl igual a administración de EPO) y los que no (hgb<13g/dl SIN EPO). El primer resultado analizado a los 30 días resultaba inquietante para las expectativas previas: no había diferencias a los 30 días en los principales valores analíticos a estudio: hemoglobina, hematocrito, reticulocitos... Un estudio previo en el mismo servicio comprobó que centrándonos en el papel de la epoetina, si se seleccionan únicamente los pacientes susceptibles de recibirla, es decir los que presentaban valores de hemoglobina preoperatoria inferiores a 13 g/dl, el PAS reducía significativamente el riesgo transfusional tras la intervención quirúrgica a un 43% en los pacientes con fractura trocánterea y a un 25% los de subcapital, frente a un riesgo transfusional de los pacientes no tratados en torno al 70% en ambos tipos de fracturas (126,174).

Se procedió a detallar el número de transfusiones en relación con el uso EPO en nuestro estudio, concluyendo que para hemoglobinas menores de 13 g/dl, aquellos que recibían EPO se transfundían en un 50%, y los que no en un 63,5%. El resultado, aunque favorable al uso de epoetina alfa, no respondió exactamente a lo esperado, según los resultados previos. Se pensó entonces, que probablemente aquellos con hemoglobinas inferiores a 13, pero muy próximas a ese valor, no recibieron EPO, y que si se decidió aplicarla en pacientes con hemoglobinas muy por debajo de ese nivel, causando esto un posible sesgo. Estudios previos apuntaban la posibilidad de que el grupo de pacientes en los que más mejoraría el índice transfusional aplicando un PAS sería el compuesto por pacientes con hemoglobinas entre 11 y 12,9 g/dl (126).

El siguiente paso de nuestro estudio fue analizar las transfusiones y el uso de EPO con hemoglobinas menores de 11 g/dl y entre 11 y 12,9 g/dl. El uso de epoetina no variaba estadísticamente el porcentaje de transfusiones por debajo de 11g/dl. Sin embargo, con hemoglobinas entre 11 y 13 g/dl, la aplicación de EPO disminuyó dicho porcentaje al 33% frente el 57,6% de transfundidos en el grupo que no recibió epoetina. El grupo de pacientes con hemoglobina al ingreso entre 11 y 12,9g/dl es el idóneo para la aplicación de un PAS que incluya el uso de EPO.

Surge la duda ante los pacientes con hemoglobinas inferiores a 11 g/dl... Debería someterse a estudio si son candidatos a percibir dosis mayores de EPO y/o combinar algún otro medio de ahorro de sangre adicional como el uso de procoagulantes o recuperadores intra/postoperatorios. O tal vez habría que asumir la transfusión desde el inicio...

Habiendo obtenido todos estos resultados, se podía deducir que los pacientes que no habían recibido EPO, necesiándola, habían sido transfundidos en un porcentaje mayor, por lo que esto podía causar un sesgo de confusión entre el uso de EPO y la transfusión en cuanto a los resultados analíticos a medio plazo. Para evitarlo, se realizó un análisis de subgrupos con los factores conjuntos EPO y transfusión y se trazó la evolución de la hemoglobina en todos los momentos que se registró durante el estudio. Aunque la figura y la tabla correspondientes ya aparecen en el capítulo de resultados, por su interés merece la pena el volver a reproducirlas:

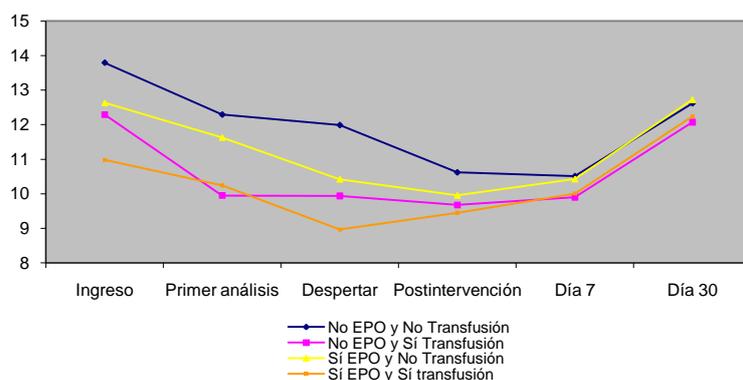


Figura 2223. Evolución de la hemoglobinemia en cuatro grupos de pacientes

	Ingreso	Primer análisis	Despertar	PostIQ	Día 7	Día 30
No EPO y No Transfusión	13,8	12,3	12,0	10,6	10,5	12,6
No EPO y Sí Transfusión	12,3	10,0	9,9	9,7	9,9	12,1
Sí EPO y No Transfusión	12,6	11,6	10,4	10,0	10,4	12,7
Sí EPO y Sí transfusión	11,0	10,2	9,0	9,5	10,0	12,2

Tabla29. Evolución de la hemoglobinemia en cuatro grupos de pacientes

Se observa que el paciente que se somete a un PAS, que no recibe EPO ni transfusión, a los 30 días de la intervención quirúrgica presenta unas cifras de hemoglobina 1,2 g/dl menores al momento de ingreso. El que recibe transfusión, pero no EPO, presenta una hemoglobina a los 30 días 0,2 gr/dl menor que al ingreso. El paciente que sí recibió EPO y no transfusión, presentó cifras 0,1 g/dl mayores.

La tabla llama la atención sobre las cifras etiquetadas como “primer análisis”. En el momento de esa extracción, el paciente ya había pasado 24 horas ingresado, y se había realizado una correcta rehidratación intravenosa. Se observa que aquellos con cifras próximas a 10g/dl precisaron transfusión. Sería discutible si este momento tiene mayor valor predictivo transfusional que el valor recogido justo en el momento del ingreso (35, 36).

V. CONCLUSIONES

1. Se acepta la hipótesis de trabajo: La aplicación de un protocolo de uso racional de hemoderivados en el paciente anciano intervenido por fractura de cadera, restablece o incrementa los niveles de hemoglobina presentados al ingreso, una vez transcurrido un mes desde la fecha de intervención quirúrgica.
2. La aplicación de un criterio restrictivo transfusional en el paciente anciano intervenido de fractura de cadera resulta seguro, atendiendo a criterios de morbimortalidad.
3. El uso de EPO en el paciente anciano intervenido de fractura de cadera resulta seguro, atendiendo a criterios de morbimortalidad.
4. El paciente anciano intervenido de fractura cadera transfundido presenta mayor mortalidad, tasa de infección y estancia hospitalaria en comparación con el no transfundido.
5. La administración de EPO en el paciente anciano intervenido por fractura de cadera reduce el porcentaje de transfusión sanguínea, especialmente en aquellos sujetos que presentan una hemoglobina al momento del ingreso con cifras entre 11 y 13 gr/dl.
6. El ítem que más se incumple en el protocolo de uso racional de hemoderivados, corresponde a la administración de EPO en los pacientes con hemoglobina al ingreso menor de 13 g/dl.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Gillespie WJ. Hip fracture. Clinical review. BMJ 2001; 322: 968-75
- 2 Zuckerman JD. Hip fracture. The New England Journal of Medicine 1996; 334: 1519-25
- 3 Watson Jones R. Fracturas y traumatismos articulares. Salvat Editores, Barcelona 1965
- 4 O'Neil T; Silman, AJ."Epidemiología de la fractura de cadera" En: Actualizaciones en metabolismo óseo por: Cannata Andia JB: 127-136. Jarpyo Ed Madrid, 1992
- 5 Bhandari M. Devereaux PJ. Tornetta P. Swin M.F. Kowski T. Berry DJ et al. "Operative management of displaced femoral neck fractures in Elderly Patients" 2005 .J of. Bone and J.S Am. ; 87. 2122-2130
- 6 Kuehn B.M. Better osteoporosis management a priority: impact predicted to soar with aging population. 2005. JAMA ; 293: 2453-2458
- 7 Manzarbeitia J. Fracturas de cadera en los ancianos. Rev Española de Economía de la Salud 2005; 4: 208-17
- 8 Herrera A. Martinez AA. Ferrandez L. Gil E. Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. International Orthopaedics 2006: 30;11-4
- 9 WHO Technical Report Series, 916Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases.WHO, Geneva 2003
- 10 Melton, LJ,3d: Hip fractures: a worldwide problem today and tomorrow.Bone1993; 14 (Supp 1: S1-S8)
- 11 Elffors, L.Are osteoporotic fractures due to osteoporosis?. Impacts of a fragility pandemic in an ageing world. Aging (Milano) 1998; 10: 191-204
- 12 Armstrong AL; Wallace VA. "The epidemiology of hip fractures and methods of prevention". Ac Orthop Bel 1994; 60 (Suppl 1): S85-S101
- 13 Runge, M. Multifactorial patogenesis of gait disorders, falls and hip fractures in the elderly". Zeitschrift fur Gerontologie und Gweriatrie 1997; 30: 267-275
- 14 Griffin JP." The calcar femorale redefined". Clin. Orthop, 1982, 164: 211-214
- 15 Owen, RA; Melton LJ Callagner, JC Riggs BL. "The national cost of acute care of hip fractures associated with osteoporosis". Clin. Orthop, 1980 ;150: 172-176

- 16 Ferrández L, Curto JM. Factores de riesgo en las fracturas del anciano. En Fernández-Portal L Ed: Fracturas en el anciano. 1º Edición. Madrid 2001. Pag: 47-69
- 17 Herrera A, Canales V, Peguero A. Fracturas trocantéreas en el anciano. En Fracturas en el Anciano. L. Fernández ed. 1ª Edición. Madrid 2001. Pag 167-87
- 18 Cuenca Espiérrez J. Estudio de las fracturas de tercio proximal de fémur en el anciano. Tesis doctoral. Universidad de Zaragoza 2001
- 19 Aharonoff GB, Koval KJ, Skovron ML, Zuckerman JD. Hip fractures in the elderly: predictors of one year mortality. J Orthop Trauma 1997; 11: 162-5
- 20 Roche JJW, Wenn RT, Sahota O, Moran CG. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. BMJ 2005; 335: 1374
- 21 Mesa MP. Complicaciones post-operatorias del anciano fracturado. En Fracturas en el Anciano. L. Fernández ed. 1ª Edición. Madrid 2001. Pag 291-313
- 22 Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magazines J et al. The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. J Orthop Trauma 2004; 18: 369-74
- 23 Izuel-Rami M, Cuenca J, García-Erce JA, Gómez M, Carcelén J, Rabanaque MJ. Anemia perioperatoria en pacientes ancianos con fractura de cadera. Farm Hosp. 2005; 29:250-7
- 24 Carson JL, Duff A, Berlin JA, et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. JAMA 1998; 279: 199-205
- 25 Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonnenberg FA, Hudson JI, Provenzano G. Risk of bacterial infection associated with allogenic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. Transfusion 1999; 39: 694-700.
- 26 Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hemoglobin levels who decline blood transfusion. Transfusion 2002; 42: 812-8
- 27 Lorich DG; Gelles DS; Nelson JH; "Osteoporotic pertrochanteric hip fractures". 2004 J Bone J Surg (Am); 86 A (2). 398-410
- 28 Maldonado Eloy-García J, Maldonado Taillefer J, Romero de la Cruz MD, García Vallejo JJ, Muñoz Gómez M. Anemias: definición, tipos y diagnóstico. En Muñoz M (coordinador). Anemia y transfusión en Cirugía. Servicio de publicaciones de la Universidad de Málaga. Málaga 2002. Pag:

19-49

29 Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1274-80

30 Blanc B, Finch CA, Hallberg L, et al. Nutricional Anaemias. Report of WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser. 1968;405:1-40

31 Chaves PH, Volpato S, Fried L. Challenging the World Health Organization criteria for anemia in elder women. *J Am Geriatr Soc*. Vol 49; 2001: S3

32 Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological sigues. *Blood Rev*. 2001; 15: 9-18

33 Llau JV, Bisbe E. Transfusión y hemostasia: un compromiso ineludible para la anestesiología moderna. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003; 50:495-7

34 Zuccalà G, Pahor M, Landi F, Gasparini G, Pagano F, Carbonin PU et al. Use of calcium antagonists and need for perioperative transfusion in older patients with hip fracture: observational study. *BMJ* 1997; 314: 643-4

35 Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spencer R. Prevalence and outcomes of anemia on surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116: 58S-69S

36 Gruson KI, Aharonoff GB, Keneth AE, Zuckerman JD, Koval KJ. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* 2002; 16: 39-44

37 Swain DG, Nightingale PG, Patel JV. Blood transfusion requirements in femoral neck fracture. *Injury* 2000; 31: 7-10

38 Cuenca J, Martínez AA, Herrera A, Panisello JJ, Sola A. Estudio de la evolución de la hemoglobina y el hematocrito según el tipo de fractura de cadera. *Rev Ortop Traumatol* 2002; 1: 54-7

39 Cuenca J, Martínez AA, Molina J, Herrera A. Alternativas transfusionales en las fracturas del tercio proximal de fémur en el paciente anciano. En *Métodos de ahorro de sangre homóloga: una visión práctica*. Capítulo XX, pp. 195-201. 2003

40 Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Herrera A. Preoperative blood test results and type of fracture as transfusional risk factors in patients older than 65 years with trochanteric hip fracture. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2004; 51:515-22

41 García-Erce JA, Cuenca J, Solano VM. Factores predictivos de la necesidad de transfusion en la fractura subcapital de cadera en pacientes de más de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2003 Feb 15;120:161-6

- 42 Goodnough LT, Riddell J 4th, Verbrugge D, Marcus RE. Blood transfusions in hip fracture patients: implications for blood conservation programs. *J Orthop Trauma* 1993; 7: 47-51
- 43 Goodnough LT, Merkel K. Parenteral iron and recombinant human erythropoietin therapy to stimulate erythropoiesis in patients undergoing repair of hip fracture. *Hematology* 1996; 1: 163-6
- 44 Koval KJ, Rosenberg AD, Zuckerman JD, Aharonoff GB, Skovron ML, Bernstein RL, Su E, Chakka M. Does blood transfusion increase the risk of infection after hip fracture? *J Orthop Trauma* 1997; 11: 260-265
- 45 Levi N. Blood transfusión requirements in intracapsular femoral neck fractures. *Injury* 1996; 27:709-11
- 46 Parker MJ, Pryor GA. Internal fixation or arthroplasty for displaced cervical hip fractures in the elderly: a randomized trial of 208 patients. *Acta Orthop Scand* 2000; 71: 440-6
- 47 Bertrán A, Muñoz M. Incidencia y riesgos de la anemia en cirugía ortopédica y traumatológica. En Muñoz M (coordinador). *Anemia y transfusión en Cirugía*. Servicio de publicaciones de la Universidad de Málaga. Málaga 2002: Pag 49-64
- 48 Mcbride DJ, Stother IG. Blood transfusion requeriments in elderly patients with surgically treated fractures of the femoral neck. *J R Coll Surg Edimb* 1988; 33: 311-313
- 49 Martínez AA, Herrera A, Cuenca J, Panisello JJ. Estudio comparativo de dos abordajes quirúrgicos para la colocación del tornillo placa deslizante de cadera. Nota clínica. *Rev Ortop Traumatol* 2001; 2: 123-125
- 50 Ble A, Fink JC, Woodman RC, Klausner MA, Wndham BG, Guralnik JM et al. Renal function, erythropoietin, and anemia in older persons. The InCHIANTI Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2222-7
- 51 Guralnik JM; Eisenntaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 year and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 2263-8
- 52 Vives Corrons JL. Anemia ferropénica y otros trastornos del metabolismo del hierro. En: *Hematología Clínica*. 4ª ed. Barcelona: Harcourt, 2001; 105-30
- 53 Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1986-95
- 54 Muñoz Gómez M, García Erce JA, Campos Garrigues A, Cuenca Espierrez

- J, Romero Ruiz A y Ramírez Ramírez G. Eritropoyetina y hierro intravenoso: utilidad y seguridad en tratamiento de la anemia en distintos contextos clínicos. En Lasierra J (Coord) "Tratamiento de la anemia en hematología, oncología y cirugía." Logroño 2004. Pag 29-51
- 55 Beghé C, Wilson A, Ershler W. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116: 3S-10S
- 56 Remacha A. Hematínicos y factores de crecimiento hematopoyético. En: Muñoz M (coord.) Actualización en Medicina Transfusional Perioperatoria. Servicio de publicaciones de la Universidad de Málaga. Málaga 2004. Pág: 61-8
- 57 Biesma DH, Van De Wiel A, Beguin Y, Keraaijenhagen RJ, Marx JJM. Post-operative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism. *Eur J Clin Invest* 1995, 25: 383-9.
- 58 Brugnara C. Iron deficiency and eritropoyesis: new diagnostic approaches. *Clinical Chemistry* 2003; 49: 1573-78
- 59 Goodnough LT. The use of erythropoietin to increase red cell mass. *Can J Anesth* 2003; 50 Suppl: 10-8
- 60 Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-88
- 61 Deicher R, Hörl WH. Hepcidin: a molecular link between inflammation and anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 521-4
- 62 Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguins Y, Marx JJM, Van de Wiel A. Iron metabolism and eritropoyesis after surgery. *British Journal of Surgery* 1998; 85: 41-5
- 63 Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48: 1066-76
- 64 Cook JD. Newer aspects of diagnosis and treatment of iron deficiency. *hematology* 2003
- 65 Muñoz JA, Fernández Valle MC, Risueño CE, Ladines R, Chozas N, de Cos C. Papel del receptor de la transferrina en el diagnóstico de las anemias ferropénicas y asociadas a procesos respiratorios inflamatorios. *Haematologica* (ed. esp.) 2002; 78 (supl 1): 325-329
- 66 Roque ME, Sandoval MJ, Aggio MC. Serum erythropoietin and its relation with soluble transferrin receptor in patients with different types of anaemia in a locally defined reference population, *Clin Lab Haem* 2001; 23: 291-5
- 67 Cazzola M, Ponchio L, de Benedetti F, Ravelli A, Rosti V, Beguin Y, et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous

erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood* 1996; 87: 4824-30

68 Dunne JR, Malone D, Tracy K, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality and resource utilization in surgery. *Journal of Surgical Research* 2002; 102: 237-44

69 Milward EA, Grayson DA, Creasey H et al: Evidence for association of anaemia with vascular dementia. *Neurorepost.* 1999; 10: 2377-2381

70 Pennix BWJH, Guralnik JM, Onder G, Ferrucci L, Wallace RB, Pahor M. Anemia and decline in physical performance among older persons. *Am J Med* 2003; 115: 104-10

71 Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition and function in community-dwelling elderly. *The American Journal of Medicine* 2006; 119: 327-34

72 Kikuchi M, Ingaki T, Shinagawa N. Five year survival of older people with anemia: variation with hemoglobin concentration. *J Am Soc* 2001; 49: 1226-28

73 García-Erce JA, Giralt M. Riesgos de la transfusión sanguínea. En: Muñoz M (coord.) *Actualización en Medicina Transfusional Perioperatoria*. Servicio de publicaciones de la Universidad de Málaga. Málaga 2004. Pag: 163-86

74 Madjdpour C, Spahn R. Allogenic red blood cell transfusions: efficacy, risks, alternatives and indications. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 95: 33-42

75 Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt–Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417–21

76 Goodnough LT, Shander A, Spence R. Bloodless medicine: clinical care without allogenic blood transfusion. *Transfusion* 2003; 43: 668-76

77 Amin M, Fergusson D, Aziz A, Wilson K, Coyle D, Hébert P. The cost of allogenic red blood cells-a systematic review. *Transfusion Medicine* 2003; 13: 275-85

78 Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogenic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a metaanalysis. *The journal of Trauma injury, infection and clinical care* 2003; 54; 908-14

79 Weber EWG, Slappendel R, Prins M, Van der Schaaf DB, Durieux ME, Strümper D. Perioperative blood transfusion and delayed wound healing after hip replacement surgery: effects on duration of hospitalization. *Anesth Analog* 2005; 100: 1416-21

80 Muñoz M, Bisbe E, García-Erce JA, Cuenca J. Allogeneic blood transfusion

and wound healing disturbance after orthopaedic surgery,. *Anesth Analg*. 2005 Dec;101:1889-90; author reply 1890

81 Fergusson DA, Hébert MD. The health(y) cost of erythropoietin in orthopedic surgery. *Can J Anesth* 2005; 52: 347-51

82 Karkouti K, McCluskey SA, Evans L, Mahomed N, Ghannam M, Davey R. Erythropoietin is an effective clinical modality for reducing RBC transfusion in joint surgery. *Can J Anesth* 2005; 52: 362-8

83 Rosencher N, Ozier Y. Érythropoïétine en peri-opératoire. *Transfusion Clinique et Biologique* 2003; 10: 159-64

84 Schmidt AH, Templeman DC, Kyle RF. Blood Conservation in Hip Trauma. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1998; 357:68-73

85 Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell DL, Fergusson DA Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion.. *Cochrane Datavase Syst Rev*2003;CD001888

86 Muñoz Gómez M, García Vallejo JJ, López-Andrade Jurado A, Gómez Luque A, Ruiz Romero de la Cruz MD y Maldonado Eloy-García J. Autotransfusión postoperatoria en cirugía ortopédica. Un análisis de la calidad, seguridad y eficacia de la sangre recuperada de los drenajes postoperatorios. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación* 2001; 48: 131-140

87 Páramo JA, Lecumberri R, Hernández M, Rocha E. Alternativas farmacológicas a la transfusión sanguínea. ¿Qué hay de nuevo? *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 231-6

88 Dobson R. Hospital halves use of blood transfusión in hip surgery. *BMJ* 2002; 325: 564

89 Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusión requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17

90 Bracey AW, Radovancevic R, riggs SA et al. Lowering the hemoglobin thrshold for transfusion in coronary arthey bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999; 81: 2-10

91 Lotke PA, Barth P, Garino JP; Cook EF. Predonated autologous blood transfusion after total knee arthroplasty: immediate versus delayed administration *J Arthroplasty* 1999; 14:647-50

92 Hill SR, Carless PA, Henry DA et al. Transfusion threshold and other strategies for guiding allogenic red blood cell transfusion. *Cochrane Datavase Syst Rev* 2002: CD002042

93 Carson JL, Duff A, Berlin JA et al. Effect of anemia and cardiovascular

disease on surgical mortality and morbidity. Lancet 1996; 347: 1055-60

94 Grover M, Talwalkar S, Casbard A, Boralessa H, Contreras M, Boralessa H. Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: a randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty. Vox sanguinis 2006; 90: 105-112

95 Cardona Malfey, R. Estudio de la efectividad de un protocolo para mejorar la práctica transfusional en cirugía mayor electiva. Papel del hierro sacarosa intravenoso y epoetina alfa en la prevención y tratamiento de la anemia perioperatoria en la artroplastia total primaria de rodilla. Tesis doctoral. Universidad de Zaragoza 2008

96 Carson JL, Terrin ML, Barton FB, Aaron R, Greenburg AG, Heek DA et al. A pilot randomized trial comparing symptomatic vs hemoglobin-level-driven red blood cell transfusion following hip fracture. Transfusion 1998; 38: 522-9

97 Foss NB, Kristensen MT, Jensen PS, Palm H, Krasheninnikoff M, Kehlet H: The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery. Transfusion 2009

98 Chilov MN, Cameron ID, March LM. Evidence-based guidelines for fixing broken hips: an update. MJA 2003; 179:489-93

99 Prevention and management of hip fracture in older people. A National Clinical Guideline nº 56. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2002. disponible en: <http://www.sign.ac.uk>

100 Acute Management and Immediate Rehabilitation after Hip Fracture Amongst People Aged 65 Years and Over. New Zealand Guidelines Group 2003. Disponible en: <http://www.nzgg.org>

101 Real Decreto 1088/2005 de 16 de septiembre, BOE de 20 de septiembre de 2005, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión en España

102 Ortiz P, Mingo A, Lozano M, Vesga MA, Grifols JR, Castrillo A et al. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos. Med Clin (Barc) 2005; 125: 389-96

103 González JA, Martín E, De la Cruz JP, Barquero C, Márquez E, Muñoz M, Sánchez de la Cuesta F. Antianémicos-I. Farmacocinética e indicaciones de los preparados de hierro. En Muñoz M (coordinador). Anemia y transfusión en Cirugía. Servicio de publicaciones de la Universidad de Málaga. Málaga 2002 Pág.67-85

104 Brunner C, Whillemin W A. Iron deficiency and iron deficiency anemia-symphoms and therapy. The Unsch. 2010 May; 67(5):219-23

105 Sutton PM, Cresswell T, Livesey P, Speed K, Bagga T. Treatment of

- anaemia after joint replacement. *The Journal of bone and joint surgery* 2004; 86-B: 31-3
- 106 Weatherall M, Maling TJ. Oral iron therapy for anaemia after orthopaedic surgery: randomized clinical trial. *ANZ J Surg* 2004; 74: 1049-51
- 107 Mundy GM, Birtwistle SJ, Power RA. The effect of iron supplementation on the level of haemoglobin after lower limb arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery* 2005; 2: 213-217
- 108 Zauber NP, Zauber AG, Gordon FJ, Tillis AG, Leeds HC, Berman E et al. Iron supplementation after femoral head replacement for patients with normal iron stores. *JAMA* 1992; 267:560-1
- 109 Junca J. Actualización de la feroterapia parenteral. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 300-2
- 110 Beris P. Perisurgical intravenous iron therapy. *TATM* 1999; 1: 35-8
- 111 Bernière J, Dehullu JP, Gall O, Murat I. le fer intraveineux dans le traitement des anémies postopératoires dans la chirurgie du rachis de l'enfant et de l'adolescent. *Rev Chir Orthoped* 1998; 84: 319-22
- 112 Breymann C, Zimmerman R, Huch R, Huch A. Use of recombinant human erythropoietin in combination with parenteral iron in the treatment of postpartum anemia. *Europ J Clin Invest* 1996; 26: 123-30
- 113 Beris P. The use of iron to increase red cell mass. *Can J Anesth* 2003; 50 (Suppl): 3-9
- 114 Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial* 2000; 13: 381-4
- 115 Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral Iron therapy options. *Am J Hematol* 2004; 76: 74-8
- 116 Van Wyck DB, Cavallo G, Spinowitz BS, Adhikarla R, Gragnon S, Charytan Ch et al. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 88-97
- 117 Venofer®. Ficha técnica. Actualización 2004. disponible en www.msc.es
- 118 Zager RA. Parenteral iron treatment induces MCP-1 accumulation in plasma, normal kidneys and experimental nephropathy. *Kidney internacional* 2005; 68: 1533-42
- 119 Notebaert E, Chauny JM, Albert M, Fortier S, Leblanc N, Williamson DR. Short-term benefits and risks of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2007 Oct;47(10):1905-18

- 120 Ramírez G, Moreno MJ, Pérez I. Eritropoyesis, hierro y eritropoyetina. En Muñoz M (coordinador). Anemia y transfusión en Cirugía. Servicio de publicaciones de la Universidad de Málaga. Málaga 2002. Pág: 33-47
- 121 Romero MS, Moreno JA, Iturbe T, Gutiérrez M. Fisiopatología de la anemia y epo. En Lasierra J (Coord) "Tratamiento de la anemia en hematología, oncología y cirugía." Edición de los autores. Logroño 2004. Pag 17-28
- 122 Cuevas B, Cuevas M, De la Nogal MV. Efectos adversos del tratamiento con eritropoyetina. En Lasierra J (Coord) "Tratamiento de la anemia en hematología, oncología y cirugía." Logroño 2004 Pag 199-206
- 123 Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Modrego FJ. Utilidad del hierro intravenoso en el tratamiento de la fractura de cadera en el anciano. Med Clin (Barc) 2004; 123:281-5
- 124 Cuenca J; García-Erce JA, Martínez A, Solano VM, Molina J, Muñoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: preliminary data. Arch Orthop Trauma Surg 2005; 125: 342-47
- 125 Cuenca J, García-Erce JA, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. Transfusion 2004; 44:1447-52
- 126 Izuel M. Efectividad de un protocolo de ahorro de sangre en pacientes ancianos intervenidos de fractura de cadera. Tesis doctoral. Universidad de Zaragoza 2006
- 127 Szklo M, Nieto J. Los diseños básicos de estudios en epidemiología sanitaria. En Szklo M- Nieto J Ed. Epidemiología intermedia. Conceptos y aplicaciones 1ª Ed. Diaz de Santos. Madrid 2003. Pag 20-42
- 128 Argimon JM, Jiménez J. Estudios de cohortes. En Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Tercera Edición Elsevier España. Madrid 2004. Pag: 65-75
- 129 Palma S, Delgado M. Estudios de cohortes. En Hernández-Aguado, Gil, Delgado, Boluma Ed. "Manual de Epidemiología y Salud Pública para licenciaturas y diplomaturas en ciencias de la salud. Primera Edición. Médica Panamericana. Madrid 2005. Pag 65-7
- 130 Pérez-Ochagavía F, de Pedro A, de Cabo A, Blanco J, Borrego D, Zan J. Estudio epidemiológico de las fracturas proximales de fémur en una población mayor de 69 años durante los años 2000-2001. Rev Ortop Traumatol 2003; 48: 113-121
- 131 Cuenca J, Martínez AA, Herrera A, Herrero L, Sola A, Panisello JJ. Cambios epidemiológicos de las fracturas de tercio proximal de fémur en un período de diez años. Res S And Traum y Ort 2002; 2: 140-7
- 132 Parker MJ, Handoll HHG. Clavos Gamma y otros clavos intramedulares

cefalocondilares versus implantes extramedulares para la fractura extracapsular de cadera en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

133 Parker MJ, Handoll HHG. Implantes de fijación extramedular y fijadores externos para fracturas extracapsulares de cadera en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

134 Cuenca J, Martínez AA, Herrera A. Diferencias epidemiológicas de las fracturas del cadera en el medio urbano y rural. *Revista Española de cirugía osteoarticular* 2003; 214: 51-6

135 Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magazines J et al. Effect of blood transfusión on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *Transfusion* 2003; 43: 1358-65

136 Nettleman MD, Alsip J, Scrader M, Schule M. predictors of mortality after acute hip fracture. *J Gen Intern Med* 1996; 11:765-7

137 Dirksen A, Kjoller E. Cardiac predictors of death after non-cardiac surgery evaluated by intention to treat. *BMJ* 1988; 297: 1011-3

138 Odumala AO, Ayekoyole CI, Packer G. Predictors of excessive blood loss during operative treatment of hip fractures. *J R Coll Surg Edinb* 2003; 47: 552-6

139 Manning BJ, O'Brien N, Aravindan S, Cahill RA, McGreal G, Redmond HB. The effect of aspirin on blood loss and transfusion requirements in patients with femoral neck fractures *Injury* 2004; 35: 121-4

140 Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* first edition paper, prepublished online September 27, 2005; DOI 10.1182/blood-2005-07-3046

141 Escudero JM, Casals G. Marcadores de anemia ferropénica. *El farmacéutico de hospitales* 2006; 174:21-24

142 Dillon MF, Collins D, Rice J, Murphy PG, Nicholson P, Elwaine J. Preoperative characteristics identify patients with hip fractures at risk of transfusion. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 439: 201-6

143 Adunsky A, Lichtenstein A, Mizrahi E, Arad M, Heim M. Blood transfusion requirements in elderly hip fracture patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 36: 75-81

- 144 Grimes JP, Gregory PM, Noveck H, Butler MS, Carson JL. The effects of time-to-surgery on mortality and morbidity in patients following hip fracture. *Am J Med* 2002;112:702-9
- 145 Botle A, Aylin P. Mortality associated with delay in operation after hip fracture: observational study. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.387790.468519.55 (Publisher 22 march 2006)
- 146 Moran C, Wenn RT, Sikand M, Taylor AM. Early mortality after hip fracture: is a delay before surgery important? *J Bone Joint Surg (Am)* 2005; 87:483-9
- 147 Foss NB, Kristensen MT, Kehlet H: Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery. *Age Aging* 2008; 37:173–178
- 148 Izuel-Rami M, Garcí'a-Erce JA, Gomez-Barrera M, Cuenca J, Abad R, Rabanaque MJ: Relationship between allogeneic blood transfusion, iron deficiency and nosocomial infection in patients with hip fracture. *Med Clin (Barc)* 2008; 131:647–652
- 149 García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A. Perioperative stimulation of eritropoyesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusión requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sanguinis* 2005; 88: 235-43
- 150 Hutton B, Fergusson D, Tnmouth A, McIntyre L, Kmetc A, Hebert PC. Transfusion rates vary significantly amongst Canadian medical centres. *Can J Anesth* 2005; 52: 581-90
- 151 Odumala AO, Ayekoyole CI, Packer G. Predictors of excesive blood loss during operative treatment of hip fractures. *J R Coll Surg Edinb* 2003; 47: 552-6
- 152 MacDougall IC. Strategies for iron supplementation: Oral versus intravenous. *Kidney International* 1999; 69 (Suppl): S61-6
- 153 Karkouti D, McCluskey SA, Ghannam M, Salpeter MJ, Quirt I, Yau TM. Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia. *Can J Antesth* 2006; 53: 11-9
- 154 Foss NB, Kehlet H. Mortality analysis in hip fracture patients: implications for design of future outcome trials. *BJA* 2004; 1-6
- 155 Oztürk A, Ozkan Y, Akgöz S, Yalçын N, Ozdemir RM, Aykut S. The risk factors for mortality in elderly patients with hip fractures:postoperative one-year results.. *Singapore Med J*. 2010 Feb; 51(2):137-43
- 156 Johnston P, Wynn-Jones H, Chakravarty D, Boyle A, Parker MJ. Is perioperative blood transfusion a risk factor for mortality or infection after hip fracture? *J Orthop Trauma*. 2006 Nov-Dec;20(10):675-9
- 157 Cuenca J, Garcí'a-Erce JA, Martínez-Martín AA, Solano VM, Herrera A.

Infección postoperatoria en las fracturas de cadera: la transfusión y su efecto inmunomodulador. *Revista española de cirugía osteoarticular* 2003; 216: 151-56

158 Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: facts or fiction? *Blood* 2001; 97: 1180-95

159 Weber EWG, Slappendel R, Hémon Y, Mähler S, Dalén T, Rouwet E et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin alfa Surgery Trial (EEST). *European Journal of Anesthesiology* 2005;22:249-57

160 Corvin HL, Gettinger A, Peral RG et al. The CRIT study: anemia and blood transfusion in the critically ill- current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32: 39-52

161 Vincent JL, Baron JF, Reinhart K et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288: 1499-507

162 Vincent JL, Sakr Y, Le Gall JR et al. Is red blood cell transfusion associated with worse outcome? Results of the SOAP study. *Chest* 2003; 124: 125S-6S

163 Llewelyn Ch, Taylor RS, Todd AM, Stevens W, Murphy ME, Williamson LM. The effect of leukoreduction on postoperative infections and length of hospital stay in elective orthopaedic and cardiac surgery. *Transfusion* 2004; 44: 489-500

164 Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW, American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):381S-453S

165 García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M. Role of intravenous iron in Elective and Non-elective Orthopedic Surgery. *Semin Hematol* 2006;43(6): S32-S35

166 Rosencher N, Poisson D, Albi A, Aperce M, Barré J, Samama CM. Two injections of erythropoietin correct moderate anemia in most patients awaiting orthopedic surgery. *Canadian journal of anesthesia* 2005;52:160-5

167 Bisbe E, Rodríguez C, Ruiz A, Sáez M, Castillo J, Santivieri X. Uso preoperatorio de hierro endovenoso. Una nueva terapéutica en medicina transfusional *Rev Esp Anestesiología y Reanimación* 2005; 52:516-40

168 García-Erce JA, Cuenca J, Solano VM. Réplica a carta al director. Barceló M, Moreno RM, Torres OH, Weber MA, Transfusión en pacientes ancianos con fractura de fémur. ¿Se puede prevenir?.[Carta al director] *Med Clin (Barc)* 2003; 121:476-7.] *Med Clin (Barc)* 2003; 121:478-9

169 Llau JV. Principios de transfusión sanguínea. En Giralt M y García-Erce (Coord): *Métodos de ahorro de sangre homóloga: una visión práctica*. Edición

de los autores. Zaragoza 2003. Pág 11-23

170 Poses RM, Berlin JA, Lawrence VA, Huber EC, O'Hara DA, Spence RK et al. How you look determines what you find: severity of illness and variation in blood transfusion for hip fracture. *Am J Med* 1998; 105: 198-206

171 Vuille-Lessard E, Boudreault D, Girard F, Ruel M, Chagnon M, Hardy JF. Red blood cell transfusion practice in elective orthopedic surgery: a multicenter cohort study. *Transfusion*. 2010 May 18. [Epub ahead of print]

172 Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Cardona R, Pérez-Serrano L. Preoperative haematinics and transfusión protocol reduces the need for transfusión alter total knee replacement. *Int J Surg* 2006. In press

173 Dobson R. Hospital halves use of blood transfusión in hip surgery. *BMJ* 2002; 325: 564

174 Izuel-Rami M, Gómez M, Villar I, Cuenca J, García-Erce JA, Rabanaque MJ. Role of epoetin alfa in a blood-saving program in elderly patients with hip fracture. *TATM* 2006; 8 (Suppl):80 P52

175 García-Erce JA, Cuenca J, Hamam-Alcober S, Martínez AA, Herrera A, Muñoz M. Efficacy of preoperative recombinant human erythropoietin administration for reducing transfusion requirements in patients undergoing surgery for hip fracture repair. An observational cohort study. *Vox Sang*. 2009 Oct;97(3):260-7. Epub 2009 Jun 3

5. ANALÍTICAS:

- *HB INGRESO:*

HTO INGRESO:

- *DÍA+1:*

HB 24H:

HTO 24H:

RDW 24H

- *DÍA +1:*

HB +1:

HTO +1:

RDW +1:

RsolubleT+1:

SIDEREMIA +1.

FERRITINA +1:

- *DÍA +7:*

HB +7:

HTO +7:

RDW +7:

RsolubleT+7:

SIDEREMIA +7.

FERRITINA +7:

- *DÍA +30:*

HB +30:

HTO +30:

RDW +30:

RsolubleT+30:

SIDEREMIA +30.

FERRITINA +30:

RsolubleT24H:

SIDEREMIA 24H.

FERRITINA 24H:

HAPTOGLOBINA 24H:

TRF 24 H:

IST % 24H:

% RETICUL 24H:

PCR:

HAPTOGLOBINA +1:

TRF +1:

IST % +1:

% RETICUL +1:

PCR:

HAPTOGLOBINA +7:

TRF +7:

IST % +7:

% RETICUL +7:

PCR:

HAPTOGLOBINA +30:

TRF +30:

IST % +30:

% RETICUL +30:

PCR:

6.TRANSFUSIÓN:

DÍA TRANSFUSIÓN:

UNIDADES TRANSF:

HTO PRETRANSF:

HTO TRANSF:

7.COMPLICACIONES :

MUERTE PREOPERATORIA

MUERTE POSTOPERATORIA

PROCESO INFECCIOSO:

LOCALIZACIÓN:

COMPLICACIÓN TROMBOEMBÓLICA

EPISODIO DELIRIUM

REACCIONES ADVERSAS A FE IV O

EPO: DESCRIPCIÓN, GRAVEDAD:

8.ALTA

FECHA ALTA: DÍAS TRAS

IQ:

DESTINO AL ALTA:

ANEXO II

CLASIFICACIÓN ASA DE RIESGO QUIÚRGICO

Clasificación de riesgo quirúrgico de la American Society of Anesthesiology (ASA)

ASA I Paciente sano

ASA II Paciente con una enfermedad sistémica de gravedad moderada

ASA III Paciente con una enfermedad sistémica severa

ASA IV Paciente con una enfermedad sistémica severa que es una amenaza constante para su vida

ASA V Paciente moribundo que no se espera que sobreviva sin la intervención

ASA VI Paciente con muerte cerebral declarada cuyos órganos se van a extraer para ser donados

ANEXO III

CRITERIOS DE CDC DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL

CDC: Center of Disease Control and Prevention

Garner JS, Jarvis Wr, Emori TG: CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988;16:128-140.

1. INFECCIÓN DE HERIDA QUIRÚRGICA:

1.1. Infección superficial de la incisión:

1.1.1. Aparición dentro de los 30 días que siguen a la cirugía.

1.1.2. Afectan a la piel, tejido celular subcutáneo o músculo por encima de la fascia y debe cumplir alguno de los siguientes criterios:

- Drenaje purulento.
- Aislamiento de microorganismos en herida cerrada de forma primaria.
- Herida deliberadamente abierta, excepto los casos en los que el cultivo es negativo.
- Diagnóstico de infección por el médico o el cirujano.

1.2. Infección profunda de la herida quirúrgica:

1.2.1. En los primeros 30 días, o dentro del primer año si existen implantes.

1.2.2. Ante cualquiera de los siguientes criterios:

- Drenaje purulento.
- Dehiscencia espontánea en paciente febril y/o dolor o hipersensibilidad localizados, excepto los casos en los que el cultivo es negativo.
- Absceso diagnosticado por inspección, cirugía o examen histopatológico.
- Diagnóstico de infección por el médico o el cirujano.

1.3. Infección de órgano o espacio:

1.3.1. En los primeros 30 días, o dentro del primer año si existen implantes.

1.3.2. Ante cualquiera de los siguientes criterios:

- Líquido purulento recogido por drenaje de órgano o espacio.
- Aislamiento de microorganismos en muestras de órganos o espacios.
- Absceso diagnosticado por inspección, cirugía o examen histopatológico de órgano o espacio.
- Diagnóstico de infección por el médico o el cirujano.

2. BACTERIEMIA PRIMARIA:

2.1. Patógeno reconocido aislado en hemocultivo y que no está en relación con otra localización, excepto dispositivos intravasculares, ó

2.2. Uno de los siguientes: fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, escalofríos o hipotensión, con uno de los siguientes:

- 2.2.1. Contaminante común de la piel aislado en dos hemocultivos tomados en diferentes localizaciones, y no relacionados con infecciones de otra localización.
- 2.2.2. Contaminante común de la piel aislado en hemocultivo de paciente con dispositivo intravascular y sometido a tratamiento antibiótico apropiado.
- 2.2.3. Antigenemia positiva y que el organismo no esté relacionado con la infección en otra localización.

3. NEUMONÍA:

Debe cumplir cualquiera de los siguientes criterios

3.1. Estertores crepitantes o matidez a la percusión y al menos uno de los siguientes:

- 3.1.1. Nueva aparición de esputo purulento o cambio en las características del esputo.
- 3.1.2. Hemocultivo positivo.
- 3.1.3. Cultivo positivo de aspirado traqueal, cepillado bronquial o biopsia.

- 3.2. Infiltrado nuevo o progresivo, consolidación, cavitación o derrame pleural en RX de tórax y cualquiera de los siguientes:
- 3.2.1. Nueva aparición de esputo purulento o cambio en las características del esputo.
 - 3.2.2. Hemocultivo positivo.
 - 3.2.3. Cultivo positivo de aspirado traqueal (>10⁶ ufc/ml), cepillado bronquial (>10³ ufc/ml) o biopsia (>10⁴ ufc/ml).
 - 3.2.4. Aislamiento de virus o detección de antígeno viral en secreciones respiratorias.
 - 3.2.5. Título diagnóstico de anticuerpos específicos (IgM) aislado, o incremento de cuatro veces en muestras séricas pareadas del patógeno (IgG).
 - 3.2.6. Evidencia histopatológica de neumonía.
(ufc: unidades formadoras de colonias.)

4. INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR SIN EVIDENCIA DE NEUMONÍA:

- 4.1. Bronquitis, traqueobronquitis, bronquiolitis, traqueitis: en ausencia de signos clínicos o radiológicos de neumonía cumple dos de los siguientes criterios: fiebre (>38°C), tos, esputo reciente o incremento en la producción del mismo, estertores, disnea y cualquiera de los siguientes:
- 4.1.1. Aislamiento de microorganismos en cultivo de secreciones bronquiales por aspirado traqueal o por broncoscopia.
 - 4.1.2. Detección de antígeno positivo en secreciones respiratorias.
- 4.2. Otras infecciones, incluyendo absceso pulmonar y empiema, deben ajustarse a los siguientes criterios:
- 4.2.1. Visualización de microorganismos en muestras aisladas del cultivo de tejido, fluido pulmonar o líquido pleural.
 - 4.2.2. Absceso pulmonar o empiema visualizado durante la cirugía o por examen histopatológico.
 - 4.2.3. Absceso cavitado visualizado por estudio radiológico de pulmón.

5. INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO:

- 5.1. Infección sintomática de las vías urinarias:
- 5.1.1. Uno de los siguientes: fiebre (>38°C), tenesmo, polaquiuria, disuria o dolorimiento suprapúbico. Y cultivo de orina con $\geq 10^5$ organismos/ml con no más de dos especies de organismos, o
 - 5.1.2. Dos de los siguientes: fiebre (>38°C), tenesmo, polaquiuria, disuria o dolorimiento suprapúbico y cualquiera de los siguientes:
 - Nitratos o leucocito-esterasa positivo.
 - Piuria >10 leucocitos/ml.
 - Visualización de microorganismos en la tinción de Gram.
 - Dos urocultivos con >10² organismos/ml del mismo germen.
 - Urocultivo con $\geq 10^5$ colonias/ml de orina de un solo patógeno en paciente tratado con terapia antimicrobiana apropiada.
- 5.2. Bacteriuria asintomática:
- 5.2.1. Paciente sin fiebre, tenesmo, polaquiuria, disuria o dolorimiento suprapúbico con:
 - Sonda urinaria presente siete días antes de un cultivo de orina y cultivo de orina con $\geq 10^5$ organismos/ml con no más de dos especies de organismos, o
 - Sonda urinaria no presente siete días antes del primero de dos cultivos de orina y cultivo de orina con $\geq 10^5$ organismos/ml del mismo germen.
- 5.3. Infección de otras regiones del tracto urinario:
- 5.3.1. Microorganismos aislados del cultivo de fluidos, excepto orina, de los tejidos del lugar afectado.
 - 5.3.2. Absceso u otra evidencia de infección apreciable bajo examen directo o análisis histopatológico, o

5.3.3. Dos de los siguientes: fiebre (>38°C), dolor o hipersensibilidad local y alguno de los siguientes criterios:

- Drenaje purulento.
- Hemocultivo positivo.
- Evidencia radiológica de infección.
- Diagnóstico de infección por el médico o el cirujano.
- Prescripción antibiótica adecuada su médico.

6. INFECCIÓN DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR:

6.1. Infección arterial y venosa:

6.1.1. Organismo aislado del cultivo de arterias o venas obtenidas durante cirugía y hemocultivo negativo o no realizado.

6.1.2. Evidencia de infección en la zona vascular afectada observada durante la cirugía o por examen histopatológico.

6.1.3. Uno de los siguientes: fiebre (38°C), dolor, eritema o calor en la zona vascular afectada y los dos criterios siguientes:

- Cultivo de más de 15 colonias en el extremo del catéter intravascular por el método de cultivo semicuantitativo.
- Hemocultivo negativo o no realizado.

6.1.4. Drenaje purulento de la zona vascular afectada y hemocultivo negativo o no realizado.

6.2. Endocarditis:

6.2.1. Organismo aislado del cultivo de la válvula o vegetación, o

6.2.2. Dos de los siguientes criterios sin otra causa aparente: fiebre (>38°C), soplo nuevo diferente, fenómenos embólicos, manifestaciones cutáneas, insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos de la conducción cardíaca, y el médico prescribe el tratamiento correcto y cualquiera de los siguientes criterios:

- Germen aislado en dos hemocultivos, organismos visualizados bajo tinción de Gram de la válvula cuando el cultivo es negativo o no se ha efectuado.
- Vegetación valvular observada durante la intervención quirúrgica o durante la autopsia.
- Detección de antígenos en sangre o en orina.
- Evidencia de una nueva vegetación mediante ecografía.

6.3. Miocarditis y pericarditis:

6.3.1. Organismo aislado del cultivo del pericardio o del líquido pericárdico obtenido por punción o por cirugía, o

6.3.2. Dos de los siguientes criterios sin otra causa aparente: fiebre (>38°C), dolor torácico, pulso paradójico o aumento del tamaño de la silueta cardíaca y cualquiera de los siguientes criterios:

- Alteraciones ECG compatibles con pericarditis o miocarditis.
- Test de antígeno positivo en sangre.
- Evidencia de miocarditis o pericarditis por examen histológico del tejido cardíaco.
- Seroconversión de anticuerpos del tipo específico con o sin aislamiento del virus en faringe o heces.
- Derrame pericárdico diagnosticado por ecografía.
- TAC, RMN, angiografía u otra evidencia radiológica de infección.
(TAC: tomografía axial computerizada; RMN: resonancia magnética nuclear.)

6.4. Mediastinitis:

6.4.1. Organismo aislado del cultivo del mediastino o líquido obtenido por punción o por cirugía.

6.4.2. Evidencia de mediastinitis apreciable durante la cirugía o por examen histopatológico, o

6.4.3. Uno de los siguientes criterios: fiebre (>38°C), dolor torácico o inestabilidad esternal y cualquiera de los siguientes criterios:

- Drenaje purulento en la zona del mediastino.

- Organismo aislado en hemocultivo o en cultivo de drenaje del mediastino.
- Ensanchamiento mediastínico en el examen radiológico.

7. INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

7.1. Infección intracraneal:

7.1.1. Organismo aislado del cultivo del tejido cerebral o duramadre.

7.1.2. Absceso o evidencia de infección intracraneal observados durante la cirugía o por examen histopatológico, o

7.1.3. Dos de los siguientes criterios sin otra causa aparente: cefalea, vértigos, fiebre (>38°C), focalidad neurológica, cambios del nivel de consciencia y el médico prescribe tratamiento adecuado, y cualquiera de los siguientes:

- Visualización de microorganismos en tejido cerebral o tejido de absceso obtenido por punción, biopsia o autopsia.
- Detección de antígeno en sangre u orina.
- Evidencia radiológica de infección.
- Diagnóstico por anticuerpos simples (IgM) o seroconversión de IgG.

7.2. Meningitis y ventriculitis:

7.2.1. Organismo aislado del cultivo de LCR, o

7.2.2. Uno de los siguientes criterios sin otra causa aparente: cefalea, fiebre (>38°C), rigidez de nuca, signos meníngeos, alteraciones en pares craneales y el médico prescribe tratamiento adecuado, y cualquiera de los siguientes:

- Aumento de leucocitos, proteínas elevadas y/o glucosa disminuida en LCR.
- Visualización de microorganismos por tinción de Gram en LCR.
- Organismos aislados en hemocultivo.
- Detección de antígenos en LCR, sangre u orina.
- Diagnóstico por anticuerpos simples (IgM) o seroconversión de IgG.

(LCR: líquido cefalorraquídeo.)

7.3. Absceso espinal sin meningitis:

7.3.1. Aislamiento de gérmenes en absceso de espacio epidural o subdural.

7.3.2. Absceso en espacio epidural o subdural identificado por cirugía o examen histopatológico, o

7.3.3. Uno de los siguientes criterios sin otra causa aparente: fiebre (>38°C), dolor de espalda, hipersensibilidad local, radiculitis, paraparesia o paraplejía y el médico prescribe tratamiento adecuado, y cualquiera de los siguientes:

- Aislamiento del germen en hemocultivo.
- Evidencia radiológica de absceso espinal.

8. SINUSITIS:

8.1. Organismo aislado en material purulento de un seno paranasal, o

8.1.1. Uno de los siguientes criterios sin otra causa aparente: fiebre (>38°C), dolor sobre el seno afecto, cefalea, exudado purulento, obstrucción nasal y los dos siguientes:

- Transiluminación positiva.
- Evidencia radiográfica de infección.

9. INFECCIÓN DEL TRACTO GASTROINTESTINAL:

9.1. Gastroenteritis:

9.1.1. Diarrea de comienzo agudo

9.1.2. (heces líquidas durante más de 12 h) con o sin vómitos o fiebre (>38°C) y ausencia de causa no infecciosa probable, o

9.1.3. Dos de los siguientes sin otra causa reconocida: náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, y alguno de los siguientes:

- Patógeno entérico aislado en coprocultivo o torunda rectal.
- Patógeno entérico detectado por microscopía óptica o electrónica.
- Patógeno entérico detectado por antígenos o anticuerpos en heces o sangre.

- Evidencia de patógeno entérico detectado por cambios citológicos en cultivo de tejidos (toxinas).
 - Título diagnóstico de anticuerpos (IgM) o seroconversión (elevación 4 veces) de IgG.
- 9.2. Infecciones de esófago, estómago, intestino delgado, grueso y recto:
- 9.2.1. Absceso u otra evidencia de infección observada por cirugía, examen histopatológico, o
- 9.2.2. Dos de los siguientes sin otra causa aparente compatible con infección del órgano o tejido afecto: fiebre (>38°C), náuseas, vómitos, dolor o hipersensibilidad abdominal, y alguno de los siguientes:
- Aislamiento de gérmenes en drenaje o tejido obtenido por endoscopia o cirugía.
 - Visualización de microorganismos por tinción de Gram u OHK o células gigantes multinucleadas en drenaje o tejido obtenido por cirugía o endoscopia.
 - Aislamiento de gérmenes en hemocultivo.
 - Evidencia radiológica de infección.
 - Hallazgos patológicos por endoscopia.
- 9.3. Infecciones de vesícula biliar, hígado (excepto hepatitis vírica), bazo, páncreas, peritoneo, espacio subfrénico y otros tejidos y regiones intraabdominales:
- 9.3.1. Aislamiento de microorganismos en material purulento del espacio intraabdominal por cirugía o por punción.
- 9.3.2. Absceso u otra evidencia de infección intraabdominal observada por cirugía, examen histopatológico, o
- 9.3.3. Dos de los siguientes sin otra causa aparente: fiebre (>38°C), náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia, y alguno de los siguientes:
- Aislamiento de gérmenes en drenaje o tejido obtenido por endoscopia o cirugía.
 - Visualización de microorganismos por tinción de Gram en drenaje o tejido obtenido por cirugía o endoscopia.
 - Aislamiento de gérmenes en hemocultivo y evidencia radiológica de infección.

10. INFECCIÓN DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS:

10.1. Piel:

10.1.1. Drenaje purulento, pústulas, vesículas o ampollas, o

10.1.2. Dos de los siguientes en la zona afectada: dolor o hipersensibilidad localizados, hinchazón, enrojecimiento o calor y cualquiera de lo que sigue:

- Aislamiento de microorganismos en aspirado o drenaje de la zona afectada. Si el germen es habitual en la piel, deberá haber un cultivo puro de un único germen.
- Hemocultivo positivo.
- Presencia de antígenos en tejido infectado o en sangre.
- Células gigantes multinucleadas en el tejido afectado.

• Diagnóstico por titulación de anticuerpos simples (IgM) o seroconversión de IgG).

10.2. Tejidos blandos (fascitis necrotizante, gangrena infecciosa, celulitis necrotizante, miositis infecciosa, linfadenitis o linfangitis):

10.2.1. Aislamiento de gérmenes en el tejido o en material de drenaje de la zona afectada.

10.2.2. Drenaje purulento de la zona afectada.

10.2.3. Absceso u otra evidencia de infección visualizado por cirugía o examen histopatológico, o

10.2.4. Dos de los siguientes en la zona afectada: dolor o hipersensibilidad localizados, hinchazón, enrojecimiento o calor y cualquiera de lo que sigue:

- Hemocultivo positivo.
- Diagnóstico por titulación de anticuerpos simples (IgM) o seroconversión de IgG).

10.3. Infección de úlcera de decúbito:

Enrojecimiento, hipersensibilidad o hinchazón de los bordes de la herida y cualquiera de lo que sigue:

- Aislamiento de gérmenes en fluidos del borde de la úlcera obtenidos por punción o biopsia.

- Hemocultivo positivo.

10.4. Infección de quemaduras:

10.4.1. Alteración del aspecto o las características de la quemadura y biopsia de la quemadura que muestre invasión de gérmenes en tejido contiguo viable, o

10.4.2. Alteración del aspecto o las características de la quemadura y cualquiera de lo que sigue:

- Hemocultivo positivo sin otra infección identificable.
- Aislamiento de virus del herpes simple, identificación de inclusiones o de partículas virales en biopsias o raspados de la lesión, o

10.4.3. Dos de los siguientes: fiebre (38°C), hipotensión (TAS ≥ 90 mm Hg), oliguria (< 20 ml/h), hiperglucemia, confusión mental y cualquiera de lo que sigue:

- Invasión de tejido contiguo viable visualizada en biopsia de la quemadura.
- Hemocultivo positivo.
- Aislamiento de virus del herpes simple, identificación de inclusiones o visualización de partículas virales en biopsias o raspados de la lesión.