

María Asunción Araguás Biescas

Estudio de los eventos
cardiovasculares en pacientes
ingresados por fractura
osteoporótica de cadera

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Herrera Rodríguez, Antonio
Cuenca Espiérrez, Jorge

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



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES INGRESADOS POR FRACTURA OSTEOPORÓTICA DE CADERA

Autor

María Asunción Araguás Biescas

Director/es

Herrera Rodríguez, Antonio
Cuenca Espiérrez, Jorge

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2015

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



TESIS DOCTORAL

***ESTUDIO DE LOS EVENTOS CADIOVASCULARES EN
PACIENTES INGRESADOS POR FRACTURA OSTEOPORÓTICA
DE CADERA***

Memoria presentada por:

M^a Asunción Araguás Biescas

Licenciado en Medicina y Cirugía

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Director de Tesis: Prof. Antonio Herrera Rodríguez

Co-Director de Tesis: Jorge Cuenca Espierrez

Zaragoza, 2015



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**Antonio Herrera Rodríguez, Catedrático Emérito del
Área de Traumatología y Ortopedia**

INFORMA :

Que **D^a M^a Asunción Araguas Biescas**, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado: **“ESTUDIO DE LOS EVENTOS CADIOVASCULARES EN PACIENTES INGRESADOS POR FRACTURA OSTEOPORÓTICA DE CADERA”**, para optar al Grado de Doctor . La presente Tesis Doctoral ha sido revisada por mí y la considero conforme y adecuada para ser presentada y optar al Grado de Doctor en Medicina ante el Tribunal Calificador que en su día se designe.

Zaragoza a 6 de Octubre del 2015



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA**

Jorge Cuenca Espiérrez, Doctor en Cirugía Ortopédica y Traumatología

INFORMA:

Que **D^a M^a Asunción Araguás Biescas**, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado: **“ESTUDIO DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES INGRESADOS POR FRACTURA OSTEOPOROTICA DE CADERA”**, para optar al Grado de Doctor. La presente Tesis Doctoral ha sido revisada por mí y la considero conforme y adecuada para ser presentada y optar al Grado de Doctor en Medicina ante el Tribunal Calificador que en su día se designe.

Zaragoza a 13 de Octubre de 2015

A mi hermana

Agradecimientos

Agradezco en primer lugar todo su trabajo y ayuda a mis directores de tesis, el Profesor Herrera y el Dr. Cuenca, sin los cuales no hubiese visto la luz esta tesis doctoral:

-Al Profesor Herrera por su estímulo, orientación y rigurosidad científica. Sin su apoyo y colaboración, mi tesis doctoral no se habría fraguado.

-Al Dr. Cuenca por su iniciativa, orientación en el planteamiento de la tesis doctoral, apoyo y soporte bibliográfico.

A Alberto Cebollada, por su profesionalidad y gran ayuda en el análisis estadístico.

Al Dr. Hueso y Dra. Espuelas, de Medicina Interna, que me ayudaron en la recogida de los datos analíticos.

Al Dr. Garrido, mi marido, por su extraordinario apoyo y ánimo desde el inicio de la tesis. Juntos elaboramos la idea de este trabajo y emprendimos el arduo camino hasta su finalización. Sin él hubiera sido imposible todo este esfuerzo.

A mis padres, Rafael y Asunción, y a mi hermana Pili porque son la mejor familia que he podido tener y sin ellos no habría conseguido llegar hasta aquí. Gracias al resto de mi familia y amigos por estar siempre a mi lado y creer en mí aun en los momentos difíciles.

A la familia de mi marido, que es la mía, por el ánimo y confianza que siempre han depositado en mí.

A la Dra. Pilar Araguás Biescas, por ser mi fuente de inspiración en la vida y objetivos académicos y por su extraordinaria calidad humana.

A todos los que habéis participado y me habéis ayudado en este trabajo, muchas gracias de todo corazón.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	15
	I.1 JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	17
	I.2 DEFINICIÓN DE LA FRACTURA DE CADERA.....	18
	I.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA FRACTURA DE CADERA	19
	I.4 ETIOLOGÍA DE LA FRACTURA DE CADERA	21
	• I.4.1 OSTEOPOROSIS.....	21
	• I.4.2 CAÍDAS A PIE PLANO.....	27
	I.5 TRATAMIENTO DE LAS FRACTURAS DE CADERA	28
	I.6 COMPLICACIONES TRAS LA FRACTURA DE CADERA.....	29
	I.7 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y FRACTURA OSTEOPORÓTICA DE CADERA....	31
	• I.7.1 INSUFICIENCIA CARDIACA Y FRACTURA DE CADERA.....	32
	• I.7.2 INFARTO DE MIOCARDIO TRAS CIRUGÍA DE FRACTURA DE CADERA33	
	• I.7.3 BIOMARCADORES CARDIACOS.....	35
	I.8 LA INFLUENCIA DE LA ANEMIA EN LA FRACTURA DE CADERA.....	43
II.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	49
	HIPÓTESIS DE TRABAJO	51
III.	MATERIAL Y MÉTODOS	53
	III.1 TIPO DE ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES	55
	III.2 VARIABLES ANALIZADAS.....	56
	• III.2.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.....	56
	• III.2.2 VARIABLES CLÍNICAS.....	56
	• III.2.3 VARIABLES QUIRÚRGICAS	56
	• III.2.4 TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA.....	57
	• III.2.5 VARIABLES ANALÍTICAS	57
	• III.2.6 EVENTOS CARDIOVASCULARES	59

III.3 FUENTES DE INFORMACIÓN	60
III.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	61
IV. RESULTADOS	63
IV.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO GLOBAL DE LOS PACIENTES	65
• IV.1.1 ANÁLISIS DE LA MUESTRA.....	65
• IV.1.2 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	65
• IV.1.3 VARIABLES CLÍNICAS	65
• IV.1.4 VARIABLES QUIRÚRGICAS	67
• IV.1.5 TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA.....	68
IV.2 ESTUDIO DE LOS VALORES ANALÍTICOS.....	69
• IV.2.1 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS VALORES ANALÍTICOS.....	75
IV.3 ESTUDIO DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES	84
• IV.3.1 RELACIÓN ENTRE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y EVENTO CARDIOVASCULAR.....	85
• IV.3.2 RELACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y EVENTO CARDIOVASCULAR.....	87
• IV.3.3 RELACIÓN ENTRE TIPO DE FRACTURA DE CADERA Y EVENTO CARDIOVASCULAR.....	90
• IV.3.4 RELACIÓN ENTRE TIEMPO INGRESO-CIRUGÍA Y EVENTO CARDIOVASCULAR.....	91
• IV.3.5 RELACIÓN ENTRE ANTECEDENTE DE PATOLOGÍA CARDIACA Y EVENTO CARDIOVASCULAR.....	92
• IV.3.6 RELACIÓN ENTRE TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA Y EVENTO CARDIOVASCULAR.....	95
• IV.3.7 RELACIÓN ENTRE BIOMARCADORES CARDIACOS Y EVENTO CARDIOVASCULAR.....	98
• IV.3.8 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN RELACIÓN CON EL DESARROLLO O NO DE EVENTO CARDIOVASCULAR.	102

•	IV.3.9 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PARÁMETROS DEL METABOLISMO DEL HIERRO EN RELACIÓN CON EL DESARROLLO O NO DE EVENTO CARDIOVASCULAR.....	107
•	IV.3.10 RELACIÓN ENTRE CREATININA (COMO PARÁMETRO DE FUNCIÓN RENAL) Y EVENTO CARDIOVASCULAR	115
•	IV.3.11 RELACIÓN ENTRE HORMONAS TIROIDEAS Y EVENTO CARDIOVASCULAR.....	116
•	IV.3.12 ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS EN FUNCIÓN DE LA APARICIÓN O NO DE EVENTO CARDIOVASCULAR	119
•	IV.3.13 ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA PREDECIR RIESGO DE EVENTO CARDIOVASCULAR.....	125
	IV.4 ESTUDIO DE LA MORTALIDAD EN LOS PRIMEROS TREINTA DÍAS TRAS EL INGRESO POR FRACTURA OSTEOPORÓTICA DE CADERA.....	127
V.	DISCUSIÓN	129
	V.1 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS	133
•	V.1.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	133
•	V.1.2 VARIABLES CLÍNICAS	134
•	V.1.3 VARIABLES QUIRÚRGICAS	136
•	V.1.4 TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA.....	137
•	V.1.5 VALORES ANALÍTICOS	139
	V.2 ANÁLISIS DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES EN NUESTRO ESTUDIO	141
•	V.2.1 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS VARIABLES ESTUDIADAS Y LA APARICIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES	143
•	V.2.2 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD EN LOS PRIMEROS TREINTA DÍAS TRAS EL INGRESO POR FRACTURA OSTEOPORÓTICA DE CADERA	152
VI.	CONCLUSIONES	155
VII.	BIBLIOGRAFÍA	159

I. INTRODUCCIÓN

I.1 JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

En las últimas décadas estamos asistiendo a un evidente incremento de la enfermedad cardiovascular en la población general. De hecho, se ha definido como la gran epidemia del siglo XXI. Según datos de la Federación Mundial del Corazón, las enfermedades cardiovasculares causan tantas muertes al año como el resultado de sumar las provocadas por el SIDA, la tuberculosis, la malaria, la diabetes, el cáncer y las patologías respiratorias crónicas. En la Unión Europea son la principal causa de fallecimiento.

Como especialista en Cardiología, y a raíz de mi experiencia profesional en el ámbito hospitalario, me ha suscitado un gran interés el impacto de la enfermedad cardiovascular en los pacientes ingresados en el Servicio de Traumatología por fractura osteoporótica de cadera. De hecho, en varios estudios epidemiológicos la patología cardiovascular constituye una de las principales causas de morbimortalidad en este colectivo de pacientes. Si, además, tenemos en cuenta el enorme impacto sociosanitario que supone la fractura de cadera como manifestación clínica más importante de la osteoporosis la cual, a su vez, afecta a un amplio sector de la población de edad avanzada, la trascendencia de la enfermedad cardiovascular en estos pacientes es todavía mayor.

Por esta razón he querido estudiar los eventos cardiovasculares en los pacientes ingresados por fractura osteoporótica de cadera en nuestro medio, con el objetivo de conocer la incidencia real y, al mismo tiempo, intentar identificar factores predictivos de morbimortalidad cardiovascular. Dado que en los últimos años se están perfilando los biomarcadores cardíacos (concretamente los péptidos natriuréticos y las troponinas cardíacas) como potentes predictores de riesgo cardiovascular, los he incluido también en el estudio para valorar su valor pronóstico tras el ingreso por fractura de cadera.

I.2 DEFINICIÓN DE LA FRACTURA DE CADERA

Ya que el objeto de estudio de este trabajo son los pacientes que han sufrido una fractura osteoporótica de cadera comenzaremos definiendo este concepto.

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 menor¹. Según el área anatómica afectada, se divide en tres categorías: fracturas del cuello femoral o subcapitales, fracturas trocantéreas y fracturas subtrocantéreas².

Las fracturas del cuello femoral o subcapitales se localizan en el área distal de la cabeza femoral, pero proximalmente al trocánter mayor y menor. Se consideran fracturas intracapsulares, porque se localizan dentro de la cápsula de la articulación de la cadera. En este tipo de fracturas el sangrado del foco de fractura es menor porque el hematoma se queda contenido dentro de la capsula articular, a diferencia de las fracturas trocantéreas que no tienen esa contención y el sangrado es mucho más abundante con la afectación sistémica que ello conlleva. Además las fracturas trocantéreas también son más dolorosas e inestables por ese mismo motivo de falta de contención que la gruesa cápsula articular fémoro-acetabular proporciona a las fracturas subcapitales.

Las fracturas trocantéreas afectan a una zona bien vascularizada, entre el trocánter mayor y el menor. Son extracapsulares y no interfieren con el aporte de sangre a la cabeza femoral. Dentro de este grupo se distinguen dos tipos: *intertrocantéreas* (que son aquellas cuyo trazo transcurre entre ambos trocánteres) y *pertrocantéreas* (en las que el trazo de fractura está próximo a la línea que une los dos trocánteres)

Las fracturas subtrocantéreas son aquellas que se producen justo debajo el trocánter menor. Representan sólo el 5% de las fracturas de cadera. Éstas son las fracturas más sangrantes, dolorosas e inestables de todas, ya que las aristas de los bordes fracturarios se comportan como auténticos cuchillos lacerando la musculatura adyacente al foco de fractura. Al igual que las trocantéreas, son también extracapsulares.

I.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA FRACTURA DE CADERA

La fractura de cadera constituye un problema sanitario de primera magnitud, especialmente en la población de edad avanzada, con una incidencia en crecimiento exponencial. Comporta un incremento de la morbimortalidad y deterioro funcional en el colectivo de pacientes que han sufrido este tipo de fractura, con aumento del grado de dependencia y de institucionalización al cabo de un año de la fractura³.

Se estima que su incidencia mundial superará en el año 2050 los 6 millones de casos y que en la Comunidad Europea será superior a 1 millón de fracturas⁴. El riesgo mayor de sufrir una fractura de cadera se observa en Noruega, Suecia, Islandia, Dinamarca y los Estados Unidos⁵.

Según el registro efectuado en España entre 1996 y 1999, la incidencia global de fractura de cadera fue de 517 casos por 100000 ancianos (personas mayores de 64 años) y año (270 casos/100000 varones y 695/100000 mujeres)⁶. Estos datos son prácticamente superponibles a los aportados por otro registro posterior realizado en España entre 2000 y 2002. En esta serie la incidencia anual bruta de fractura de cadera en personas de 65 años o más fue 511 casos por 100000 habitantes por año (265 casos por 100000 varones y 688 casos por 100000 mujeres al año)⁷. Según el registro publicado en 2010 por el Ministerio de Sanidad acerca del número de hospitalizaciones por fractura de cadera en el Sistema Nacional de Salud, desde 1997 hasta 2008 se ha producido un aumento del 35,65% en términos absolutos, con un crecimiento medio interanual del 2,81%. La incidencia en 2008 fue de 103,76 casos por 100000 habitantes, un 17,77% más que la misma tasa registrada para 1997 y que arroja una cifra de crecimiento interanual de un 1,5% para las tasas de utilización por esta causa⁸.

La mayoría de los pacientes afectados suelen ser de edad avanzada. El 90% de las fracturas de cadera ocurre en mayores de 64 años y su incidencia aumenta de forma exponencial después de los 80 años. De hecho, en el trabajo de Álvarez-Nebrada publicado en 2008 se observa que la tasa de incidencia prácticamente se dobla cada 5 años, pasando de 97 casos por cada 100000 habitantes/año en el grupo de 65-69 años a 1898 casos por 100000 habitantes/año en mayores de 85 años⁷. La media de edad de los pacientes con fractura proximal de fémur también ha aumentado en las dos últimas

décadas por el aumento de la esperanza de vida, pasando, según las series consultadas, de 82 a 87.5 años^{9, 10, 11}.

La frecuencia es muy superior en las mujeres, con 3-4 casos por cada caso de varones^{12, 13}. Se estima que un tercio de las mujeres mayores de 80 años sufrirá este tipo de fractura¹⁴. Ello se explica por la elevada prevalencia de osteoporosis en el sexo femenino. De hecho, la osteoporosis es la causa más frecuente de fractura de cadera en la mayoría de los pacientes, aunque muchas veces los pacientes no están diagnosticados previamente de osteoporosis, por lo que no han recibido tratamiento adecuado al respecto.

Existe también una importante variabilidad de la incidencia entre Comunidades Autónomas en España, hecho ampliamente descrito en la literatura^{11, 15, 16, 17}. En el estudio realizado entre 1996 y 1999 se registró la incidencia más baja en Canarias (221 casos por 100.000 habitantes y año) y la más alta en Cataluña (658 casos por 100.000 habitantes y año)⁶. Esta tendencia se siguió constatando en un estudio posterior realizado entre 2000 y 2002, en el que la mayor incidencia ajustada por edad en ambos sexos se siguió registrando en Cataluña (623 casos por 100.000 habitantes y año) y la menor incidencia en Galicia y Canarias (317 y 331 casos por 100.000 habitantes y año respectivamente)⁷. La influencia de la actividad física, las condiciones socioeconómicas o incluso factores genéticos podrían explicar estas variaciones.

Otro factor que influye en la incidencia de fractura de cadera es la raza, siendo más baja en las razas asiática y negra (tanto en mujeres como en hombres). La raza caucásica tiene una mayor incidencia, de claro predominio en la zona nórdica. Estas variaciones podrían deberse a diferencias en la masa ósea y en la frecuencia de caídas. También se ha observado una mayor incidencia en el ámbito urbano respecto a la población rural⁹.

En varios estudios se han apreciado diferencias significativas en el número de fracturas en relación a las variaciones estacionales, con un predominio en la época invernal^{6, 7, 18}. Para algunos autores este hecho se podría explicar por la presencia de hielo, nieve y agua en los suelos, que los transforman en resbaladizos^{19, 20, 21}. Sin embargo, gran número de fracturas ocurren en el interior, donde estos elementos no deben jugar un papel tan importante. Otra hipótesis que se ha postulado es que la malnutrición en los pacientes ancianos podría colaborar a la hipotermia en las estaciones

frías causando una disminución de consciencia y de coordinación, facilitando los traumatismos. Se piensa que las características de los pacientes ancianos (pluripatológicos y polimedicados), junto con el hecho de que el tipo de prendas que estas personas emplean en días con mala climatología, llevan a una mayor dificultad de movimientos y a un mayor riesgo de sufrir caídas y fracturas¹⁸.

Las fracturas de cadera más frecuentes son las que afectan a la región trocantérea^{22, 23}. Mientras que en las mujeres su incidencia aumenta con la edad respecto a las fracturas subcapitales, en los varones permanece prácticamente constante. La incidencia del tipo de fractura de cadera (intra o extracapsular) ha cambiado debido al envejecimiento de la población en nuestro medio. Hace años la incidencia de ambos tipos era similar y actualmente las fracturas extracapsulares han ganado en porcentaje de incidencia notablemente. Esto parece explicarse por el envejecimiento de la población, ya que las fracturas trocantéreas y subtrocantéreas se suelen producir en pacientes más deteriorados con más osteoporosis y con menor capacidad de amortiguación de las caídas, dado que estas fracturas necesitan una mayor energía para producirse.

I.4 ETIOLOGÍA DE LA FRACTURA DE CADERA

Los factores etiológicos más importantes que explican la alta incidencia de fracturas de cadera en ancianos son la **osteoporosis** y **las caídas a pie plano**⁹.

I.4.1 OSTEOPOROSIS

La **osteoporosis** es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en los países occidentales. En su momento se la llegó a calificar como “la gran epidemia silenciosa del siglo XX”. Es una enfermedad sigilosa que muchas veces no produce sintomatología alguna hasta que debuta con su complicación más temible: la fractura.

La osteoporosis afecta aproximadamente a 75 millones de personas en Europa, Estados Unidos y Japón. En España la padecen más de 3 millones de personas^{24, 25}. Los

datos disponibles sobre esta patología en España indican que la osteoporosis es la causa de más días de hospitalización que los infartos de miocardio, la diabetes o el cáncer de mama²⁶.

Su prevalencia aumenta con la edad, produciéndose en la inmensa mayoría de las ocasiones en el último tercio de la vida. Esta evidente relación con el envejecimiento se sustenta en una constelación de factores más concretos asociados a la edad, como la menor actividad osteoblástica, menor recambio o “*turnover*”, menor absorción intestinal de calcio, disminución de actividad física, cambios en la dieta, baja exposición solar, modificaciones endocrinas y también cambios a nivel celular, como la replicación y supervivencia celular. En el envejecimiento se adjudica un papel muy importante a la deficiencia de vitamina D, con el consiguiente aumento de la hormona paratiroidea (PTH), lo que produce un hiperparatiroidismo secundario y un importante aumento de la reabsorción ósea.

La osteoporosis es más frecuente en las mujeres con una proporción aproximada de 3-4/1. Afecta al 35% de las mujeres españolas mayores de 50 años, al 52% de las mayores de 70 años y a más del 60% a partir de los 80 años. En varones la prevalencia estimada es del 8% en los mayores de 50 años. La clara predisposición por el sexo femenino se fundamenta sobre todo en dos razones. Por una parte, en el momento de alcanzar su pico de masa ósea, las mujeres tienen unos huesos con menor densidad mineral (menor reserva ósea) y las pérdidas posteriores favorecen que se llegue más fácilmente a la fragilidad. Además la estructura ósea de la mujer es mecánicamente inferior a la del hombre y, por otra parte, en las mujeres la velocidad de pérdida ósea sufre una aceleración importante en los primeros años después de la menopausia.

La raza también influye en el desarrollo de osteoporosis. La mujer de raza blanca caucásica es más propensa a la osteoporosis que la de raza negra. Por otra parte, la mujer asiática parece tener menos fracturas de cadera que la mujer blanca, a pesar de que la densidad de masa ósea es igual o menor que en ésta²⁷.

Además de la edad avanzada, el sexo femenino, y la raza blanca caucásica, existen otros factores de riesgo de osteoporosis, que se describen a continuación:

- *Factores genéticos*: la osteoporosis es una enfermedad poligénica y los genes implicados aún no son bien conocidos ni se ha podido establecer

un patrón de transmisión específico. Probablemente la influencia genética es más importante en el pico de masa ósea que puede alcanzarse y menos en la pérdida a lo largo de la vida, que depende más de los factores ambientales.

- Antecedente de fractura osteoporótica previa: la presencia de una fractura de origen osteoporótico aumenta el riesgo de fracturas nuevas entre 1.5 y 9.5 veces, según edad, número de fracturas y localización, con independencia de la densidad mineral ósea^{28, 29}. Para cualquier localización, el riesgo de fractura de una persona con una fractura osteoporótica previa es 3.89 veces mayor que la de otra persona sin tal antecedente³⁰. La presencia de múltiples fracturas previas eleva todavía más el riesgo de fractura osteoporótica.
- Factores hormonales: la falta de estímulo estrogénico que se produce en la menopausia es uno de los factores de riesgo más importantes para la osteoporosis³¹. De ahí que la incidencia de osteoporosis sea mayor en las mujeres con una menopausia precoz, menarquia tardía, amenorreas prolongadas como en el caso de la anorexia nerviosa e hipogonadismo. Existen otras condiciones hormonales que favorecen esta patología, como el hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipercortisolismo y la Diabetes Mellitus insulino-dependiente³².
- Factores higiénico-dietéticos y estilo de vida: existen otros factores de riesgo de osteoporosis que también se consideran factores asociados a un aumento del riesgo de fractura del cuello femoral con independencia de la densidad de masa ósea, según el estudio europeo MEDOS³³.
 - Baja ingesta de calcio: un individuo sano adulto con una ingesta inadecuada de calcio en la dieta sufre un aumento de pérdida de masa ósea. En nuestro medio, las necesidades diarias de calcio se sitúan entre 1200-1500 mg/día en mayores de 65 años.
 - Déficit de vitamina D: esta vitamina es imprescindible para la correcta absorción de calcio y el mantenimiento de una función neuromuscular normal. La fuente principal de vitamina D es la exposición a la luz solar. También hay una pequeña producción endógena, siendo el aporte dietético muy pobre. Son necesarios 400-800 UI/ día de vitamina D en mayores de 65 años.

- Peso corporal: los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) por debajo de 19 Kg/m^2 tienen una menor DMO. Varios estudios han señalado que un peso menor de 57 kg y la talla baja se asocian a un mayor riesgo de sufrir fractura, sobre todo de cadera²⁸.
- Hábitos tóxicos: el tabaco disminuye la densidad de masa ósea y además posee efecto antiestrogénico. Estos efectos han sido identificados en diversos estudios prospectivos^{34, 35}. La ingesta excesiva de alcohol tiene efecto directo sobre la actividad de los osteoblastos y produce alteraciones del metabolismo fosfocálcico.
- Falta de ejercicio físico: el sedentarismo y la inmovilización prolongada desarrollan o agravan la osteoporosis. Se ha demostrado una asociación significativa entre el nivel de actividad física y la fractura de cadera.
- Dieta no equilibrada.
- Enfermedades no endocrinológicas: en este apartado destacan las siguientes patologías.
 - Alteraciones de la absorción intestinal de calcio: síndrome de mala absorción intestinal como la enfermedad celíaca o la intolerancia a la lactosa, enfermedades inflamatorias intestinales como el Crohn.
 - Hepatopatías crónicas: cirrosis biliar primaria (que produce un déficit de transformación de la vitamina D), hemocromatosis, porfiria congénita.
 - Enfermedades renales: insuficiencia renal crónica, glomerulopatías y trasplante renal, debido a alteraciones del metabolismo fosfocálcico y vitamina D.
 - Enfermedades hematológicas: leucemia, linfoma, mieloma...
 - Enfermedades inflamatorias crónicas: la más importante es la artritis reumatoide, en la que ya existe osteoporosis desde el principio de la enfermedad, progresiva y generalizada, que se ve agravada por el uso de fármacos como los corticoides³⁶ y citostáticos.

- Tratamientos farmacológicos que favorecen el desarrollo de osteoporosis, como la administración crónica de corticoides, hormonas tiroideas, citostáticos, anticonvulsivantes y anticoagulantes cumarínicos.

Tradicionalmente la osteoporosis se entendía como la disminución de la masa ósea por unidad de volumen, sin tener en cuenta otros factores, como la arquitectura ósea. En 1993 la OMS definió la osteoporosis como “una enfermedad sistémica, caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que incrementa la fragilidad del mismo, con el consiguiente aumento del riesgo de fractura”. Posteriormente, en el año 2001, el Panel de Consenso NIH (*National Institute of Health*) definió la osteoporosis como “una enfermedad esquelética, caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone al paciente a un mayor riesgo de fractura”. Ambas definiciones parecen similares, pero la más reciente es más completa porque no se basa sólo en la disminución de la masa ósea, sino que introduce el concepto más amplio de “resistencia ósea”, que integra dos componentes fundamentales, la cantidad y la calidad del hueso. Este nuevo concepto de la osteoporosis está modificando diametralmente la actitud del personal sanitario frente a la enfermedad, de tal forma que actualmente se considera que la aparición de una fractura por fragilidad (traumatismo de baja energía) es causa suficiente para sentar el diagnóstico de osteoporosis en pacientes mayores de 45 años en los que no existan indicios de otras patologías esqueléticas.

La *cantidad ósea* por unidad de volumen o densidad mineral ósea (DMO) aumenta progresivamente durante el crecimiento y la juventud hasta alcanzar un pico máximo aproximadamente a los 30 años. Este pico máximo es un factor determinante de la cantidad de masa ósea en etapas posteriores de la vida. Para conseguir un pico máximo adecuado influyen fundamentalmente factores genéticos y ambientales, como la nutrición, especialmente la ingesta de calcio, vitamina D y otras vitaminas, el ejercicio físico y el estilo de vida respecto a hábitos tóxicos como el tabaco y el alcohol. Generalmente las mujeres alcanzan un pico de masa ósea menor que los hombres.

La *calidad ósea* reúne varios componentes como la “macro y microarquitectura” (forma, longitud de los huesos, espesor cortical, conexiones trabeculares y resistencia a la presión y torsión), “mineralización” de la matriz, capacidad de reparación de “microfracturas”, etc.

El diagnóstico de osteoporosis se realiza tradicionalmente con la densitometría que mide la densidad ósea por unidad de volumen. La prueba de densitometría más utilizada es la DXA o absorciometría de rayos X de doble energía. El poder medir la disminución de masa ósea aporta algunas ventajas: 1) permite valorar el riesgo de fractura antes de que ésta se produzca, para así iniciar las medidas preventivas necesarias; 2) ayuda a confirmar el diagnóstico de fragilidad ósea ante la presencia de una fractura; 3) es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Tabla 1. Criterios para la definición de osteoporosis mediante DXA²⁴

Comité de expertos de la OMS (1994)	T-score
Normal	DMO superior a -1 DE
Osteopenia	DMO entre -1 y -2,5 DE
Osteoporosis	DMO inferior a -2.5 DE
Osteoporosis establecida o grave	DMO inferior a -2,5 DE + fractura por fragilidad

En la osteoporosis existe una mayor susceptibilidad a las fracturas. De hecho, la osteoporosis es asintomática hasta que se produce la primera fractura. La disminución tanto de la masa como de la resistencia ósea contribuye al aumento de la fragilidad de los huesos, que pueden fracturarse ante traumatismos menores o incluso mínimos, denominados de “bajo impacto”. La fragilidad es el sustrato anatómico de la osteoporosis y la fractura por fragilidad su consecuencia clínica más importante. Las fracturas consideradas como osteoporóticas son las de cadera, columna vertebral, extremidad distal del radio, húmero y pelvis. La aparición de estas fracturas suele seguir un orden cronológico en relación con la edad de los pacientes. Las primeras suelen ser las de Colles (< 65 años), después las vertebrales y las últimas las de cadera (> 75 años).

El criterio clínico de osteoporosis es pues la presencia de fractura ósea por fragilidad, que debe cumplir al menos dos requisitos: 1) desproporción de la fractura con la intensidad del traumatismo (traumatismo de bajo impacto) y 2) excluir la presencia de otras causas de fragilidad ósea (diagnóstico diferencial con metástasis óseas, mieloma múltiple, osteomalacia, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, etc.)²⁴. El riesgo de fractura osteoporótica a lo largo de la vida es muy elevado, situándose en torno al 40-50% en las mujeres y 13-22% en los hombres³⁷.

I.4.2 CAÍDAS A PIE PLANO

Según el Documento de *Consenso sobre la Prevención de Fragilidad y Caídas en la persona mayor* aprobado en 2014 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, aproximadamente el 30% de las personas de más de 65 años se caen al menos una vez al año^{38, 39}. De los mayores que se caen, la mitad tienen caídas recurrentes y el 50% se vuelve a caer en el mismo año.

La **caída desde la propia altura** es el factor causal más importante de la fractura de cadera, registrándose hasta en el 90% de las fracturas⁴⁰. Se ha comprobado que en el 80% de los pacientes mayores de 80 años sufren un mínimo de una caída anual, estimándose que el 1% de éstas serán capaces de producir una fractura^{41, 42}. Dentro de los factores que aumentan los riesgos de caída se incluyen:

- *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 localizaciones¹¹.
- *Institucionalización:* las caídas son más frecuentes en los ancianos institucionalizados, pudiendo ser la incidencia de fracturas en estos pacientes hasta 11 veces más elevada que en los no institucionalizados¹.
- *Enfermedades coexistentes en el anciano,* entre las que podemos destacar las enfermedades neurológicas que afectan al aparato locomotor (enfermedad de Parkinson, enfermedades cerebrovasculares), la pérdida de agudeza visual (cataratas, presbicia, degeneración macular asociada a la edad), los estados confusionales (demencia senil, delirium), así como enfermedades del aparato locomotor, como la artrosis tanto de rodilla como de cadera que dificultan la movilidad y favorecen la torpeza del anciano para caerse. Además, la frecuente toma de ansiolíticos o psicótropos que se observa en la población anciana puede disminuir el estado de alerta de la persona con el consiguiente incremento del riesgo de caída. Lo mismo sucede con la medicación antihipertensiva y antidiabética, que pueden favorecer la disminución del nivel de consciencia por hipotensión arterial e hipoglucemia. Por otra parte, se produce también una disminución de los mecanismos de defensa frente a las caídas, como las maniobras para disminuir la energía del impacto mediante, por ejemplo, la

extensión del brazo para apoyarse y evitar el golpe directo, que se vuelven más lentas e incluso inadecuadas⁹. Otro factor importante en la población anciana, que favorece las caídas, es la sarcopenia⁴³.

En un trabajo publicado por Anthony D Woolf en 2003⁴⁴ se clasificaban los factores de riesgo de caídas en tres grupos:

- Factores intrínsecos:
 - Edad superior a 65 años
 - Deterioro relacionado con el envejecimiento
 - Trastornos de la marcha, equilibrio y movilidad secundarios a enfermedades
 - Déficit visual
 - Déficit cognitivo o depresión
- Factores extrínsecos:
 - Calzado/ vestido inapropiado
 - Sedantes, antihipertensivos
- Factores ambientales:
 - Iluminación
 - Suelos
 - Desniveles y escaleras
 - Cables
 - Clima
 - Mascotas
 - Tráfico y transporte público.

I.5 TRATAMIENTO DE LAS FRACTURAS DE CADERA

El objetivo del tratamiento de la fractura de cadera es mejorar la supervivencia y la calidad de vida del paciente, minimizando las complicaciones y la incapacidad asociada a la propia fractura. Para ello se considera indispensable el tratamiento quirúrgico de la fractura, el cual varía 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, se tratan mediante atornillado percutáneo o artroplastia parcial o total de cadera.

El tratamiento conservador sólo se admite en situaciones excepcionales, como son¹⁴:

- Pacientes con una esperanza de vida muy corta y que no van a recibir ningún beneficio o el riesgo sea mayor con una intervención quirúrgica.
- Pacientes inmovilizados (aunque la guía BOA-BGS- *British Orthopaedic Association- British Geriatrics Society*- reconoce que, incluso en estos pacientes, la cirugía ofrece alivio del dolor y facilita los cuidados del paciente, especialmente las movilizaciones).
- Pacientes con fracturas de cadera impactadas que presentan signos de consolidación.
- Pacientes que no quieren ser operados

1.6 COMPLICACIONES TRAS LA FRACTURA DE CADERA

La fractura de cadera es la manifestación clínica más importante de la osteoporosis, debido al enorme impacto socio-sanitario que causa.

A diferencia de otras fracturas osteoporóticas, la fractura de cadera o del tercio proximal del fémur puede invalidar al paciente, constituyendo una de las principales causas de morbimortalidad en el anciano, especialmente entre los de edad avanzada⁴⁵. De hecho, la fractura de cadera es la que mayor mortalidad provoca de todas las fracturas osteoporóticas⁴⁶. Se considera que alrededor de un 40-50% de los pacientes recupera la funcionalidad previa a la fractura y sólo un 30% volverán a ser independientes para las actividades de la vida diaria⁴⁷.

La tasa de mortalidad se sitúa entre el 2 y el 7% de los pacientes durante la fase hospitalaria aguda, entre el 6 y el 12% durante el mes posterior y entre el 17 y el 33% al cabo del primer año tras la fractura de cadera⁴⁸.

Los avances quirúrgicos y anestésicos introducidos en su tratamiento no se han visto acompañados de una reducción de sus tasas de mortalidad, las cuales han permanecido estables durante las últimas décadas^{49, 50, 51}.

La mortalidad tras la fractura de cadera no sigue un patrón homogéneo, sino que varía en función de la edad y el sexo. Es más elevada en los varones⁵², en los que oscila entre el 32 y el 62% al año, mientras que en las mujeres se sitúa en torno al 17-29%. También es mayor entre los ancianos, pasando del 7% al año en los menores de 75 años al 33% en los mayores de 85 años. Además existen factores que influyen notablemente en la mortalidad, como son el vivir institucionalizado previamente o el padecer comorbilidad^{48, 53, 54}. La influencia de todos estos factores dificulta el estudio del problema, porque las series publicadas difieren entre sí en lo referente a la distribución de las variables mencionadas.

Los pacientes que han sufrido una fractura de cadera presentan un marcado incremento de mortalidad respecto al resto de la población durante los meses y años siguientes al evento^{55, 56, 57}. El exceso de mortalidad de los pacientes tras la fractura de cadera en comparación con los controles oscila entre el 8 y el 36% al año⁵⁶. En el sexo masculino la tasa de fallecimientos tras la fractura de cadera puede llegar a ser hasta cuatro veces mayor que la de los varones sin fractura.

Este incremento de mortalidad es máximo en los primeros 3-6 meses tras la fractura de cadera, fase en la que se producen casi la mitad de todas las muertes. De hecho, la probabilidad de que un paciente con fractura de cadera fallezca llega a ser de 5 a 8 veces mayor que la de los controles en los tres primeros meses⁵⁸. Posteriormente el exceso de mortalidad disminuye, aunque persiste durante el primer año y probablemente se prolongue durante los 5 o incluso los 10 años posteriores. La causa de que la mayor tasa de mortalidad tras la fractura de cadera se acumule en los primeros meses no es bien conocida y ha sido interpretada de diferentes modos. Es posible que la fractura de cadera incida en la salud general del paciente desencadenando complicaciones graves y la muerte, pero también es posible que la propia fractura de cadera actúe como un factor desequilibrante sobre un sustrato de mala salud previa del individuo⁴⁸.

En los primeros 30 días tras la fractura de cadera las causas de muerte más frecuentes son los problemas del aparato respiratorio (neumonía e insuficiencia respiratoria), del sistema cardiovascular (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e

ictus) y el cáncer. Otras causas menos frecuentes son la sepsis, la insuficiencia renal y las hemorragias digestivas⁴⁸. En un estudio multicéntrico francés (el estudio ESCORTE) publicado en 2005 acerca de la incidencia del tromboembolismo venoso y la mortalidad tras la fractura de cadera, se observó que la enfermedad cardiovascular supuso la mayor causa de mortalidad (el 26.8% del total de pacientes incluidos en el estudio)⁵⁹.

Antes del uso generalizado de la profilaxis antitrombótica, la tromboembolia pulmonar era una causa destacada⁴⁸. Ello se explica por la activación de la cascada de la coagulación que se produce tras la liberación de tromboplastina al torrente circulatorio desde el mismo momento en que se produce la fractura de cadera. Además, la inmovilización de la extremidad que conlleva la fractura favorece el éstasis venoso, con lo que se crean las condiciones necesarias para la aparición de la enfermedad tromboembólica. En un estudio publicado en 1999 se objetivó una incidencia del 62% de trombosis venosa profunda diagnosticada por flebografía, a las 48 horas del ingreso y antes de ser intervenidos quirúrgicamente⁶⁰.

I.7 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y FRACTURA OSTEOPORÓTICA DE CADERA

En los últimos años se está observando una asociación entre la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular. De hecho, se ha relacionado la baja densidad mineral ósea con un incremento de la morbimortalidad por patología cardiovascular. Es más, factores implicados en el inicio y progresión de la lesión aterosclerótica, como son la disfunción endotelial, la inflamación y la calcificación coronaria y aórtica, se han asociado con la baja densidad mineral ósea y el desarrollo de fracturas. Esto sugiere que subyace un mecanismo fisiopatológico común en ambas entidades, aunque todavía no se ha esclarecido la base fundamental de esta relación. De todas formas, la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular comparten factores etiológicos, como la diabetes, dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo y deficiencia estrogénica. Y por otra parte, en las últimas décadas, se ha focalizado más la patología cardiovascular en las mujeres y población más anciana, donde precisamente la osteoporosis es más prevalente. En

bases a estas dos observaciones, se podría interpretar la asociación de ambas entidades como una simple coexistencia más que por una relación de causalidad⁶¹.

1.7.1 INSUFICIENCIA CARDIACA Y FRACTURA DE CADERA

En dos grandes estudios epidemiológicos publicados en 2008⁶² y en 2009⁶³ con cohortes de 16294 y 31936 pacientes respectivamente, se observó un importante incremento de fracturas osteoporóticas, especialmente de cadera, asociadas con insuficiencia cardiaca, sugiriendo que dicha entidad nosológica podría ser una causa de fractura.

En el estudio canadiense de 2008 se documentó un riesgo de presentar fractura de cadera 6 veces mayor en aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca frente al grupo control. Los autores de dicho estudio basan dicha asociación causal en los resultados obtenidos en modelos animales, que se suman a la ya mencionada coexistencia de factores de riesgo comunes. Los niveles altos de aldosterona presentes en la insuficiencia cardiaca pueden estimular una excreción elevada de calcio, que, a su vez, aumenta los niveles de hormona paratiroidea (hiperparatiroidismo secundario). En modelos animales, los niveles elevados de aldosterona se han visto asociados con un incremento de la excreción urinaria de calcio y de magnesio, al igual que con hiperparatiroidismo y disminución de la densidad mineral ósea. Estos cambios se acentúan con la furosemida y disminuyen con la espironolactona, tal y como se reportó en un estudio publicado en el 2008, en el que se vio que el uso de este antialdosterónico presentó una asociación inversa con el desarrollo de fracturas en una cohorte de 4735 varones tratados en el centro de veteranos de Memphis⁶⁴. Sin embargo, en un ensayo randomizado en el que se administró suplemento de vitamina D en pacientes con insuficiencia cardiaca, no se vio modificación en la supervivencia ni en parámetros ecocardiográficos, a pesar de mejorar marcadores de inflamación y otros marcadores bioquímicos de hiperparatiroidismo secundario⁶⁵. En base a ello, se concluye que es preciso realizar más estudios que investiguen cuál es el verdadero mecanismo fisiopatológico que puede explicar el incremento de riesgo de fractura osteoporótica de cadera en la insuficiencia cardiaca.

En 2010 se publicó un estudio estadounidense que incluyó 5613 pacientes que se siguieron a lo largo de 11,5 años. Se comprobó que los pacientes que desarrollaban insuficiencia cardiaca presentaban mayor riesgo de fractura de cadera en comparación con el grupo sin insuficiencia cardiaca. Además la propia fractura de cadera contribuía de forma importante en la mortalidad registrada en la población con fallo cardiaco⁶⁶.

Posteriormente, Gerber y cols en 2011 publicaron un trabajo en 2011⁶¹ que intentaba clarificar la secuencia temporal de la asociación observada en estudios previos entre fracturas osteoporóticas e insuficiencia cardiaca. Se estudió una población de 1922 pacientes, de los cuales 961 habían sido diagnosticados de insuficiencia cardiaca al incluirse en el registro. La inclusión se realizó entre enero 1979 y diciembre 2002, durando el seguimiento hasta julio 2009. Se concluyó que la relación temporal de fractura osteoporótica y desarrollo posterior de insuficiencia cardiaca es al menos igual de significativa que en sentido contrario. En ambos casos, el incremento de riesgo se asocia más con la fractura de cadera en comparación con el resto de fracturas.

1.7.2 INFARTO DE MIOCARDIO TRAS CIRUGÍA DE FRACTURA DE CADERA

La cirugía de cadera (tanto la fijación interna de la fractura como la artroplastia total de cadera) es la cirugía mayor no cardiaca más frecuente en pacientes con edad igual o superior a 65 años, con una incidencia anual de 45 por 100000 pacientes según los datos extraídos del registro Nacional de Salud de Estados Unidos publicado por Popovic JR y Hall MJ en 2001⁶⁷.

Las complicaciones médicas post-operatorias como el embolismo pulmonar, la insuficiencia cardiaca congestiva y la infección pulmonar suponen un elevado riesgo de mortalidad tras la cirugía de fractura de cadera^{54,59}. Menos conocida es la frecuencia o impacto del infarto de miocardio en el post-operatorio de este tipo de cirugía. En 2007 las guías americanas publicadas en relación con las complicaciones cardiovasculares tras la cirugía no cardiaca estimaron el riesgo de complicación cardiaca tras cirugía ortopédica mayor en menos del 5%⁶⁸. Sin embargo, en la práctica clínica resulta difícil reconciliar este dato con el 20% o más de mortalidad al año registrada en los pacientes

con fractura de cadera. A este respecto y para aclarar la discordancia en el riesgo cardiaco descrito, se han realizado varios estudios que pretenden estimar la incidencia real del infarto de miocardio perioperatorio, que se presume que está infradiagnosticado.

En 2009 Ausset S y cols⁶⁹ publicaron un trabajo que incluyó a 75 pacientes procedentes de 3 hospitales de Francia sometidos a cirugía de fractura de cadera. Aproximadamente el 30% de estos pacientes presentaron un nivel elevado de la troponina en los tres primeros días después de la cirugía. Esta evidencia de isquemia miocárdica (traducida en el incremento del valor de la troponina en suero) se asoció con complicaciones cardiacas mayores y muerte durante los primeros 6 meses tras la cirugía.

En 2012 Huddleston y cols de la Clínica Mayo⁷⁰ publicaron un estudio realizado a lo largo de 15 años (1988-2002), con el objetivo de cuantificar la incidencia de infarto de miocardio en el post-operatorio precoz de la cirugía de fractura de cadera y estimar el efecto en la mortalidad a un año. Se incluyeron 1116 pacientes, los cuales se clasificaron en 3 grupos a la semana de ser intervenidos: infarto de miocardio clínicamente verificado, isquemia miocárdica subclínica y no isquemia miocárdica. Para el diagnóstico de infarto de miocardio se utilizaron los criterios de Definición Universal del Infarto de Miocardio publicados por Thygesen y cols en 2007⁷¹. Como marcadores de necrosis miocárdica se determinaron la Troponina I y la CK-MB. De los 116 pacientes, 116 (10.4%) fueron diagnosticados de infarto de miocardio clínicamente verificado y 41 pacientes (3.7%) se diagnosticaron de isquemia miocárdica subclínica. La incidencia registrada de infarto de miocardio en la primera semana de post-operatorio es mayor que la referida en estudios previos^{54, 72}. La mortalidad global al año fue del 22%, sin diferencia entre el grupo con isquemia de miocardio subclínica y el grupo sin isquemia miocárdica. En cambio, el grupo con infarto de miocardio clínicamente verificado sí que presentó una tasa de mortalidad claramente superior en comparación con el resto de grupos (35.8%). Con los datos extraídos de este estudio se concluye que la tasa de infarto de miocardio tras la cirugía de fractura de cadera es superior a la documentada tras otras cirugías ortopédicas, asociándose de forma independiente con un incremento de la mortalidad al año.

1.7.3 BIOMARCADORES CARDIACOS

Según el NIH (Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos) por *biomarcador* se define “cualquier característica que se pueda medir de forma objetiva y que permita evaluar un proceso biológico normal, un proceso patogénico o una respuesta farmacológica a intervenciones terapéuticas”⁷³. Por tanto, un biomarcador puede emplearse para diagnosticar una enfermedad, para establecer su gravedad o su pronóstico, para vigilar su progresión o para monitorizar la respuesta a las medidas terapéuticas. Esta definición genérica de biomarcador incluiría desde variantes genéticas, técnicas de imagen, pruebas fisiológicas y determinación de sustancias e sangre y orina, hasta los propios estudios anatómo-patológicos de las biopsias. Sin embargo, cuando en el lenguaje coloquial se habla de medición de biomarcadores, en general se está refiriendo a la detección y medida de sustancias biológicas en líquidos corporales.

En el campo de la Cardiología, el interés por estos biomarcadores se ha ido incrementando de forma muy importante a lo largo de la última década, modificando la rutina diagnóstica de varias entidades nosológicas, como son la insuficiencia cardiaca y el síndrome coronario agudo.

Dentro del amplio grupo de biomarcadores cardiacos, nos vamos a centrar en dos tipos: las troponinas cardiacas (como marcadores de daño miocárdico) y los péptidos natriuréticos (como marcadores de estrés o estiramiento miocárdico). En la práctica clínica, las troponinas cardiacas se utilizan fundamentalmente en el diagnóstico del síndrome coronario agudo, mientras que los péptidos natriuréticos se usan sobre todo en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca.

1.7.3.1 TROPONINAS CARDIACAS

Las **troponinas cardiacas** son los biomarcadores de lesión o daño miocárdico más extensamente utilizados y son cruciales en el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos, en donde pueden desempeñar también un papel pronóstico

significativo. Sin embargo, también se ha comprobado que son útiles en la predicción de eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca tanto aguda como crónica.

Son proteínas del aparato contráctil de los miocardiocitos, que regulan la interacción mediada por calcio entre la actina y la miosina en el músculo, tanto esquelético como cardíaco. El complejo troponina está conformado por tres proteínas diferentes: troponina C (proteína unidora de calcio), troponina T (proteína unidora de tropomiosina) y troponina I (proteína inhibidora). Las isoformas del músculo esquelético y cardíaco, tanto de la troponina T como de la troponina I, son diferentes. De hecho, las isoformas del músculo esquelético de ambas troponinas no son detectadas por las técnicas actuales de análisis basadas en anticuerpos monoclonales, excepto en algunas enfermedades significativas del músculo esquelético donde sí se puede detectar la isoforma esquelética de la troponina T⁷⁴. Esta alta especificidad de las isoformas cardíacas es la base de la utilidad clínica de la determinación de la troponina I y T. Las técnicas actuales de inmunoanálisis para cuantificar los niveles de troponina en suero son muy sensibles y pueden detectar cantidades muy pequeñas de necrosis miocárdica (<1 gramo). La troponina C no se usa clínicamente porque el músculo cardíaco y el músculo liso comparten la misma isoforma de la troponina C.

Cuando se produce un daño de las células del músculo cardíaco, las troponinas son liberadas a la circulación sanguínea, por lo que se pueden medir en la sangre periférica⁷⁵. Su detección es posible a las 3-6 horas del debut del síndrome coronario agudo, manteniéndose sus valores elevados en sangre durante 4-10 días⁷⁶.

Las troponinas I y T son, por tanto, biomarcadores muy sensibles de daño miocárdico y por ello se usan ampliamente en el diagnóstico del síndrome coronario agudo. De estos dos tipos de troponina, la T es la que tiene un mayor valor predictivo negativo y positivo, así como mayor sensibilidad y especificidad⁷⁷.

Tradicionalmente el diagnóstico de infarto agudo de miocardio se ha sustentado en la combinación de dolor torácico, alteraciones electrocardiográficas y elevación de los marcadores de daño/necrosis miocárdica. Los síntomas y las alteraciones en el electrocardiograma pueden estar ausentes o ser inespecíficos. Por ello, el diagnóstico de infarto agudo de miocardio cada vez se apoya más en la determinación de biomarcadores cardíacos, particularmente las troponinas cardíacas.

Tanto la Sociedad Europea como la Americana de Cardiología recomiendan que el diagnóstico de infarto de miocardio se base en la elevación de troponina por encima del percentil 99 del valor de referencia del grupo control. Debido a la variabilidad existente entre las técnicas de inmunoanálisis usadas en los laboratorios, el valor numérico del límite superior del rango normal es diferente en función del laboratorio que lo determina, pero en todos los casos debe ser superior al percentil 99.

En 2012 se publicó la Tercera Definición Universal de Infarto de Miocardio, enfatizando la importancia tanto de la elevación de biomarcadores cardiacos como de la importancia clínica de isquemia miocárdica. De acuerdo con ello, la detección de elevación de biomarcadores cardiacos (preferiblemente troponina) con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia es uno de los criterios diagnósticos de infarto agudo de miocardio junto con evidencia clínica, electrocardiográfica o ecocardiográfica de isquemia miocárdica⁷⁸.

La evidencia clínica de isquemia miocárdica es necesaria porque la elevación de troponina en suero/plasma puede reflejar daño miocárdico sin que se deba necesariamente a un síndrome coronario agudo. El incremento de la concentración de troponina en sangre se puede objetivar en otras enfermedades, como la sepsis, hipovolemia, fibrilación auricular, embolia pulmonar, miocarditis, contusión miocárdica, ictus y fallo renal.

En 2006 Wallace TW y cols⁷⁹ publicaron un estudio sobre la prevalencia de elevación de troponina T en la población general. Se incluyeron 3557 pacientes. Los datos obtenidos de este estudio apoyan el concepto de que los individuos normales tienen niveles muy bajos/prácticamente indetectables de troponina. El aumento de la concentración de troponina T se documentó en individuos con insuficiencia cardiaca, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad renal crónica y diabetes.

Aparte del ya comentado valor diagnóstico de las troponinas cardiacas en el síndrome coronario agudo, en los últimos años está cobrando cada vez más fuerza el valor pronóstico de la troponina cardiaca independientemente del diagnóstico definitivo del paciente. Varios trabajos refrendan este valor añadido de la troponina.

En Abril 2015 Bajardí A y cols publicaron un trabajo en la Revista Española de Cardiología⁸⁰, cuyo objetivo primario era determinar las características clínicas y el

pronóstico en pacientes con elevación de troponina I no diagnosticados de síndrome coronario agudo. De los 1032 pacientes incluidos, 212 tenían la troponina elevada en ausencia de síndrome coronario agudo. Este subgrupo presentó un exceso de mortalidad con respecto a los pacientes con troponina negativa sin síndrome coronario agudo y similar pronóstico que los pacientes con síndrome coronario agudo. En base a estas observaciones se considera que la troponina elevada es un predictor de mortalidad independientemente del diagnóstico definitivo del paciente.

El interés por el valor pronóstico de la troponina también se ha extendido al campo de la Traumatología y en especialmente a las fracturas, sobre todo la fractura osteoporótica de cadera. A este respecto se han publicado varios estudios en los últimos años, que coinciden en la utilidad pronóstica de este biomarcador cardíaco.

En 2008 Fisher AA y cols⁸¹ diseñaron un estudio con el objetivo de evaluar la incidencia y significado pronóstico de la elevación de la troponina cardíaca I en el periodo peri-operatorio temprano de los pacientes ancianos con fractura de cadera. En dicho estudio se incluyeron 238 pacientes, con una edad media de 81.9, siendo el 72% mujeres. El valor de la troponina I en sangre se determinó en las primeras 72 horas desde el ingreso. 69 pacientes (29%) presentaron aumento de la troponina I, pero sólo en 23 de esos 69 pacientes hubo traducción clínica del daño miocárdico. El antecedente de enfermedad coronaria previa se documentó en un tercio de los sujetos con incremento de troponina. Aunque los pacientes con troponina elevada eran significativamente más mayores y presentaban con mayor frecuencia antecedente de tabaquismo y enfermedad cerebro-vascular, además de un riesgo quirúrgico alto (ASA \geq 3), el análisis multivariante sólo confirmó la edad como factor pronóstico independiente de la elevación de troponina I. El estudio concluye que el aumento del valor de la troponina I es un predictor independiente de mortalidad (con un 98.3% de especificidad y 89.1% de valor predictivo negativo). También se relaciona con una mayor estancia hospitalaria y más probabilidad de requerir a largo plazo cuidados en una residencia.

En 2013 Sandhu Ay cols⁸² publicaron una revisión sistemática en la que también se apoya el valor pronóstico de la troponina cardíaca, de manera que la elevación de troponina se relaciona con mayor morbimortalidad en los pacientes ancianos ingresados por fractura de cadera, incluso en ausencia de eventos cardíacos asociados. Por ello la

medición de esta enzima cardiaca en el periodo perioperatorio puede resultar útil para estratificar el riesgo.

En 2014 Hietala P y cols⁸³, de Finlandia, publicaron un estudio en la Revista Americana de Cardiología (*The American Journal of Cardiology*) con el fin de evaluar el valor pronóstico de la troponina T a corto plazo (30 días) y a largo plazo (1000 días) en pacientes ingresados por fractura de cadera. Se determinó la troponina T al ingreso y en el primer y segundo día del post-operatorio. En 71 pacientes de los 200 incluidos en el estudio se objetivó elevación de troponina (en 36 pacientes antes de la cirugía y en 35 después de la cirugía). Se comprobó que el grupo con troponina elevada presentó una mortalidad mayor tanto a corto como a largo plazo en comparación con el grupo sin elevación de troponina (17% vs 4.7% y 61% vs 40%, respectivamente). La mortalidad a corto y largo plazo fue similar en los pacientes con elevación de troponina T antes y después de la cirugía. Sin embargo, el grupo con troponina elevada al ingreso presentó una mortalidad a los 30 días mayor en comparación con el grupo sin troponina elevada (26 % vs 6.2% respectivamente, $p= 0.007$). La existencia de enfermedad coronaria previa no tuvo un efecto significativo en la mortalidad. Al igual que en los estudios anteriores, se ratifica el valor pronóstico de la troponina cardiaca, de manera que su elevación se relaciona con mayor morbimortalidad en los pacientes ingresados por fractura de cadera.

1.7.3.2 PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL

Los **péptidos natriuréticos** son el paradigma de los biomarcadores de estrés miocárdico, que pertenecen también al grupo de las neurohormonas y tienen efecto diurético y vasodilatador. Se producen fundamentalmente en los miocitos de las aurículas y los ventrículos⁸⁴ como un mecanismo compensador ante una sobrecarga de presión intracavitaria, por lo que sus concentraciones están aumentadas en pacientes con insuficiencia cardiaca y en otras cardiopatías estructurales como alteraciones valvulares o del ritmo cardiaco como la fibrilación auricular. La edad, el deterioro de la función renal y otras afecciones como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son causas de elevación de los péptidos natriuréticos. En cambio, el tratamiento con diuréticos,

betabloqueantes e inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona disminuyen los niveles de los péptidos natriuréticos.

Existen tres tipos de péptido natriurético: péptido A (auricular), B (cerebral) y C. El péptido natriurético tipo B o BNP (acrónimo del inglés “*Brain Natriuretic Peptide*” o péptido natriurético cerebral) se identificó inicialmente en el cerebro (de ahí que se denomine *cerebral*), pero se libera del corazón, particularmente de los ventrículos. Se sintetiza inicialmente como un pre-péptido de 134 aminoácidos (aa) que sufre modificaciones intracelulares y se convierte en una prohormona, proBNP (108 aa), que se almacena en los gránulos secretores de los miocitos (principalmente en el miocardio ventricular izquierdo, pero también es detectable en el tejido auricular y ventricular derecho). El pro-BNP es secretado a la circulación sanguínea en respuesta a un daño o estrés en la pared miocárdica. Tras su liberación el proBNP se divide en dos fragmentos por efecto de la proteína furina: N-terminal (NT-proBNP), inactivo biológicamente y compuesto por 76 aminoácidos y C-terminal (BNP), activo biológicamente y formado por 32 aminoácidos. Esta liberación es equimolar y los fragmentos de NT-proBNP y BNP ofrecen el mismo significado clínico. La vida media del BNP es de 20 minutos y la del NT-proBNP es de 120 minutos, lo que explica que los valores de este último sean 6 veces mayores que los del BNP ⁸⁵.

El péptido natriurético tipo B (BNP) y la fracción N-terminal de su pro-péptido (NT-proBNP) son los biomarcadores más usados en la práctica clínica actual. Estos péptidos han demostrado ser útiles en una amplia gama de situaciones de insuficiencia cardiaca, que abarcan desde el cribado de sujetos asintomáticos con riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca o la evaluación de pacientes con disnea atendidos en el Servicio de Urgencias, hasta la estratificación del pronóstico de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. También se han utilizado para guiar el tratamiento de acuerdo con sus niveles circulantes ^{86, 87, 88, 89}.

Probablemente el campo donde está más documentada la utilidad de los péptidos natriuréticos es en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca en una situación de disnea aguda. En el estudio “*Breathing Not Properly Multinational*” ⁸⁸ se demostró que los niveles de BNP aumentaban de forma muy significativa la precisión diagnóstica de insuficiencia cardiaca en los pacientes que acudían al Servicio de Urgencias por clínica de disnea. Resultados similares se observaron en el estudio PRIDE, pero con NT-

proBNP⁸⁹. Posteriormente en el estudio “*International Collaborative of NT-proBNP*”⁹⁰ se vio que la edad influye en los valores del NT-proBNP usados en el diagnóstico diferencial de la disnea. Así, para el diagnóstico positivo de insuficiencia cardiaca aguda, los resultados son mejores estableciendo tres puntos de corte en función de la edad (450 pg/ml para menores de 50 años, 900 para pacientes de 50-75 años y 1800 pg/ml para mayores de 75 años), mientras que para excluir la insuficiencia cardiaca un valor único de 300 pg/ml, independientemente de la edad, obtenía un valor predictivo negativo del 98%.

Los niveles de péptidos natriuréticos han demostrado su utilidad en la insuficiencia cardiaca aguda no sólo como herramienta diagnóstica sino también en relación al pronóstico⁹¹. Tanto los valores iniciales como los obtenidos antes del alta, o bien la reducción de los mismos a lo largo del ingreso han demostrado guardar relación con la evolución de los pacientes^{92, 93}. De hecho, en el estudio “*International Collaborative of NT-proBNP*”⁹⁰ se observó que valores de NT-proBNP superiores a 5189 pg/mL multiplicaron por cinco el riesgo de muerte a corto plazo (2.5 meses). En la insuficiencia cardiaca crónica también está bien establecido el valor pronóstico de los niveles de péptidos natriuréticos. En el estudio Val-HeFT⁹⁴, el NT-pro BNP se mostró superior, en cuanto al valor pronóstico, a variables como la edad, la clase funcional, la dilatación ventricular o la disfunción renal. Al comparar directamente el NT-proBNP y el BNP, también fue superior el NT-proBNP en la predicción de mortalidad y hospitalización por IC.

Dentro de la patología cardiaca, existen otros escenarios en los cuales la determinación de péptidos natriuréticos resulta útil tanto en el diagnóstico como en el pronóstico. Es el caso de la disfunción sistólica de ventrículo izquierdo, en la cual se ha visto que los péptidos BNP y ANP están elevados aunque no haya sintomatología asociada, lo que permite su diagnóstico⁹⁵. En el síndrome coronario agudo los péptidos natriuréticos también presentan una valiosa utilidad pronóstica, avalada por varios trabajos^{96, 97}.

El valor pronóstico de los péptidos natriuréticos también se ha estudiado fuera del contexto de la enfermedad cardiaca aguda y crónica. Concretamente, en el campo quirúrgico han suscitado gran interés como factores predictores de complicaciones cardiovasculares perioperatorias. En la literatura médica encontramos numerosos

estudios que pretenden valorar el significado pronóstico de los niveles de péptidos natriuréticos tanto en el pre como en el post-operatorio de distintos tipos de cirugía.

En 2006 Feringa HH y cols⁹⁸ publicaron los resultados de un estudio de 170 pacientes sometidos a cirugía mayor vascular (cirugía de aneurisma de aorta abdominal y by-pass en extremidad inferior), demostrando que la elevación de NT-proBNP en el pre-operatorio era un marcador de riesgo independiente de eventos cardiacos en el post-operatorio, con una Odds Ratio de 17,95%.

En 2007 Usmani A y cols⁹⁹ publicaron un artículo donde se cuestionaba la utilidad de la medición preoperatoria del BNP y NT-proBNP para identificar pacientes de alto riesgo de complicaciones cardiacas tras cirugía no cardiaca. En dicho artículo revisaban un total de 6 estudios publicados entre 2002 y 2007, en los cuales ya se vislumbra el valor pronóstico de la elevación pre-operatoria del péptido natriurético en la cirugía no cardiaca.

En 2009 Karthikeyan G y cols¹⁰⁰ publicaron los resultados de una revisión sistemática y meta-análisis de 9 estudios observacionales cuyo objetivo consistía en determinar si la medición pre-operatoria del BNP o NT-proBNP era un predictor independiente de complicaciones cardiovasculares en los primeros 30 días tras una cirugía no cardiaca. Los estudios revisados incluían un total de 3281 pacientes, de los cuales 314 presentaron una o más complicaciones cardiovasculares. En todos los estudios se observó una relación estadísticamente significativa entre la elevación del péptido natriurético y la aparición posteriores de eventos cardiovasculares, por lo que se concluye que la elevación del BNP o NT-proBNP es un factor predictor independiente de complicaciones cardiovasculares en los primeros 30 días tras la cirugía. La misma conclusión se extrae del meta-análisis publicado también en 2009 por Ryding y cols¹⁰¹, en el cual se analizaron 15 estudios con un total de 4856 pacientes.

Más recientemente, en 2014 Rodseth RN y cols¹⁰² publicaron otra revisión sistemática, esta vez de 18 estudios previos, analizando los datos de 2179 pacientes sometidos a cirugía no cardiaca. Llegaron a la conclusión de que la medición pre y post-operatoria de los péptidos natriuréticos incrementa la estratificación de riesgo en cuanto a predicción de muerte e infarto de miocardio no fatal a los 30 y \geq 180 días tras la cirugía.

Dentro del amplio espectro de la cirugía no cardíaca, merece una atención especial la cirugía ortopédica, en la que se incluye la cirugía de fractura de cadera, objeto de nuestro trabajo. Varios son los trabajos que hacen referencia al ya comentado papel del péptido natriurético cerebral como predictor de eventos cardiovasculares en este tipo de cirugía. En 2009 Oscarsson y cols¹⁰³ analizaron el valor pronóstico del NT-pro BNP pre-operatorio en 69 pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera. El estudio se completó con la medición pre y post-operatoria de troponina I. Se observó que un valor de NT-proBNP ≥ 3984 ng/L era un predictor independiente de complicaciones cardíacas en el post-operatorio. En 2010 y 2012 Chong CP publicó en la Revista Americana de Cardiología dos trabajos^{104,105} que refrendaban estas observaciones sobre el NT-proBNP.

1.8 LA INFLUENCIA DE LA ANEMIA EN LA FRACTURA DE CADERA

Se considera que existe **anemia** cuando la masa eritrocitaria desciende en el contenido sanguíneo hasta comprometer la oxigenación tisular, obligando a activarse los mecanismos compensadores. La edad, el sexo, el estado previo de salud y la rapidez de instauración van a influir en el desencadenamiento del síndrome anémico y su expresión clínica¹⁰⁶.

Desde un punto de vista analítico 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 edad¹⁰⁷.

Clásicamente, como valores de hemoglobina diagnósticos de anemia en la población adulta, se han utilizado los formulados en 1968 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para su aplicación en estudios nutricionales a nivel mundial. Desde entonces el valor de la hemoglobina es el que se ha usado como criterio diagnóstico, fijando el límite inferior de lo normal en 12 g/dl en mujeres y 13 g/dl en varones¹⁰⁸.

Aunque en pacientes ancianos se han considerado como normales valores de hemoglobina inferiores a los descritos y se ha definido como límite inferior de la normalidad niveles de hemoglobina de 11 g/dl ¹⁰⁹, en la actualidad la mayoría de expertos y estudios recomiendan fijar los niveles de referencia en los de la OMS comentados previamente ¹¹⁰.

La prevalencia de anemia preoperatoria en cirugía oscila entre el 10-70% dependiendo de la definición de anemia y del tipo de intervención, y es más prevalente en algunas cirugías como la oncológica y la traumatológica. En general, se estima que un tercio de los pacientes que acuden a una cirugía mayor presenta anemia, causada o no por la patología motivo de la cirugía ¹¹¹. Hasta un 90% de los pacientes quirúrgicos pueden presentar anemia post-operatoria debida al sangrado y/o inhibición de la eritropoyesis.

En el paciente con fractura de cadera, la prevalencia de anemia preoperatoria es muy dispar en la literatura médica, situándose entre el 5% ¹¹² y el 73,7% ¹¹³. Por lo general, oscila entre el 20 y el 45%, dependiendo de la definición de anemia ¹¹⁴. Halm EA y cols publicaron en 2004 un estudio con 550 pacientes ¹¹⁵, en el que describían una prevalencia de anemia al ingreso hospitalario del 40%, aumentando al 45% en el preoperatorio y al 93% en el postoperatorio. En el momento del alta se situaba en torno al 84%. Un porcentaje similar de prevalencia de anemia al ingreso se refleja en el estudio publicado por Gruson KI y cols en 2002 ¹¹⁶, en el cual el 45,6% de los 395 pacientes tenían anemia al ingreso según los criterios propuestos por la OMS. En el trabajo de tesis doctoral publicado en 2011 por Hamam S ¹¹⁷, que incluía a 446 pacientes ingresados por fractura de cadera en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, se describe una prevalencia de anemia del 38,7% en varones y del 26,5% en mujeres, similar a la referida en un trabajo previo realizado en el mismo centro ¹¹⁸.

En el paciente con fractura de cadera frecuentemente coexisten varias causas de anemia. Previamente a la fractura, la prevalencia de anemia es importante en la población anciana ^{119, 120, 121} en la que se asocian múltiples procesos favorecedores como déficit de nutrientes, problemas de absorción intestinal, alteración de la función renal, enfermedad inflamatoria crónica, mielodisplasia y microhemorragias entre otros ^{122, 123}. Tras la fractura y preoperatoriamente se produce además una hemorragia significativa, variable según su localización anatómica. La anemización es mayor en las fracturas

peritrocantéreas que en las subcapitales porque en estas últimas el sangrado está contenido intracapsularmente. En cambio, en las fracturas extracapsulares, el sangrado no está contenido y puede expandirse hacia los tejidos circundantes¹²⁴. Ha sido descrito que el tipo de técnica quirúrgica utilizada para el tratamiento de la fractura de cadera también influye en la pérdida hemática, tanto por la vía empleada como por el número de drenajes usados y el tiempo de intervención quirúrgica.^{125, 126, 127}. En este sentido, las técnicas percutáneas y poco agresivas usadas en el tratamiento de las fracturas subcapitales implican una menor pérdida sanguínea, que se traduce en una menor tasa de transfusión, tal y como se demuestra en el trabajo publicado por García-Erce en 2003 (17% de transfusión en las osteosíntesis frente al 71% en las artroplastias)¹²⁸.

Además de todos estos mecanismos que favorecen la anemia en los pacientes con fractura de cadera, hay que mencionar la inhibición de la eritropoyesis inducida por la propia inflamación que conlleva la fractura. Este estado inflamatorio, a través de la liberación de distintas interleuquinas, causa una disminución de la síntesis, liberación y acción de la eritropoyetina, así como un “déficit funcional de hierro” que no puede ser corregido con hierro oral¹²⁹. En esta situación, aunque los depósitos de hierro sean normales, éste no está disponible para la 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 factores¹³⁰. Este déficit funcional de hierro se asocia a una mayor duración de la respuesta inflamatoria sistémica, que aumenta la mortalidad. Por otra parte, no hay que olvidar la elevada prevalencia de ferropenia en la población mayor de 65 años, que es precisamente la más predispuesta a sufrir fractura de cadera. La ferropenia es debida en la mayoría de los casos a pérdidas crónicas, sobre todo a nivel gastrointestinal, por consumo de fármacos gastrolesivos y/o lesiones neoplásicas inflamatorias intestinales. Esta deficiencia de hierro influye negativamente en la inmunidad celular, por lo que su corrección puede revertir estas alteraciones de la respuesta inmunitaria. No obstante, el tratamiento con hierro oral no ha dado buenos resultados¹³¹, siendo la administración intravenosa de hierro la que sí ha resultado efectiva, incluso para el déficit funcional de hierro¹³².

En general, la anemia es un factor que aumenta la morbimortalidad en cualquier paciente. Puede producir angor, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca. En el caso de la insuficiencia cardiaca, donde está ampliamente demostrado el relevante papel patológico de la anemia¹³³, es además un factor de riesgo *per se* de mortalidad,

hospitalización y gravedad^{134, 135, 136} De hecho, dobla el riesgo de otros factores, como la diabetes mellitus, la edad, el tabaco y la disminución de la fracción de eyección¹³⁷. En los pacientes que van a someterse a una cirugía mayor, la anemia perioperatoria se ha relacionado clásicamente con un aumento de la mortalidad y morbilidad^{138, 139, 140}. A este respecto, Carson JI ha publicado varios trabajos sobre el efecto pernicioso de la anemia en los pacientes quirúrgicos en cuanto a morbimortalidad^{141, 142, 143}. Uno de estos estudios data de 1988¹⁴¹ y en él ya se describe una mortalidad quirúrgica del 61.5% en los pacientes con hemoglobina inferior a 6 g/dl, claramente superior a la registrada en los pacientes con hemoglobina superior a 10 g/dL, que fue del 7 %.

Aproximadamente el 60% de las fracturas de cadera necesitan transfusión sanguínea perioperatoria^{144, 145}, aunque se han descrito porcentajes que varían entre el 4 y el 74 %^{146, 147, 148, 149}. La hemoglobina preoperatoria se ha descrito como un factor predictor independiente de riesgo de transfusión sanguínea^{150, 151}.

La *transfusión sanguínea alogénica* (TSA) es el método más frecuentemente utilizado para corregir la anemia perioperatoria de manera rápida y efectiva, con el fin de mantener una buena oxigenación tisular. Sin embargo, no debe considerarse como una terapia exenta de riesgos o efectos secundarios, pudiendo comprometer incluso 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 no¹⁵². Además se han publicado numerosos trabajos en los que se describe un aumento de la morbimortalidad en los pacientes transfundidos en comparación con los no transfundidos^{153, 154, 155, 156}. Varios son los mecanismos por los que la TSA puede incrementar la morbimortalidad, sobre todo en los pacientes críticos, pero destacan el efecto inmunomodulador (TRIM), la producción de daño pulmonar agudo (*transfusion-related acute lung injury* [TRALI]), la sobrecarga circulatoria (*transfusion-associated circulatory overload* [TACO]) y las alteraciones de la microcirculación, aunque no siempre es posible individualizar la contribución de cada uno de ellos¹⁵⁷. Este efecto de inmunomodulación producido por la transfusión de sangre alogénica parece que dificulta la cicatrización de las heridas por disminución de los niveles de factores proangiogénicos esenciales para la cicatrización de heridas, como la IL8, así como de la producción de eritropoyetina endógena^{158, 159}. También parece estar relacionado con la aparición de una mayor tasa de infecciones post-operatorias, tal y como se refleja en varios trabajos. En 1999 Carson y cols¹⁶⁰ ya publicaron un estudio

con 9598 pacientes consecutivos sometidos a cirugía por fractura de cadera, concluyendo que la transfusión de sangre alogénica se asocia con un mayor riesgo de desarrollar una infección bacteriana (35%) y neumonía (52%). En 2003 Cuenca J y cols¹⁶¹ describen una tasa de infección, tras cirugía de fractura pertrocantérea de cadera, de un 51% en pacientes transfundidos frente a un 20% en no transfundidos, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). No obstante, otros autores no encuentran evidencia de una mayor tasa de infección y mortalidad en relación con la transfusión sanguínea. Éste es el caso del estudio publicado por Johnston P y cols¹⁶² en 2006 con una serie de 3625 pacientes operados por fractura de cadera entre 1989 y 2002 en el Reino Unido. De estos pacientes el 29,9% fueron transfundidos. Tras aplicar un modelo de regresión logística para controlar las variables de confusión, se comprobó que realmente no había una asociación estadísticamente significativa entre la transfusión sanguínea y la mortalidad e infección postoperatoria. Vamvakas y cols¹⁶³ tampoco hallan una evidencia clara de un aumento de la incidencia de infección postoperatoria tras la TSA.

A las complicaciones asociadas al uso de sangre alogénica se une además la escasez de la misma, lo que en ocasiones obliga a suspender la cirugía programada por falta de sangre.

Para disminuir los riesgos asociados a la transfusión de sangre alogénica es preciso, pues, evitar o disminuir su uso en la medida de lo posible¹⁶⁴, arbitrando una serie de medidas alternativas como son la utilización de recuperadores intra y postoperatorios, suplementos de hierro intravenoso^{165, 166}, con o sin eritropoyetina^{167,168}, así como hemodilución normovolémica en el ámbito de un equipo multidisciplinario para el tratamiento de la anemia aguda en los pacientes que han sufrido una fractura de cadera.

La TSA suele prescribirse cuando la concentración de hemoglobina desciende de un cierto nivel (umbral transfusional), a menudo fijado entre 7 y 10 g/dl, según se aplique una política transfusional liberal o restrictiva en función de la presencia o no de disfunción orgánica.

El razonamiento teórico sobre el que se asienta la política transfusional liberal es bastante directo. El aumento de la concentración de hemoglobina mejora la oxigenación de los tejidos, optimizando así la función de los órganos. Sin embargo, a raíz de los

resultados arrojados por el trabajo de Hébert y cols¹⁶⁹ parece concluirse que una estrategia transfusional restrictiva (empleo de un umbral transfusional de 7 g/dl de hemoglobina con mantenimiento de una hemoglobinemia de 7-9 g/dl) resultaría al menos tan efectiva, si no superior, a una liberal (umbral transfusional de 10 g/dl, con rango de mantenimiento entre 10-12 g/dl de hemoglobina) en los pacientes críticos en normovolemia. La posible excepción serían los pacientes con procesos isquémicos agudos (infarto agudo de miocardio y angina inestable)¹⁷⁰ y los pacientes en la fase inicial de la sepsis grave¹⁷¹. En estos dos subgrupos se contempla un umbral transfusional mayor dentro de los criterios restrictivos (9 y 10 g/dl de hemoglobina respectivamente).

Sobre los criterios de hemotransfusión en pacientes con fractura de cadera, hay que destacar los trabajos publicados por Carson y cols. En 1998 Carson¹⁷² realizó un pequeño ensayo clínico aleatorizado en el que comparó la aplicación de criterios transfusionales restrictivos frente a liberales en una serie de 84 pacientes. En este trabajo no se hallaron diferencias significativas entre las dos alternativas, aunque se sugirió que era preciso realizar más estudios con un mayor tamaño muestral para extraer conclusiones más sólidas. Es en 2011 cuando se publican los resultados del estudio FOCUS (*Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair*), liderado por Carson¹⁷³, en el cual se randomizaron 2016 pacientes (con patología cardiovascular previa o factores de riesgo cardiovascular) a una política transfusional restrictiva o liberal, tras la cirugía de fractura de cadera. La conclusión de este estudio es que la estrategia transfusional restrictiva, con un umbral de hemoglobina de 8 g/dl en ausencia de síntomas de anemia, es al menos tan segura como la estrategia liberal, ya que se observó que esta última no reducía la tasa de morbimortalidad a los 60 días en comparación con la estrategia restrictiva.

II. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo general del presente estudio es conocer la incidencia de eventos cardiovasculares (concretamente insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica aguda), así como la mortalidad asociada a estos eventos, en los pacientes ingresados por fractura osteoporótica de cadera durante el primer mes tras el ingreso.

Como objetivos específicos se plantean los siguientes:

1. Describir las características de los pacientes ingresados por fractura osteoporótica de cadera en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, analizando la existencia de factores de riesgo cardiovascular y de patología cardíaca previa.
2. Analizar si existe relación entre el valor cuantitativo de biomarcadores cardíacos determinados al ingreso (pro-BNP plasmático y troponina I) y la aparición posterior de eventos cardiovasculares.
3. Valorar la relación entre las complicaciones cardiovasculares y otros factores como la anemia, ferropenia y hemotransfusión.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hipótesis nula:

- Los biomarcadores cardíacos (pro-BNP y troponina I) determinados al ingreso del paciente tras sufrir una fractura osteoporótica de cadera **no** se relacionan con el desarrollo posterior de eventos cardiovasculares y son, por tanto, factores predictores de morbimortalidad cardiovascular.
- La anemia, la ferropenia y la transfusión de sangre alogénica **no** se relacionan con la aparición de eventos cardiovasculares tras el ingreso por fractura osteoporótica de cadera.

Hipótesis alternativa:

- Los biomarcadores cardiacos (pro-BNP y troponina I) determinados al ingreso del paciente tras sufrir una fractura osteoporótica de cadera se relacionan con el desarrollo posterior de eventos cardiovasculares y son, por tanto, factores predictores de morbimortalidad cardiovascular.
- La anemia, la ferropenia y la transfusión de sangre alogénica se relacionan con la aparición de eventos cardiovasculares tras el ingreso por fractura osteoporótica de cadera.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1 TIPO DE ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Para lograr los objetivos anteriormente expuestos, se planteó un estudio observacional prospectivo, que tuvo lugar entre el 1 de octubre 2011 y el 31 de Marzo 2012, en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

El Hospital Universitario Miguel Servet es el hospital de referencia del Sector sanitario II de Zaragoza, con una población de 379.225 habitantes según los datos aportados por el Departamento de Salud y Consumo de Aragón en 2008. Presta asistencia sanitaria a los ciudadanos de 21 zonas de salud distribuidas en 18 centros de salud, cuatro de ellos en el ámbito rural y el resto ubicados en la capital aragonesa. Además, por su elevado nivel de especialización, es el centro de referencia de toda la Comunidad Autónoma e incluso de La Rioja y Soria en especialidades concretas. Se trata, pues, de un gran complejo hospitalario del cual forma parte el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

El estudio incluyó todos los pacientes ingresados en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología por fractura del tercio proximal de fémur (fractura de cadera) de etiología osteoporótica.

Durante los 6 meses del 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** aplicados en el estudio fueron:

- Pacientes 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, producida por caídas a pie plano y traumatismo de baja energía.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Origen no osteoporótico de la fractura de cadera:

- Fracturas patológicas debidas a una lesión tumoral ósea primaria o lesión metastásica.
- Politraumatismo.
- Fracturas periprotésicas.
- Fracturas de cadera producidas por traumatismo de alta energía.

III.2 VARIABLES ANALIZADAS

Para la elaboración del estudio se recopilaron los siguientes datos de los pacientes ingresados por fractura osteoporótica de cadera:

III.2.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

- Edad el paciente al ingreso.
- Sexo del paciente.

III.2.2 VARIABLES CLÍNICAS

- Tipo de fractura: fractura subcapital, pertrocanterea o subtrocantérea.
- Existencia de factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial (HTA), diabetes Mellitus (DM), dislipemia (DLP).
- Existencia de antecedente de patología cardiaca previa, registrando los siguientes subtipos:
 - Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
 - Valvulopatía
 - Arritmia cardiaca
 - Cardiopatía isquémica

III.2.3 VARIABLES QUIRÚRGICAS

- Porcentaje de pacientes intervenidos quirúrgicamente.
- Tiempo transcurrido (en días) desde el ingreso hasta la intervención quirúrgica.

III.2.4 TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

- Porcentaje de pacientes transfundidos.
- Número de concentrados de hematíes transfundidos.
- Momento de la transfusión sanguínea: previo a la cirugía, durante la cirugía y posterior a la cirugía.

III.2.5 VARIABLES ANALÍTICAS

Se recogieron los siguientes parámetros analíticos determinados mediante extracción sanguínea realizada al ingreso, a la semana del ingreso y al mes del ingreso.

Al ingreso:

- Biomarcadores cardíacos (pro-BNP, troponina I)
- Parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio)
- Parámetros del metabolismo del hierro (hierro en suero, ferritina, transferrina y saturación de la transferrina)
- Creatinina en sangre.
- Hormonas tiroideas (TSH, T4 libre)
- A la semana del ingreso:
 - Pro-BNP
 - Parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio)
 - Parámetros del metabolismo del hierro (hierro en suero, ferritina, transferrina y saturación de la transferrina)
 - Creatinina en sangre.
- Al mes del ingreso:
 - Pro-BNP
 - Parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio)
 - Parámetros del metabolismo del hierro (hierro en suero, ferritina, transferrina y saturación de la transferrina)

Los parámetros hematológicos, el metabolismo del hierro y la creatinina son variables que se determinan de forma rutinaria como parte de la práctica médica habitual llevada a cabo con los pacientes ingresados por fractura de cadera en el Servicio de Traumatología del hospital. El pro-BNP, la troponina I y las hormonas tiroideas son variables que se han añadido a los controles analíticos habituales.

La determinación de los parámetros hematológicos y del metabolismo del hierro forman parte del *Protocolo de Ahorro de Sangre* que se aplica en el Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica del Hospital Universitario Miguel Servet para prevenir y tratar la anemia perioperatoria en la fractura osteoporótica de cadera y de esa manera mejorar la práctica transfusional. El tratamiento y los criterios de administración que incluye dicho protocolo son los siguientes:

- **Hierro endovenoso:** Hierro sacarosa intravenoso (Venofer® 200 mg/48 horas, máximo 600 mg/semana), al menos 3 dosis (el día del ingreso, a las 48 horas y a las 96 horas previamente a la retirada de la sueroterapia).
 - En el caso de anemia moderada (Hb < 11 g/dL) se valorará la administración de hierro carboximaltosa (Ferinjet®) en dosis única el día de ingreso (máximo 1000 mg ó 15 mg/kg peso).
- **Ácido fólico** (Acfol® 1 comprimido/24 horas. Durante todo el ingreso hospitalario.
- **Vitamina C** (Cebion® 1 g) 1 sobre /24 horas. Durante todo el ingreso hospitalario.
- **Vitamina B12** (Optovite® 1.000.000 UI) dosis única i.m.
- **Eritropoyetina subcutánea** (Epoetina alfa -Eprex®- 40.000 UI) en el preoperatorio siempre que la hemoglobina preoperatoria del paciente sea menor de 13 g/dL (dosis única). Se valorará una segunda dosis el día de la intervención quirúrgica si persiste la anemia.
- **Transfusión de sangre alogénica (TSA):** se utilizan los criterios aprobados y recomendados por la Comisión de Transfusión del HUMS, que se resumen en :
 - Criterios clínicos (principal): transfundir si presencia de clínica de anemia.

- Criterios analíticos (secundarios): valorar transfusión si Hb < 8 g/dl (ó Hb < 9 g/dL si antecedentes recientes cardio-respiratorios o neurológicos).
- Administrar los concentrados de hematíes de uno en uno, seguido de reevaluación clínica.
- No está recomendada la administración de TSA preoperatoria salvo caso de anemia grave (Hb < 8 g/dL) o en caso de anemia moderada (Hb < 10 g/dL) y se espere un sangrado intraoperatorio igual o superior a 1 L.

III.2.6 EVENTOS CARDIOVASCULARES

Se registraron los eventos cardiovasculares acontecidos durante el primer mes tras el ingreso por fractura osteoporótica de cadera. Como eventos cardiovasculares se han considerado la insuficiencia cardiaca aguda y la cardiopatía isquémica aguda.

Los criterios diagnósticos utilizados para el registro de ambas entidades son los siguientes:

- **INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA:** El diagnóstico de la insuficiencia cardiaca se realizó aplicando los criterios clásicos de Framingham, universalmente aceptados para establecer el diagnóstico de esta entidad¹⁷⁴. Estos criterios se basan en datos obtenidos de la anamnesis, la exploración física y la radiología. Se clasifican en mayores y menores. Como mínimo se necesita la presencia simultánea de dos criterios mayores o uno mayor y dos menores, siempre que estos últimos no puedan justificarse por otra causa.
 - Los criterios mayores son:
 - Disnea paroxística nocturna.
 - Distensión venosa yugular.
 - Crepitantes pulmonares.
 - Cardiomegalia radiográfica (incremento del tamaño cardiaco en la radiografía de tórax).

- Edema agudo de pulmón.
- Ritmo de galope por tercer tono.
- Aumento de la presión venosa (>16 cmH₂O).
- Reflujo hepatoyugular positivo.
- Pérdida de peso > 4.5 kg después de 5 días con tratamiento diurético.
- Los criterios menores son:
 - Edema bilateral de miembros inferiores.
 - Tos nocturna.
 - Disnea de esfuerzo.
 - Hepatomegalia.
 - Derrame pleural.
 - Taquicardia (> 120 latidos por minuto).
 - Disminución de la capacidad vital a un tercio de la máxima registrada.
- *CARDIOPATÍA ISQUÉMICA AGUDA*: la presentación aguda de la cardiopatía isquémica (también referida como síndrome coronario agudo) se clasificó en angina o infarto, en función de si hubo o no elevación significativa en sangre de los biomarcadores de necrosis miocárdica según los criterios establecidos en el consenso de Definición Universal de Infarto de Miocardio⁷⁸. El diagnóstico de síndrome coronario agudo se realizó en base a criterios clínicos (dolor torácico típico o equivalente anginoso), electrocardiográficos (cambios del segmento ST-onda T, aparición de onda Q...) y analíticos (determinación de enzimas cardíacas como biomarcadores de necrosis miocárdica).

III.3 FUENTES DE INFORMACIÓN

La identidad de los pacientes ingresados con diagnóstico de cadera a través del Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Miguel Servet se obtuvo a través del *Programa Nut*® del Servicio de Admisión del Hospital Universitario Miguel Servet.

La información referente a las variables descritas anteriormente fue proporcionada por la *historia clínica*, tanto en formato electrónico como en formato papel:

- La existencia de factores de riesgo cardiovascular y el antecedente de patología cardíaca frecuentemente ya se reflejan en el informe clínico realizado en Urgencias al producirse el primer contacto del paciente con el centro hospitalario. Los datos recogidos en este informe proceden de la anamnesis y de la base de datos del programa informático PCH (*Puesto Clínico Hospitalario*), con el que se gestiona la actividad asistencial de Urgencias. No obstante, esta información se completa posteriormente en la planta de hospitalización del servicio de Traumatología como parte del estudio rutinario del paciente ingresado. En el Hospital Universitario Miguel Servet el manejo de los pacientes hospitalizados por fractura de cadera se lleva a cabo de manera multidisciplinar, en estrecha colaboración con el Servicio de Medicina Interna, dada la frecuente complejidad y fragilidad de este tipo de paciente.
- La información relativa a la transfusión de sangre alogénica, las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad se obtuvo de la historia clínica elaborada durante la fase de hospitalización, donde participa el Servicio de Medicina Interna como parte del manejo clínico multidisciplinar ya comentado previamente. En caso de precisar completar la información clínica durante el mes de seguimiento, se recurrió a la historia electrónica y a la información obtenida de la revisión rutinaria del paciente en la consulta de Traumatología.
- El valor de los parámetros analíticos analizados en nuestro estudio se consultó en la historia clínica electrónica, donde existe un apartado con todo el historial de analíticas sanguíneas del paciente.

III.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue ejecutado con el software *R version 3.1.2* (2014-10-31). El nivel de significación empleado fue de 0.05.

Se realizó análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas. Las variables cualitativas se describieron con frecuencia y porcentaje. Las variables continuas se describieron con el mínimo, mediana, media, máximo y desviación típica. Se estudió si las variables cumplían criterios de normalidad con el test de Shapiro-Wilk.

Se aplicó el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre variables cualitativas y fue sustituido por el test exacto de Fisher cuando no se cumplieron los criterios de aplicación. Para cuantificar la relación estadística se obtuvo el Riesgo Relativo (RR)

Se estudió si las variables continuas tenían diferente media dependiendo de la aparición o no de evento cardiovascular, utilizando el test de la t-Student en el caso de variables normales y el test de Mann Whitney en el caso de variables que no cumplían criterios de normalidad.

Para analizar la existencia de cambios de las medias en las variables analíticas en las tres mediciones se utilizó el Test de Friedman, y para ver los cambios en las medias de las variables analíticas entre tiempos de medición dos a dos se utilizó los test Post-Hoc Nemenyi-Dunn.

Para analizar la relación estadística entre la variable “aparición de evento cardiovascular” y un subconjunto de co-variables y factores independientes relevantes se obtuvo un modelo multivariante a través de la técnica de regresión logística con el método de introducir. Para evaluar si el modelo era estadísticamente significativo se utilizaron el test de razón de verosimilitudes y el test de Wald. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable resultado se midió en términos de Odds Ratio (OR).

IV. RESULTADOS

IV.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO GLOBAL DE LOS PACIENTES

IV.1.1 ANÁLISIS DE LA MUESTRA

Se ha realizado un análisis descriptivo de la muestra de los pacientes ingresados por fractura de cadera de etiología osteoporótica, desde el 1 de octubre de 2011 hasta el 31 de marzo de 2012. 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.

IV.1.2 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

Se analizaron los datos de 209 pacientes de los cuales 167 (79,9%) eran *mujeres* y 42 (20,1%) eran *varones*.

Los 209 pacientes estudiados tenían *edades* comprendidas entre los 49 y los 104 años, siendo la media de 83,9 años, la mediana 85 años y la desviación típica de 8,05 años.

IV.1.3 VARIABLES CLÍNICAS

TIPO DE FRACTURA

Ciento cuarenta pacientes (66,99%) presentaban *fractura pertrocantérea* y 69 (33,01%) *fractura subcapital*.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Ciento treinta y cinco pacientes (64,59%) presentaban *hipertensión arterial*, 42 pacientes (20,1%) estaban diagnosticados de *diabetes Mellitus* y 42 pacientes (20,1%) tenían *dislipemia*.

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular

	Frecuencia	Proporción (%)
Hipertensión arterial		
No	74	35.41
Sí	135	64.59
Diabetes Mellitus		
No	167	79.9
Sí	42	20.1
Dislipemia		
No	167	79.9
Sí	42	20.1

ANTECEDENTE DE PATOLOGÍA CARDIACA

Se constató *antecedente de patología cardiaca* en 62 de los pacientes incluidos en el estudio (29,67%).

Tabla 3. Antecedente de patología cardiaca

	Frecuencia	Proporción (%)
Antecedente de patología cardiaca		
No	147	70.33
Sí	62	29.67

De los pacientes con antecedente de patología cardiaca 4 de ellos (1,91% del total de la muestra) tenían *disfunción sistólica del ventrículo izquierdo*, 17 pacientes (8,13%) presentaban algún tipo de *valvulopatía*, 44 pacientes (21,05%) tenían el antecedente de *arritmia cardiaca* y 20 pacientes (9,57%) estaban diagnosticados de *cardiopatía isquémica*.

Tabla 4. Antecedente de patología cardíaca por subtipos

	Frecuencia	Proporción (%)
Disfunción sistólica VI		
No	205	98.09
Sí	4	1.91
Valvulopatía		
No	192	91.87
Sí	17	8.13
Arritmia cardíaca		
No	165	78.95
Sí	44	21.05
Cardiopatía isquémica		
No	189	90.43
Sí	20	9.57

IV.1.4 VARIABLES QUIRÚRGICAS

De los 209 pacientes, 202 se intervinieron quirúrgicamente (96,65%).

El *tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la intervención quirúrgica* se recoge en la siguiente tabla.

Tabla 5. Tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la cirugía

	Frecuencia	Proporción (%)
Tiempo (días) transcurrido desde el ingreso hasta la cirugía		
0	2	0.99
1	18	8.91
2	34	16.83
3	32	15.84
4	43	21.29
5	38	18.81
6	18	8.91
7	7	3.47
9	2	0.99
10	2	0.99
11	1	0.5
12	1	0.5
13	1	0.5
14	1	0.5
15	1	0.5
17	1	0.5

Se observa que 2 pacientes se intervinieron quirúrgicamente el mismo día del ingreso. El tiempo más frecuente de espera fue de 4 días, y en 8 pacientes el tiempo de espera fue mayor o igual a 9 días.

IV.1.5 TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

De los 209 pacientes, 42 (20,1%) recibieron *transfusión de sangre alogénica* y 167 (79,9%) no la recibieron.

El *número de concentrados de hematíes* y el *momento de la transfusión sanguínea* se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 6. Transfusión de sangre alogénica

	Frecuencia	Proporción (%)
Transfusión		
No	167	79.9
Sí	42	20.1
Transfusión post-IQ		
No	184	88.04
Sí	25	11.96
Transfusión durante-IQ		
No	206	98.56
Sí	3	1.44
Transfusión pre-IQ		
No	183	87.56
Sí	26	12.44
Concentrados de hematíes		
0	167	79.9
1	3	1.44
2	25	11.96
3	5	2.39
4	8	3.83
5	1	0.48

IQ: intervención quirúrgica

IV.2 ESTUDIO DE LOS VALORES ANALÍTICOS

En la siguiente tabla se representa, para cada una de las variables cuantitativas analizadas, la frecuencia de valores válidos registrados, el mínimo, la mediana, la media aritmética, el máximo, la desviación estándar (o típica) y la frecuencia de valores no registrados (NA).

Tabla 7. Estadísticos de las variables cuantitativas estudiadas

Variable	N	Mínimo	Mediana	Media	Máximo	Desviación Estándar	NA
Edad	209	49.000	85.000	83.909	104.000	8.057	0
Tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la IQ (días)	202	1.000	5.000	5.010	16.000	2.305	7
TSH en suero-Ingreso	195	0.030	1.650	2.180	41.960	3.228	14
T4 Libre (Tiroxina) en suero-Ingreso	195	0.340	1.030	1.068	1.950	0.239	14
Troponina I-Ingreso	209	0.010	0.020	0.051	1.150	0.154	0
Hemoglobina-Ingreso	209	5.800	12.700	12.494	16.000	1.759	0
Hematocrito-Ingreso	209	17.500	37.500	36.840	46.600	4.991	0
Volumen Corpuscular Medio-Ingreso	209	9.600	92.300	91.175	118.100	8.873	0
Creatinina en suero-Ingreso	209	0.410	0.830	1.007	6.350	0.669	0
Propéptido natriurético cerebral-Ingreso	209	43.300	577.300	1410.233	28000.000	3312.786	0
Hierro en suero-Ingreso	208	3.000	51.500	66.397	480.000	57.879	1
Ferritina en suero-Ingreso	208	7.100	201.150	274.594	2629.000	282.876	1
Transferrina en suero-Ingreso	208	19.600	164.000	165.667	334.500	40.494	1
Saturación de la Transferrina-Ingreso	208	1.240	18.250	25.197	204.000	24.078	1
Hemoglobina-Semana	206	6.400	10.200	10.259	14.600	1.411	3
Hematocrito-Semana	206	18.900	30.500	30.728	43.000	4.272	3
Volumen Corpuscular Medio-Semana	206	68.000	93.800	93.393	122.100	6.191	3
Creatinina en suero-Semana	205	0.330	0.800	0.946	6.200	0.533	4
Propéptido natriurético cerebral-Semana	202	16.200	678.250	1815.655	36652.000	4011.685	7
Hierro en suero-Semana	204	5.000	58.000	70.566	239.000	44.893	5
Ferritina en suero-Semana	204	87.300	412.600	497.190	3038.000	338.427	5
Transferrina en suero-Semana	204	17.000	176.350	176.017	332.500	40.421	5
Saturación de la Transferrina-Semana	204	2.800	21.150	26.641	87.360	17.695	5
Hemoglobina-Mes	187	7.500	12.200	12.049	16.500	1.414	22
Hematocrito-Mes	187	22.100	36.300	35.975	48.000	4.222	22
Volumen Corpuscular Medio-Mes	186	78.000	94.550	94.397	124.800	5.303	23
Propéptido natriurético cerebral-Mes	186	39.200	375.450	1275.165	43014.000	4547.411	23
Hierro en suero-Mes	186	11.000	58.500	60.511	159.000	24.786	23
Ferritina en suero-Mes	186	22.700	257.100	299.229	1581.000	215.707	23
Transferrina en suero-Mes	186	86.300	188.000	186.319	369.600	34.861	23
Saturación de la Transferrina-Mes	186	4.100	20.200	22.354	181.000	14.589	23

A continuación se representan las variables anteriores en *diagramas de caja* o “*boxplots*”, que nos suministran información gráfica sobre los valores mínimo/máximo, mediana, existencia de valores atípicos y simetría de la distribución.

Figura 1. Distribución de los valores de la hemoglobina (hgb)

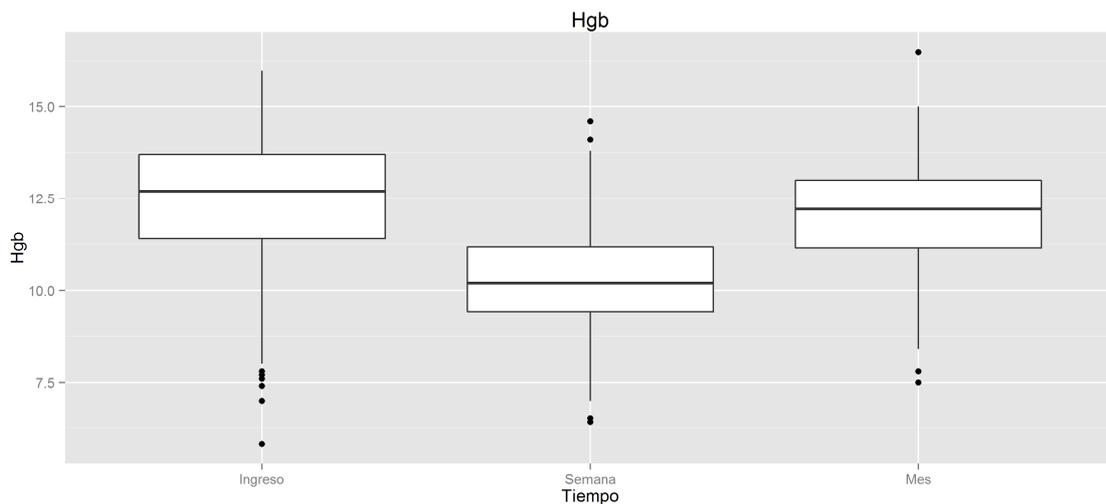


Figura 2. Distribución de los valores del hematocrito (hto)

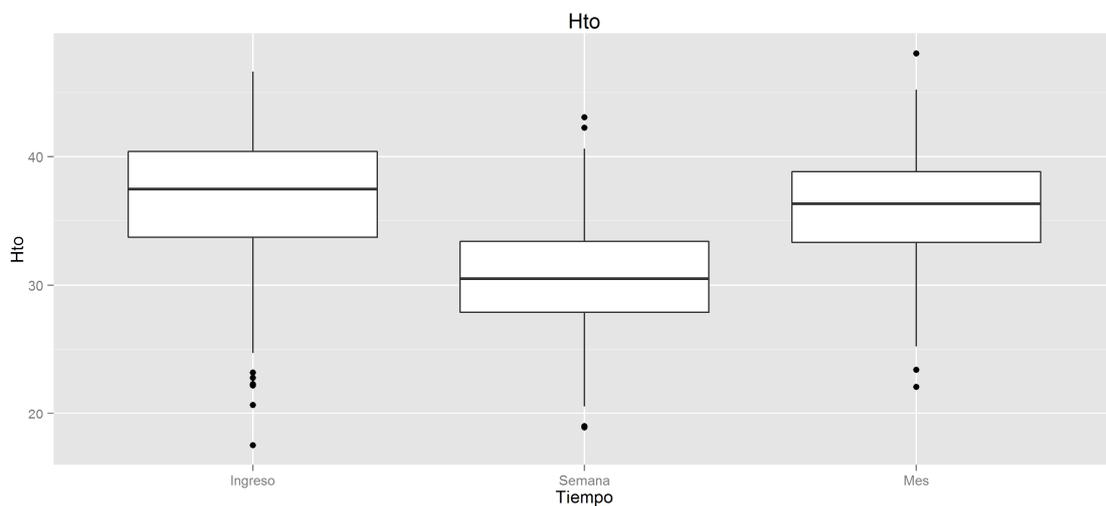


Figura 3. Distribución de los valores del volumen corpuscular medio (VCM)

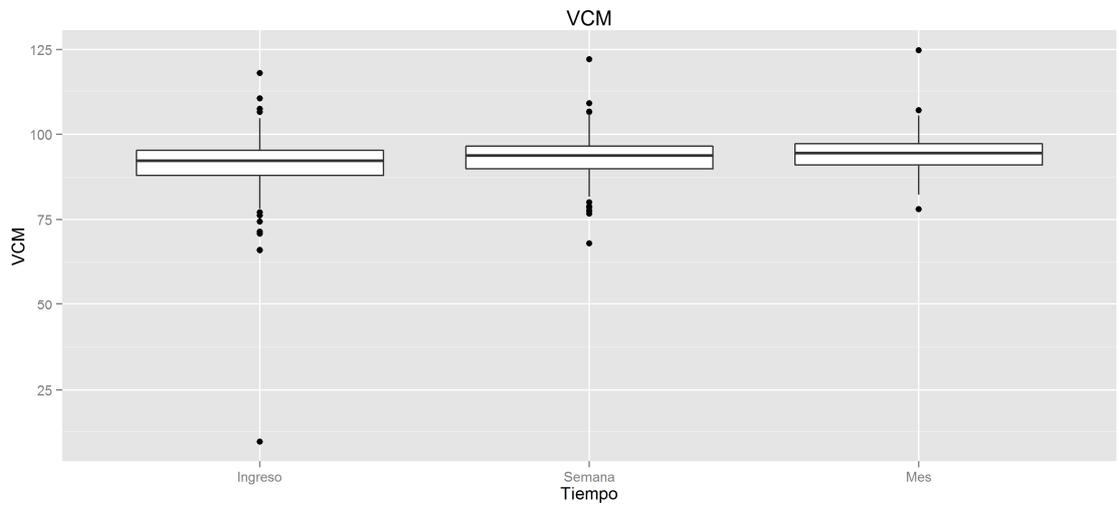


Figura 4. Distribución de los valores del hierro en suero

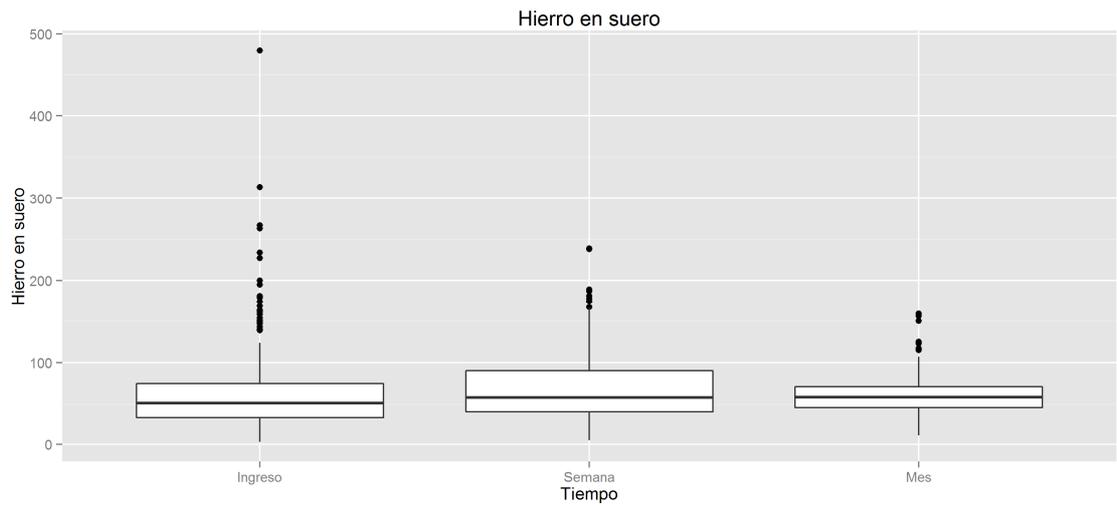


Figura 5. Distribución de los valores de la ferritina en suero

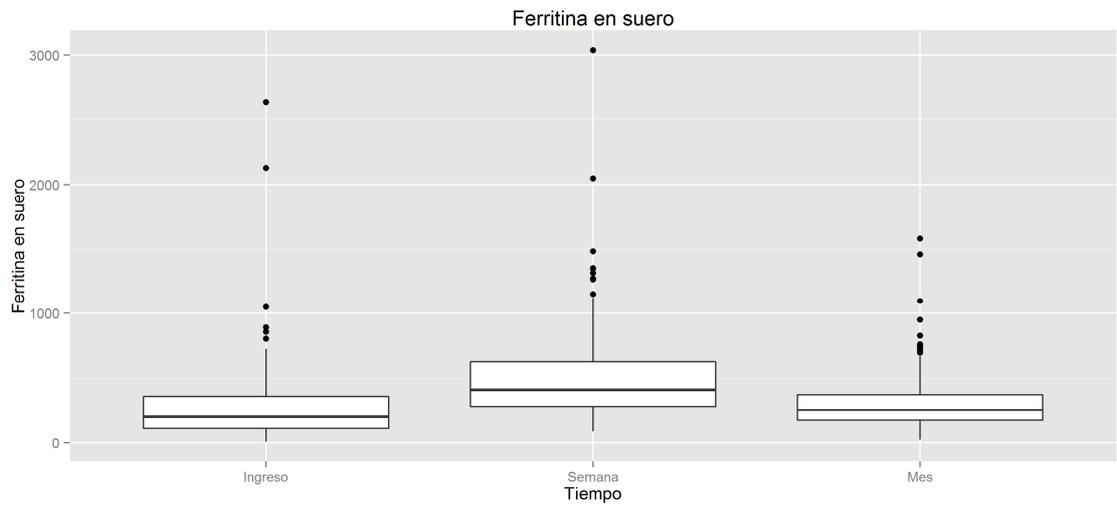


Figura 6. Distribución de los valores de la transferrina en suero

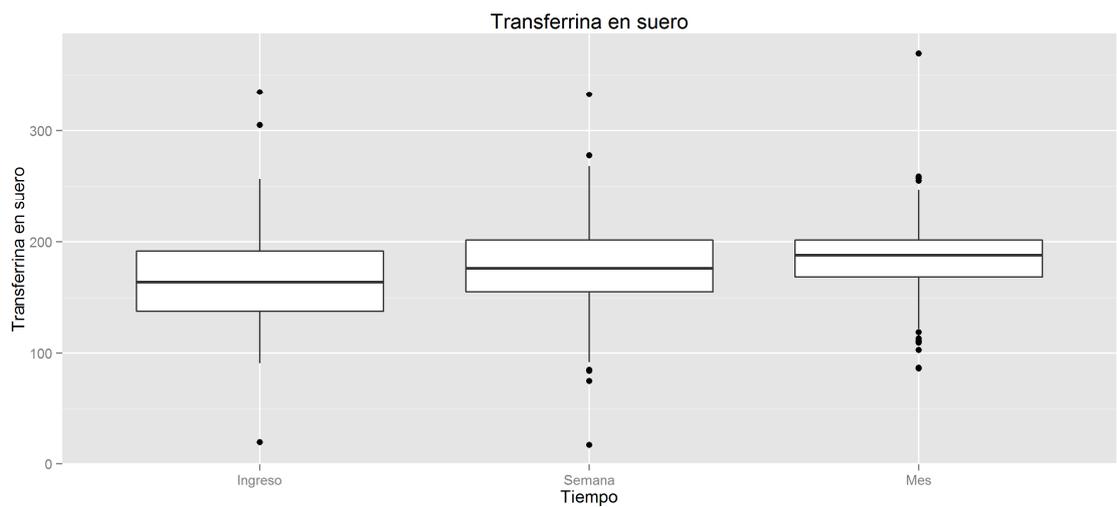


Figura 7. Distribución de los valores de la saturación de transferrina

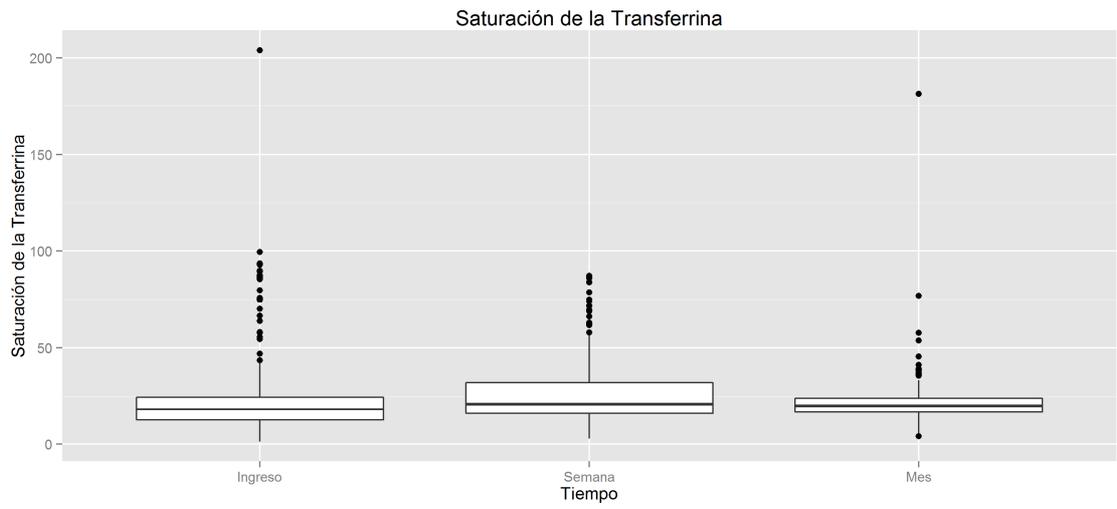


Figura 8. Distribución de los valores del pro-BNP

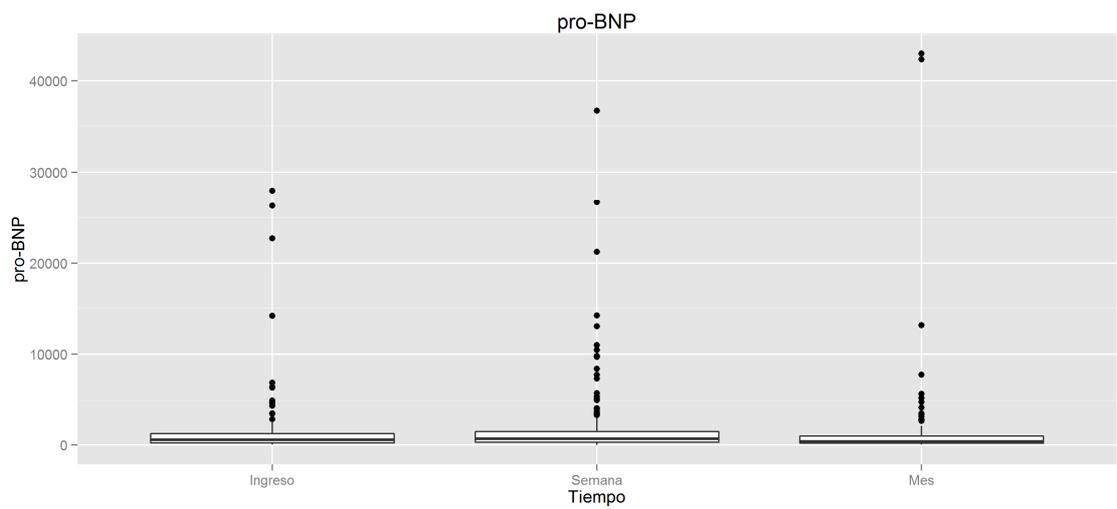
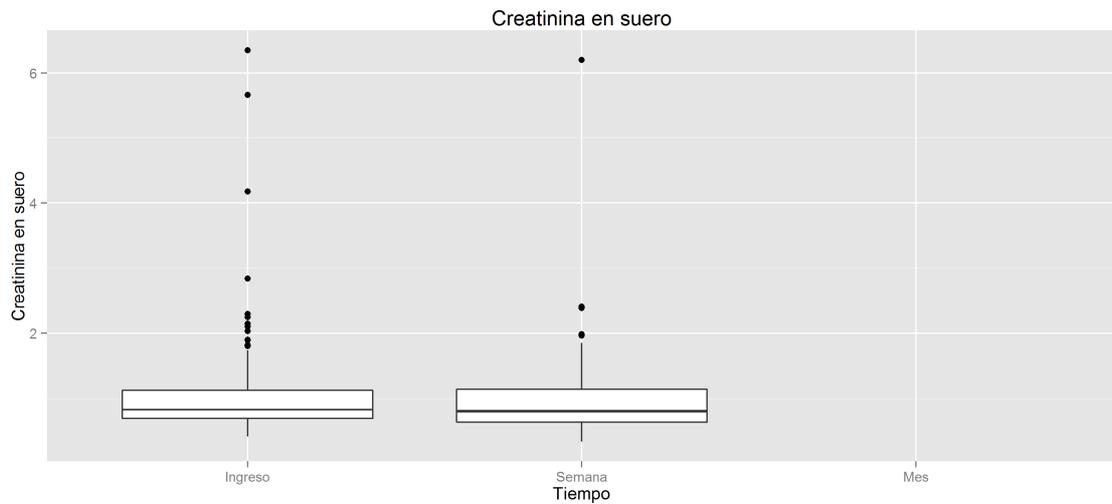


Figura 9. Distribución de los valores de la creatinina en suero



IV.2.1 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS VALORES ANALÍTICOS

En este apartado se analiza la evolución temporal, para todo el grupo de pacientes, de la media de los distintos parámetros determinados al ingreso y a la semana y mes desde el ingreso. Los parámetros analizados se dividen en los siguientes grupos:

- *Parámetros hematológicos* (hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio).
- *Parámetros del metabolismo del hierro* (hierro en suero, ferritina, transferrina y saturación de transferrina).
- *Biomarcador cardiaco* (pro-BNP o pro-Péptido Natriurético Cerebral)
- *Parámetro de función renal* (creatinina).

Tabla 8. Evolución temporal de los parámetros hematológicos, parámetros del metabolismo del hierro, pro-BNP y creatinina (media \pm desviación típica, mediana, valor de p)

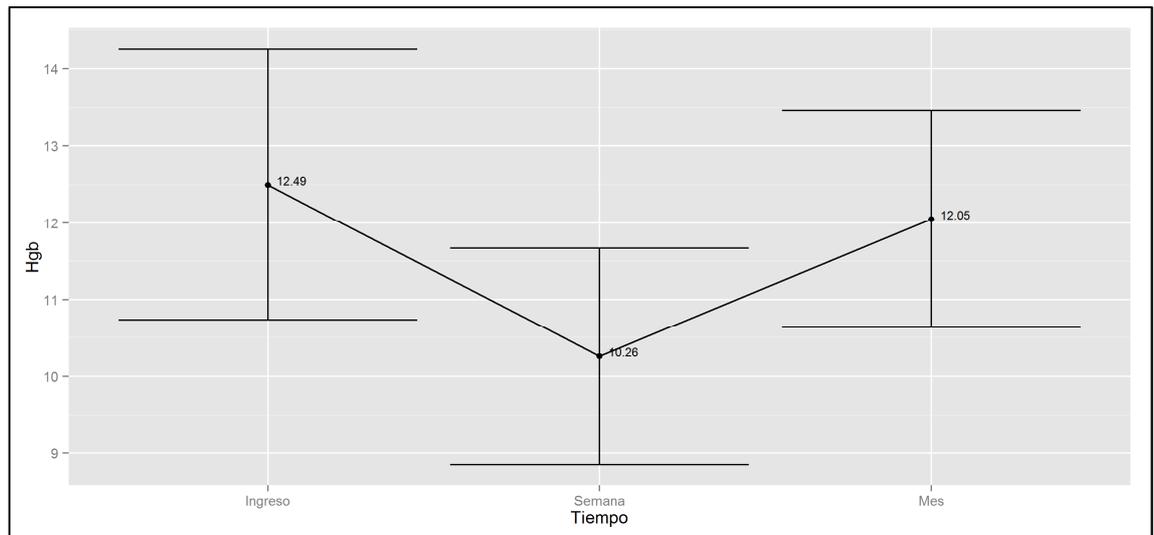
	Ingreso	Semana	Mes	Valor p
Hgb	12.49+1.76 (12.7)	10.26+1.41 (10.2)	12.05+1.41 (12.2)	<0.0001
Hto	36.84+4.99 (37.5)	30.73+4.27 (30.5)	35.98+4.22 (36.3)	<0.0001
VCM	91.18+8.87 (92.3)	93.39+6.19 (93.8)	94.4+5.3 (94.55)	<0.0001
Creatinina	1.01+0.67 (0.83)	0.95+0.53 (0.8)		0.017
pro-BNP	1410.23+3312.79 (577.3)	1815.65+4011.69 (678.25)	1275.16+4547.41 (375.45)	<0.0001
Hierro en suero	66.4+57.88 (51.5)	70.57+44.89 (58)	60.51+24.79 (58.5)	0.02
Ferritina	274.59+282.88 (201.15)	497.19+338.43 (412.6)	299.23+215.71 (257.1)	<0.0001
Transferrina	165.67+40.49 (164)	176.02+40.42 (176.35)	186.32+34.86 (188)	<0.0001
Saturación de la Transferrina	25.2+24.08 (18.25)	26.64+17.7 (21.15)	22.35+14.59 (20.2)	0.0056

PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS

Hemoglobina (hgb)

La evolución de la hemoglobina en sangre se presenta en la figura siguiente.

Figura 10. Evolución de la hemoglobina

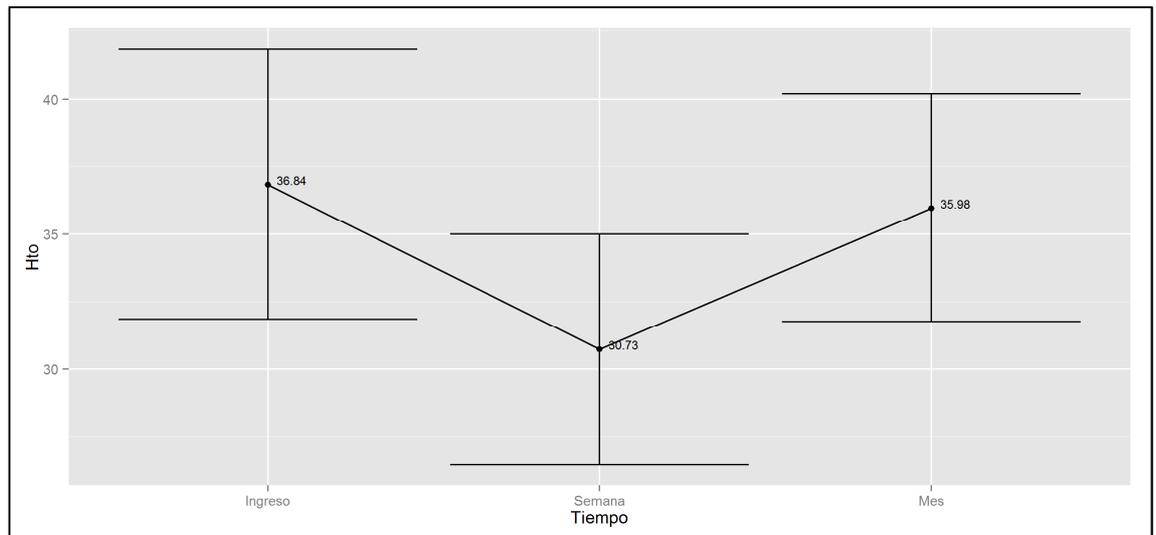


El valor medio de la hemoglobina en sangre presentó diferencias significativas entre los tres momentos de medición (Test de Friedman, p -valor < 0.0001).

Hematocrito (Hto)

La evolución del hematocrito se presenta en la figura siguiente.

Figura 11. Evolución del hematocrito

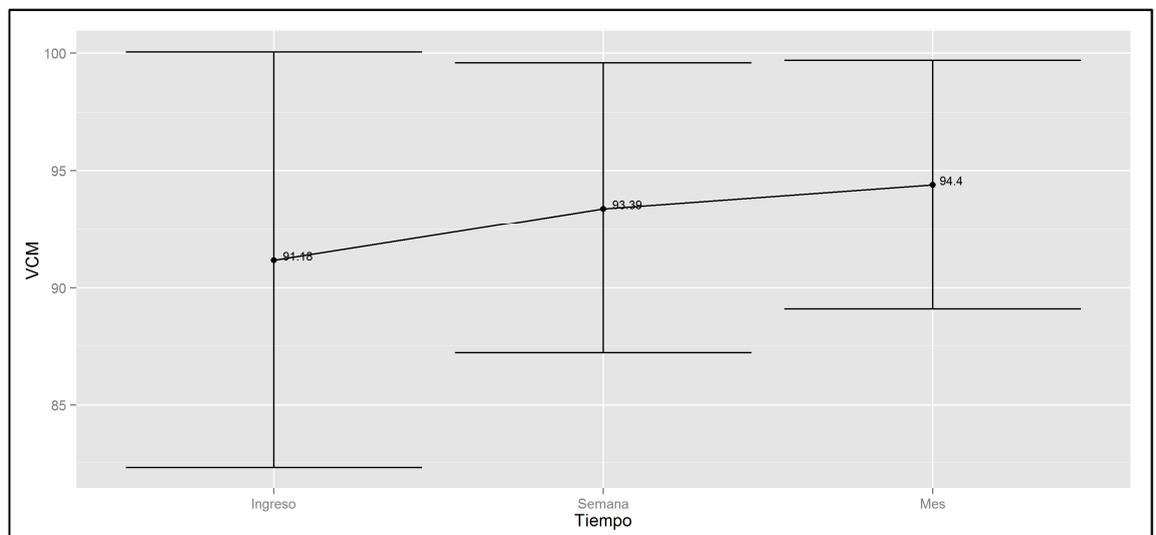


El valor medio del hematocrito presentó diferencias significativas entre los tres momentos de medición (Test de Friedman, p -valor < 0.0001).

Volumen Corpuscular medio (VCM)

La evolución del volumen corpuscular medio se presenta en la figura siguiente.

Figura 12. Evolución del volumen corpuscular medio.



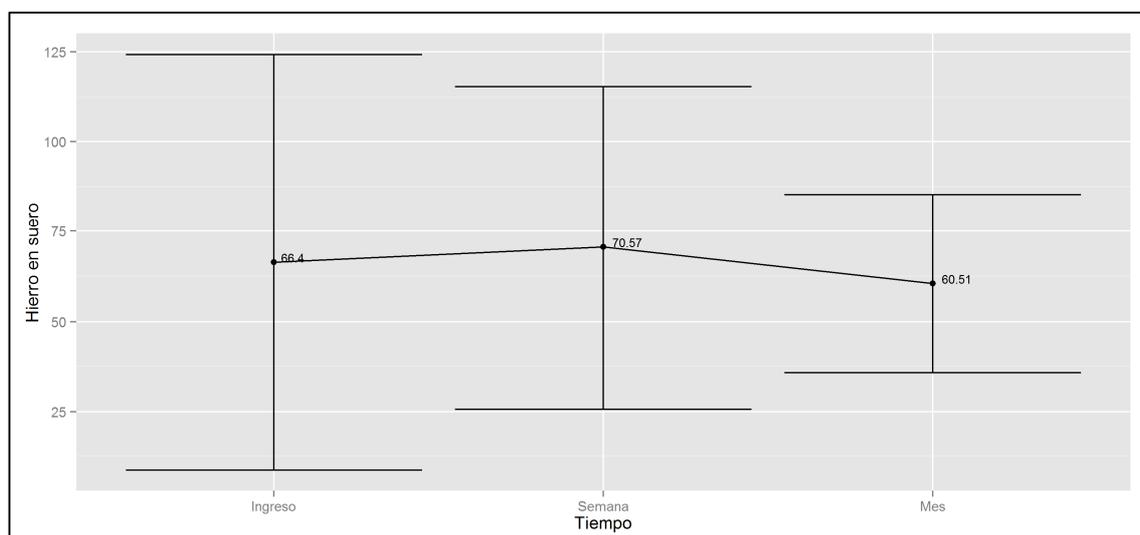
El valor medio del volumen corpuscular medio presentó diferencias significativas entre los tres momentos de medición (Test de Friedman, p-valor <0.0001).

PARÁMETROS DEL METABOLISMO DEL HIERRO

Hierro en suero

La evolución del hierro en sangre se presenta en la figura siguiente.

Figura 13. Evolución del hierro en suero

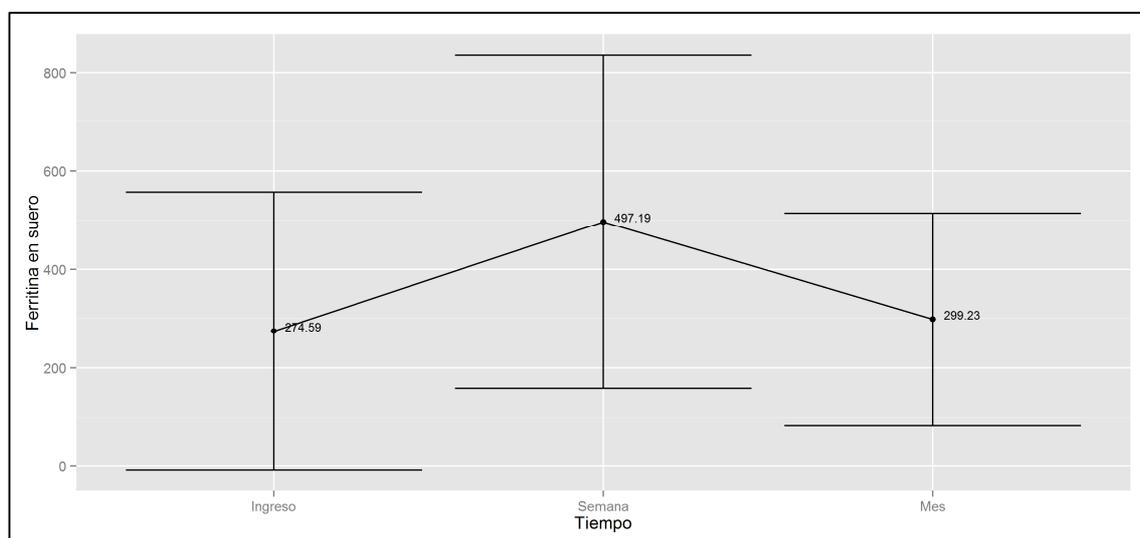


El valor medio del hierro en sangre (o sideremia) presentó diferencias significativas entre los tres momentos de medición (Test de Friedman, p-valor =0,02). Al analizar el comportamiento del hierro en suero observamos que la media en los tres tiempos no es la misma. Partimos de un valor inicial medio de 66,4 µg/dL (mediana=51,5, DT=57,88), aumenta a los siete días a un valor medio de 70,57 µg/dL, (mediana=58, DT=44,89), y al mes vuelve a disminuir, tomando un valor de 60,51 µg/dL (mediana=58,5, DT=24,79), El comportamiento de las medianas es importante, ya que cambia entre el ingreso y a la semana, y, aunque la media se reduce al mes, la mediana se mantiene, por lo que las medias se han podido ver afectadas por la variabilidad de los datos.

Ferritina

La evolución de la ferritina se presenta en la figura siguiente.

Figura 14. Evolución de la ferritina

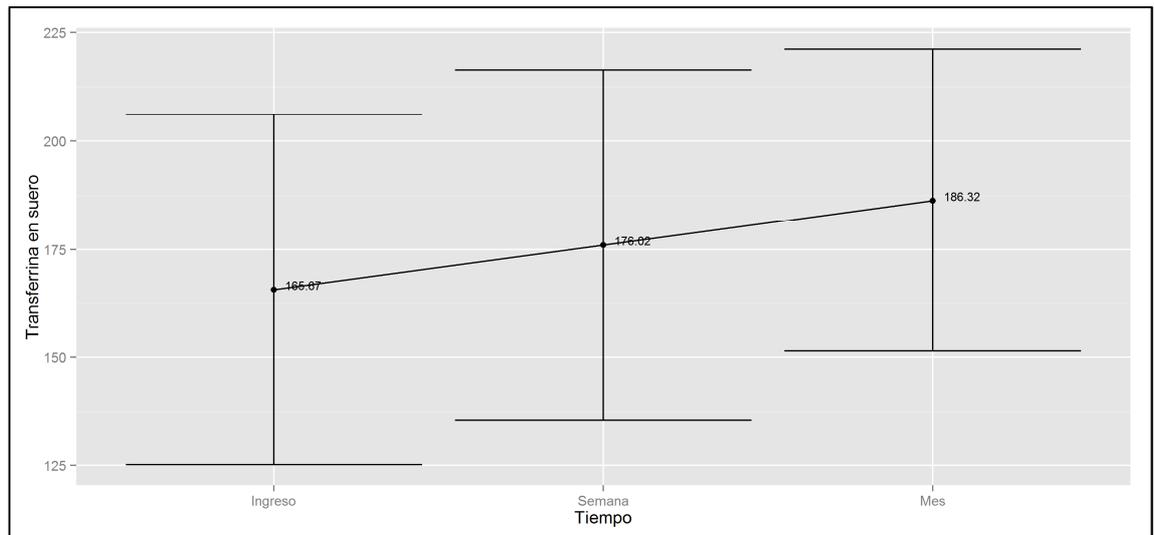


El valor medio de la ferritina presentó diferencias significativas entre los tres momentos de la medición (Test de Friedman, p -valor < 0.0001).

Transferrina

La evolución de la transferrina se presenta en la figura siguiente.

Figura 15. Evolución de la transferrina

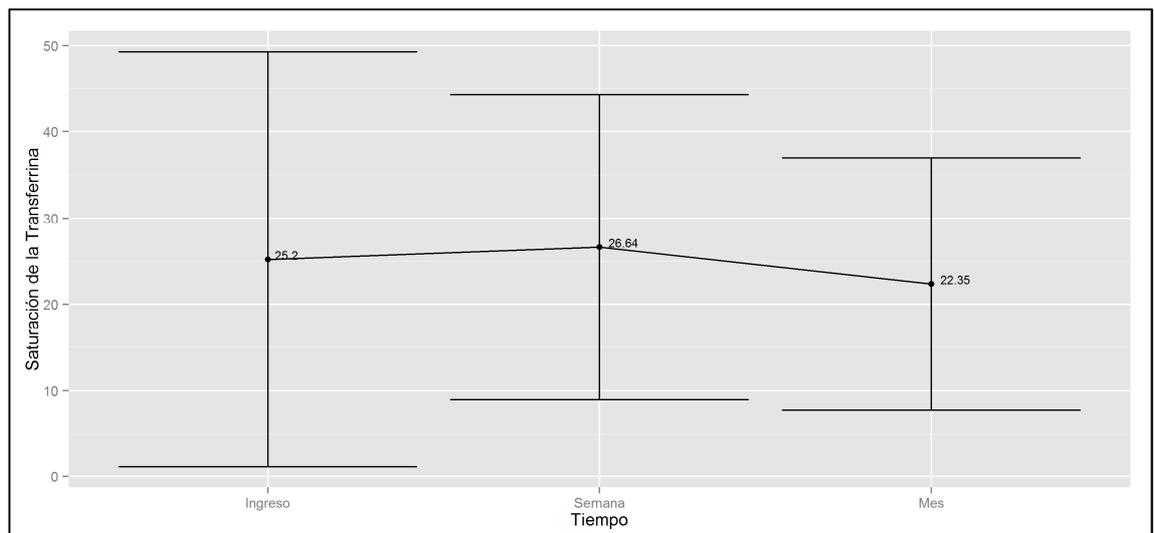


El valor medio de la transferrina presentó diferencias estadísticamente significativas entre los tres momentos de la medición (Test de Friedman, p-valor <0.0001).

Saturación de la transferrina

La evolución de la saturación de la transferrina se presenta en la figura siguiente.

Figura 16. Evolución de la saturación de la transferrina



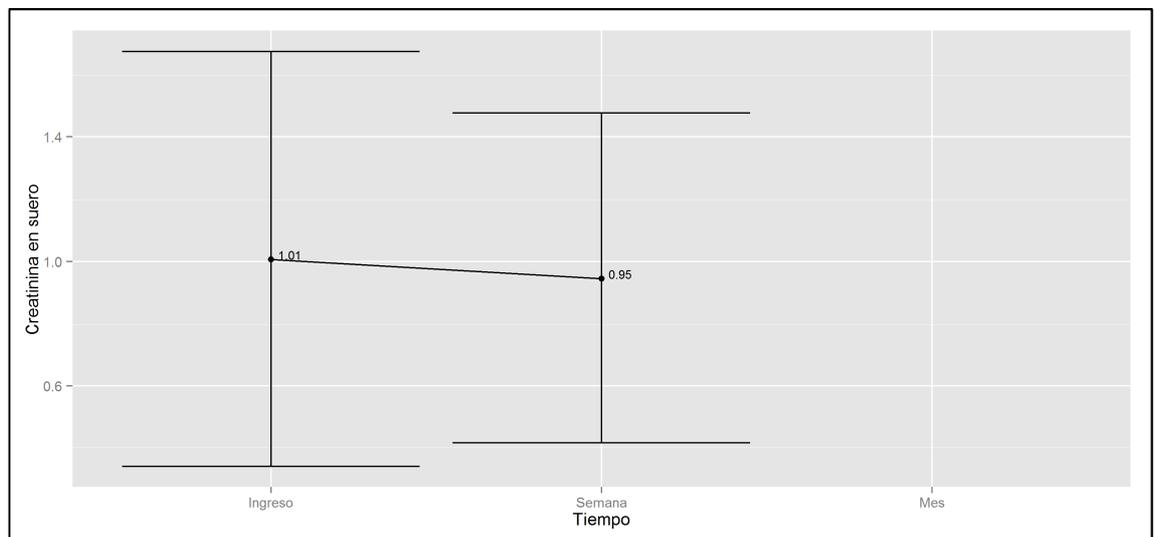
El valor medio de la saturación de la transferrina presentó diferencias estadísticamente significativas entre los tres momentos de la medición (Test de Friedman, p-valor < 0.0001)

PARÁMETRO DE LA FUNCIÓN RENAL

Creatinina

La evolución de la creatinina plasmática se presenta en la figura siguiente.

Figura 17. Evolución de la creatinina



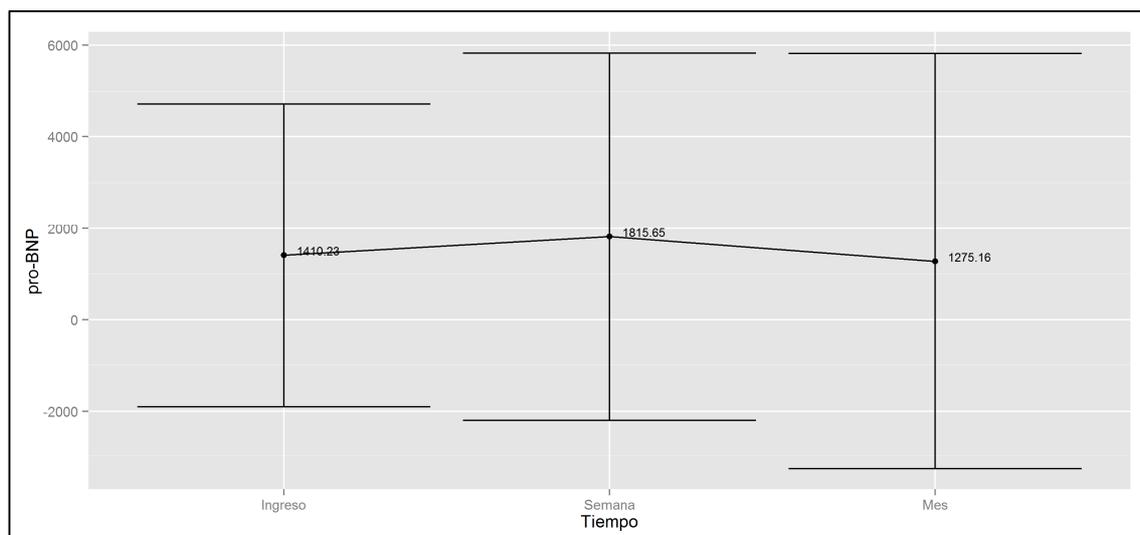
El valor medio de la creatinina presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos momentos de la medición (Test de Wilcoxon, p-valor=0,017).

BIOMARCADOR CARDIACO

Pro-Péptido Natriurético Cerebral (pro-BNP)

La evolución del pro-BNP se presenta en la figura siguiente.

Figura 18. Evolución del pro-BNP



El valor medio del pro-BNP presentó diferencias estadísticamente significativas entre los tres momentos de la medición (Test de Friedman, p -valor < 0.0001).

A continuación se analiza la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre los momentos de la medición *dos a dos*, para lo cual se realizan *test post-hoc*.

Se obtiene la siguiente tabla (*tabla 9*) con el valor de la p para cada comparación. Se considera que si el valor de la p es inferior a 0.05 hay diferencias significativas entre ambas mediciones.

Se observa que en el caso de la hemoglobina, el hematocrito y el pro-BNP hay diferencias estadísticamente significativas entre las medidas obtenidas al ingreso y a la semana, y también entre las medidas obtenidas a la semana y al mes. En cambio, no hay diferencia significativa entre las medidas determinadas al ingreso y al mes.

En el caso del volumen corpuscular medio, la ferritina en suero y la transferrina vemos como los cambios son significativos en las tres comparaciones, entre el ingreso y la semana, y también entre la semana y el mes, así como entre el ingreso y el mes. Cabe destacar que en el volumen corpuscular medio y en la transferrina se observaba un aumento continuo de sus valores centrales.

En cuanto al hierro en suero y la saturación de la transferrina, se observa que hay un cambio significativo entre las medidas obtenidas al ingreso y a la semana. Sin embargo, el cambio no es significativo entre la semana y el mes.

Tabla 9. Cálculo de p-valor al comparar dos a dos los momentos de la medición de variables

	Ingreso-Semana	Ingreso-Mes	Semana-Mes
	p-valor		
Hemoglobina	0.0000	0.29483	0.0000
Hematocrito	0.0000	0.75804	0.0000
Volumen Corpuscular Medio	0.0000	0.00000	0.0054
Creatinina	0.017		
pro-BNP	0.0000	0.88782	0.0000
Hierro en suero	0.0023	0.00328	0.9947
Ferritina	0.0000	0.00071	0.0000
Transferrina	0.0028	0.00000	0.0028
Saturación de la transferrina	0.0015	0.00104	0.9947

IV.3 ESTUDIO DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES

De los 209 pacientes estudiados, *65 pacientes (31,1%) sí presentaron algún tipo de evento cardiovascular en los primeros 30 días desde el ingreso* y 144 pacientes (68,9%) no presentaron eventos cardiovasculares.

Dentro del grupo de pacientes que sufrieron eventos cardiovasculares, 63 (96,92%) desarrollaron insuficiencia cardiaca, de los cuales uno presentó además cardiopatía isquémica aguda tipo angor. Los otros dos pacientes (3,08%) tuvieron un síndrome coronario agudo.

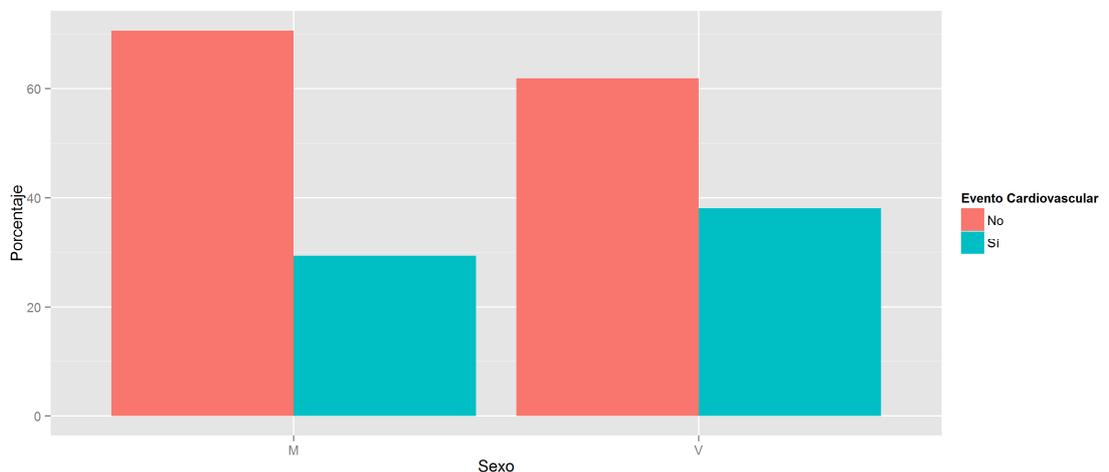
IV.3.1 RELACIÓN ENTRE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y EVENTO CARDIOVASCULAR

En este apartado se analiza la relación entre las variables epidemiológicas (sexo y edad) y la aparición de eventos cardiovasculares.

SEXO

De los 209 pacientes incluidos en el estudio 167 eran mujeres y 42 pacientes eran varones. De las 167 mujeres del total de la muestra, 49 (29,3%) mujeres presentaron evento cardiovascular. En el caso de los varones, 18 (38,1%) tuvieron un evento cardiovascular. A pesar de que en el grupo de varones el porcentaje de pacientes con evento cardiovascular es mayor que en el grupo de mujeres, *la diferencia no es estadísticamente significativa* ($p\text{-valor}=0.3633$). Dichos datos se reflejan en el siguiente gráfico.

Figura 19. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos de pacientes establecidos en función del sexo



M: mujer, V: varón

EDAD

Al ser la edad una variable cuantitativa, se ha dividido la muestra total de pacientes en dos grupos, en función de si han presentado o no eventos cardiovasculares, y se ha comparado la edad media de ambos grupos.

La edad media del grupo de pacientes con evento cardiovascular es 86,15 años (mediana=86, desviación típica=5,98), superior a la edad media del grupo de pacientes sin evento cardiovascular, que es 82,89 años (mediana=84, desviación típica=8,66). La diferencia entre ambos grupos es estadísticamente significativa ($p=0,0046$).

Estos resultados se reflejan en los siguientes gráficos.

Figura 20. Media y desviación típica de la edad en los dos grupos establecidos en función del desarrollo o no de evento cardiovascular

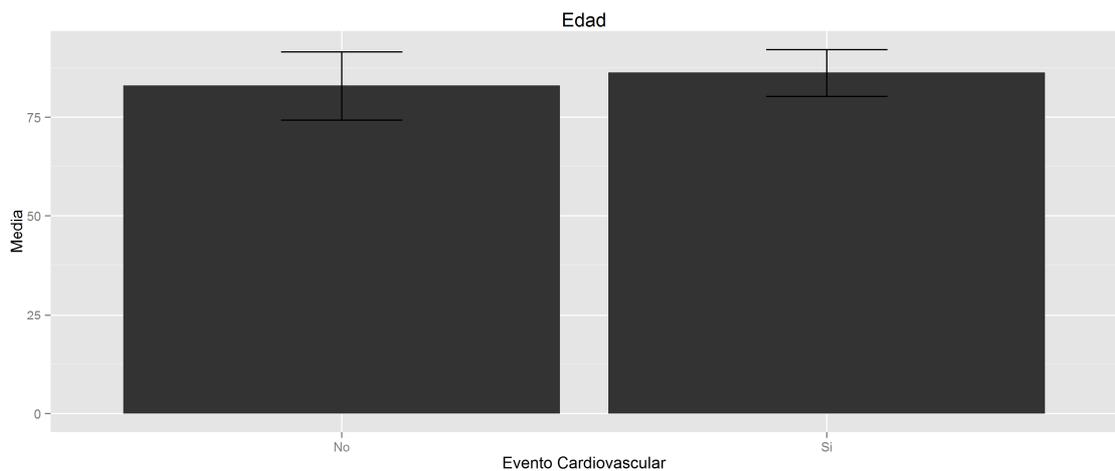
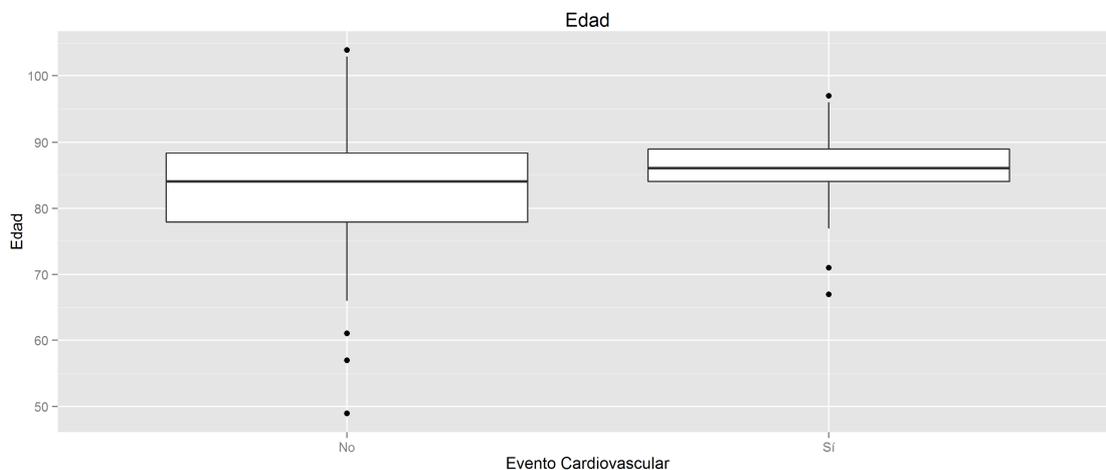


Figura 21. Diagrama de caja que representa la mediana, valores máximo/mínimo y valores atípicos de la edad en los dos grupos establecidos en función del desarrollo o no de evento cardiovascular



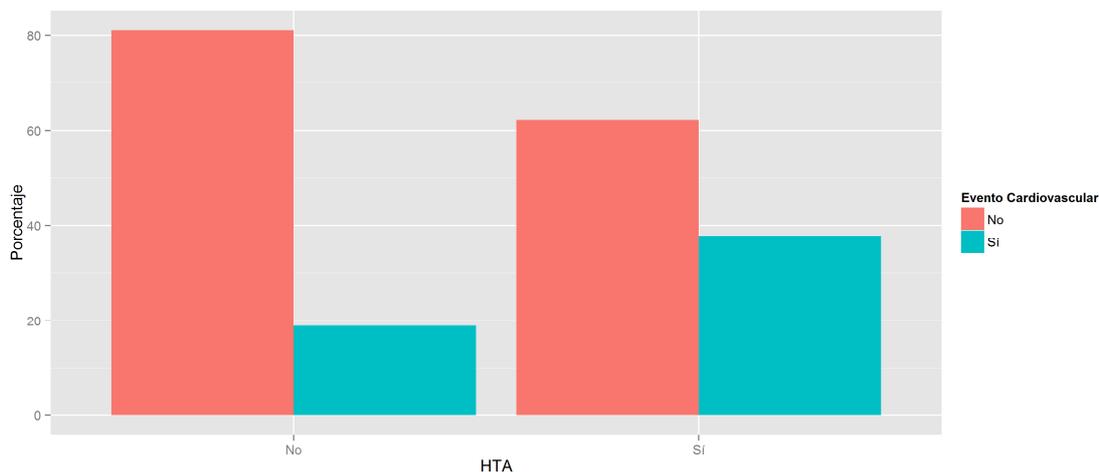
IV.3.2 RELACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y EVENTO CARDIOVASCULAR

HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

De los 135 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial, 51 pacientes (37,8%) presentaron eventos cardiovasculares. En cambio, sólo 14 pacientes (18,9%) del grupo de 74 pacientes sin HTA tuvieron un evento cardiovascular.

La diferencia es estadísticamente significativa ($p\text{-valor}=0.0078$). *Los pacientes con HTA tienen 1,99 veces más riesgo de presentar un evento cardiovascular respecto a los pacientes sin HTA.*

Figura 22. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos de pacientes establecidos en función de la existencia de hipertensión arterial

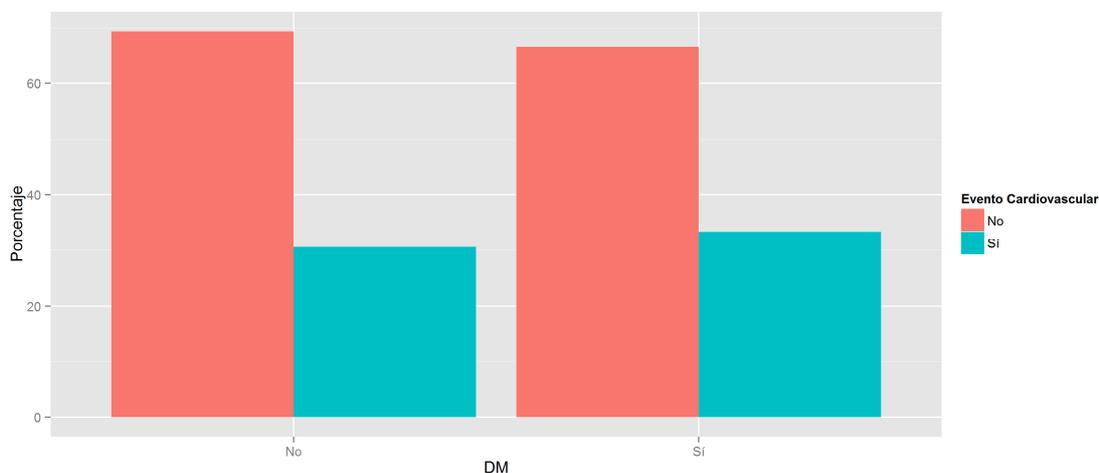


DIABETES MELLITUS (DM)

De los 42 pacientes con diagnóstico de diabetes Mellitus, 14 pacientes (33,3%) presentaron eventos cardiovasculares. Dentro del grupo de los 167 pacientes sin diabetes Mellitus, 51 pacientes (30,5%) tuvieron eventos cardiovasculares.

No se ha objetivado en nuestro estudio una relación estadísticamente significativa entre la diabetes Mellitus y la aparición de eventos cardiovasculares (p -valor =0.8703).

Figura 23. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos de pacientes establecidos en función de la existencia de diabetes Mellitus

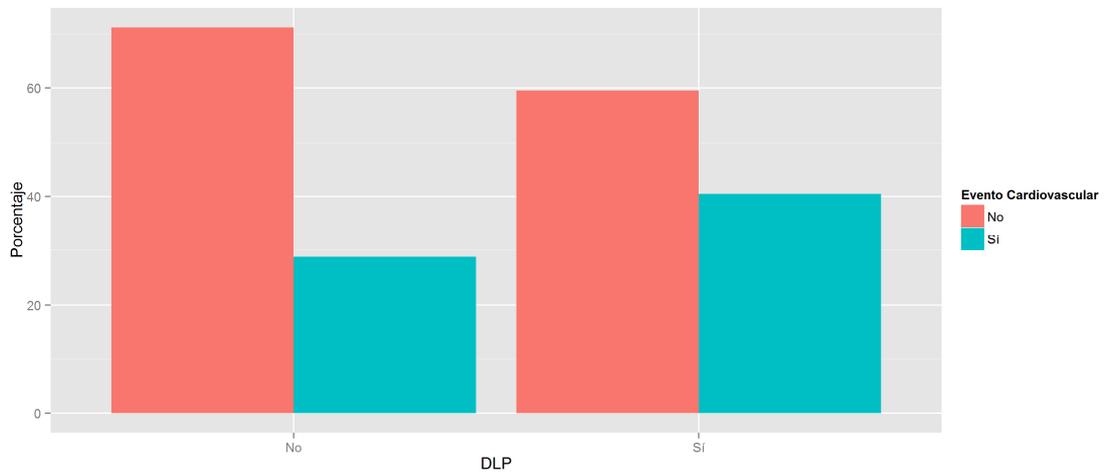


DISLIPEMIA (DLP)

De los 42 pacientes con diagnóstico de dislipemia, 17 pacientes (40,5 %) presentaron eventos cardiovasculares. Dentro del grupo de los 167 pacientes sin dislipemia, 48 pacientes (28,7%) tuvieron eventos cardiovasculares.

No se ha objetivado en nuestro estudio una relación estadísticamente significativa entre la dislipemia y la aparición de eventos cardiovasculares (p -valor=0.1999).

Figura 24. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos de pacientes establecidos en función de la existencia de dislipemia

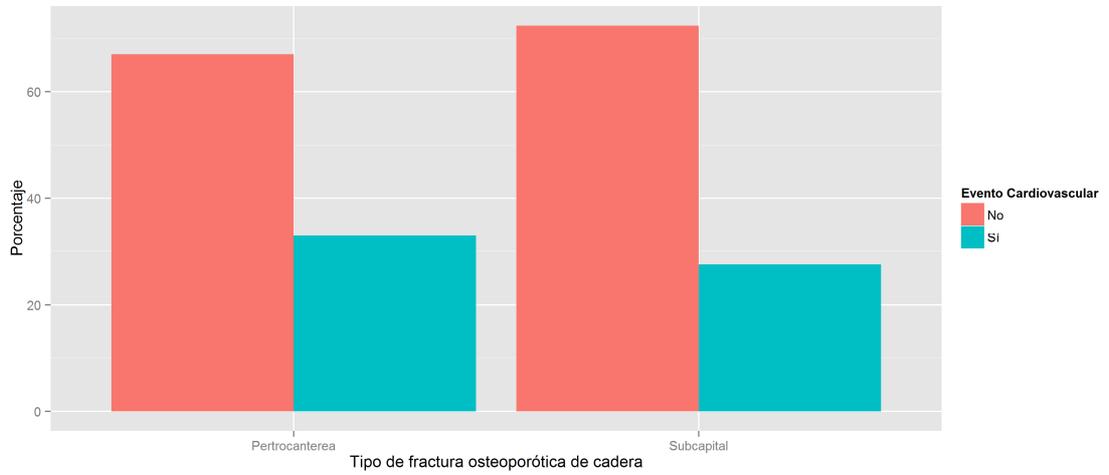


IV.3.3 RELACIÓN ENTRE TIPO DE FRACTURA DE CADERA Y EVENTO CARDIOVASCULAR

De los 140 pacientes que ingresaron por *fractura pertrocanterea*, 46 pacientes (32,9%) presentaron eventos cardiovasculares. Dentro del grupo de 69 pacientes con *fractura subcapital*, 19 pacientes (27,5%) tuvieron eventos cardiovasculares.

No se ha objetivado en nuestro estudio una relación estadísticamente significativa entre el tipo de fractura de cadera y la aparición de eventos cardiovasculares (p-valor= 0.5336).

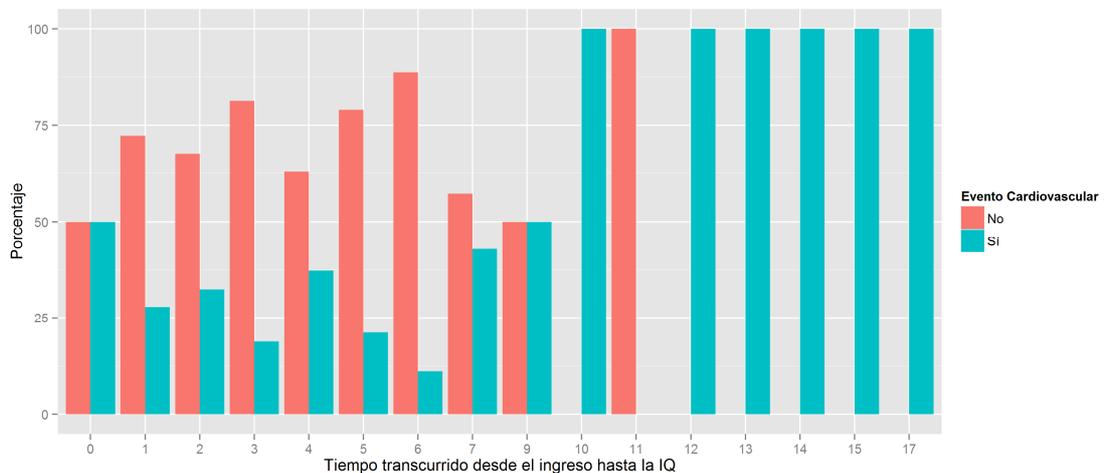
Figura 25. Presencia de evento cardiovascular en los grupos de pacientes establecidos en función del tipo de fractura



IV.3.4 RELACIÓN ENTRE TIEMPO INGRESO-CIRUGÍA Y EVENTO CARDIOVASCULAR

Se ha observado una relación estadísticamente significativa entre la aparición de eventos cardiovasculares y el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la cirugía, de tal manera que *cuanto más tiempo se demora la cirugía más probabilidad existe de desarrollar un evento cardiovascular (p-valor=0.0165).*

Figura 26. Presencia de evento cardiovascular en los grupos de pacientes establecidos en función del tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la cirugía

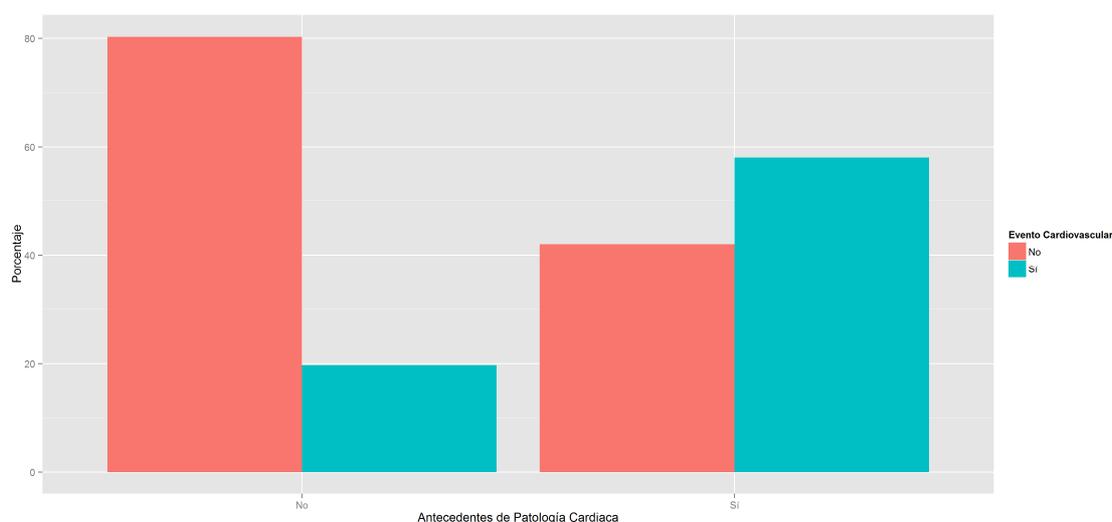


IV.3.5 RELACIÓN ENTRE ANTECEDENTE DE PATOLOGÍA CARDIACA Y EVENTO CARDIOVASCULAR

De los 62 pacientes con antecedente de patología cardiaca, 36 pacientes (58,1%) presentaron eventos cardiovasculares. Dentro del grupo de 147 pacientes sin antecedente de patología cardiaca, sólo 29 pacientes (19,7%) tuvieron eventos cardiovasculares.

Los pacientes con antecedente de patología cardiaca tienen 2,94 veces más riesgo de presentar un evento cardiovascular respecto a los pacientes sin dicho antecedente.

Figura 27. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos de pacientes establecidos en función de la existencia de antecedente de patología cardiaca



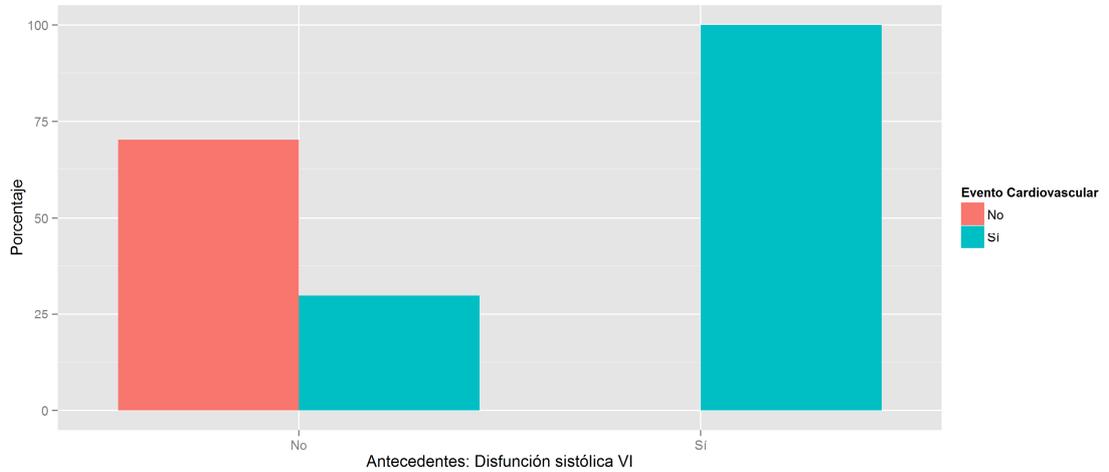
A continuación analizamos la relación entre los distintos subtipos de patología cardiaca y la aparición de eventos cardiovasculares.

DISFUNCIÓN SISTÓLICA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO

Los 4 pacientes del estudio diagnosticados de disfunción sistólica de ventrículo izquierdo presentaron eventos cardiovasculares.

El riesgo de tener un evento cardiovascular aumenta 3,36 veces en los pacientes con disfunción sistólica previa de ventrículo izquierdo, respecto a los pacientes que no presentan dicho antecedente.

Figura 28. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos de pacientes establecidos en función de la existencia de antecedente de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

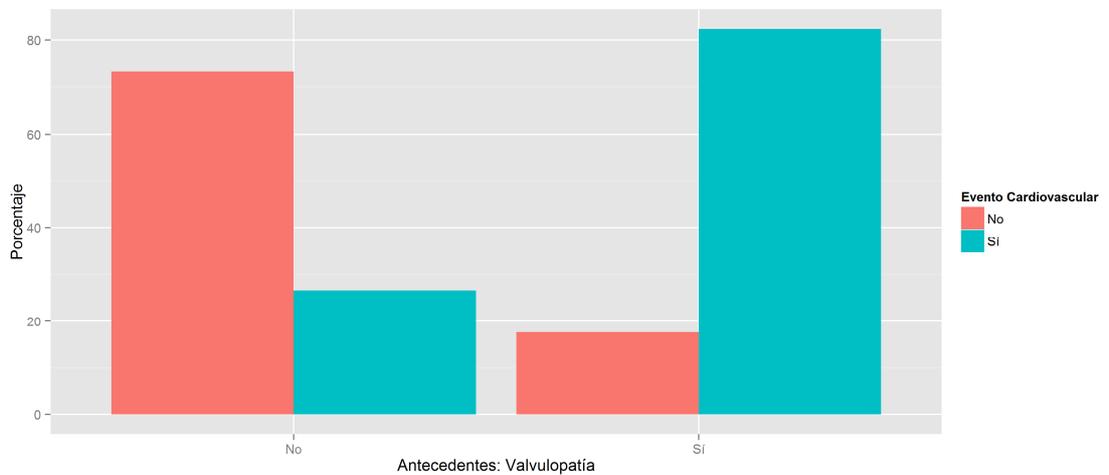


VALVULOPATÍA

De los 17 pacientes diagnosticados de valvulopatía, 14 pacientes (82,4%) presentaron eventos cardiovasculares. Dentro del grupo de 192 pacientes sin valvulopatía previa, 51 pacientes (26,6%) tuvieron algún evento cardiovascular.

El riesgo de tener un evento cardiovascular aumenta 3,10 veces en los pacientes con valvulopatía previa, respecto a los pacientes que no presentan dicho antecedente.

Figura 29. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos de pacientes establecidos en función de la existencia de antecedente de valvulopatía

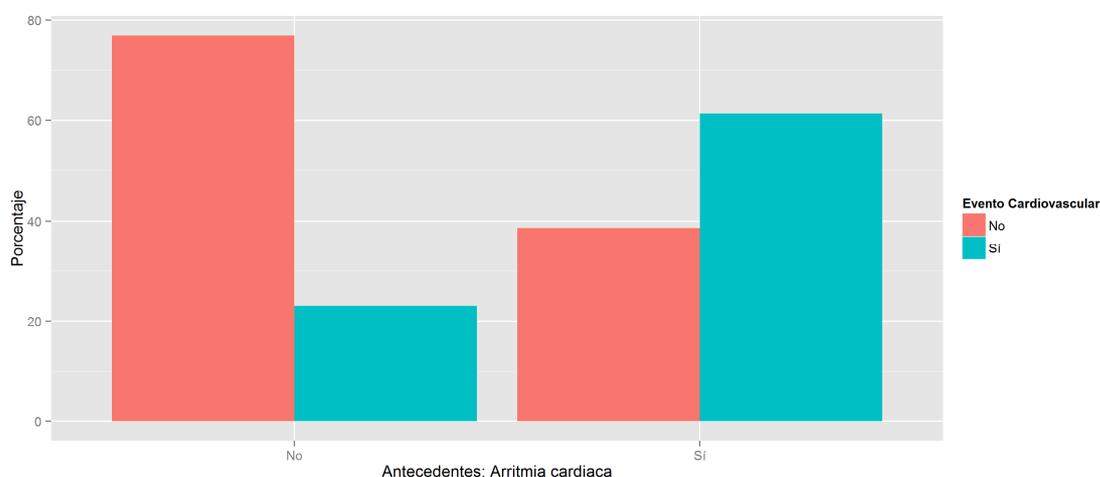


ARRITMIA CARDIACA

De los 44 pacientes con antecedente de arritmia cardiaca, 27 pacientes (61,4%) presentaron eventos cardiovasculares. Dentro del grupo de 165 pacientes sin antecedente de arritmia cardiaca, 38 pacientes (23%) tuvieron eventos cardiovasculares.

El riesgo de tener un evento cardiovascular aumenta 2,66 veces en los pacientes con antecedente de arritmia cardiaca, respecto a los pacientes que no presentan dicho antecedente.

Figura 30. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos de pacientes establecidos en función de la existencia de antecedente de arritmia cardiaca

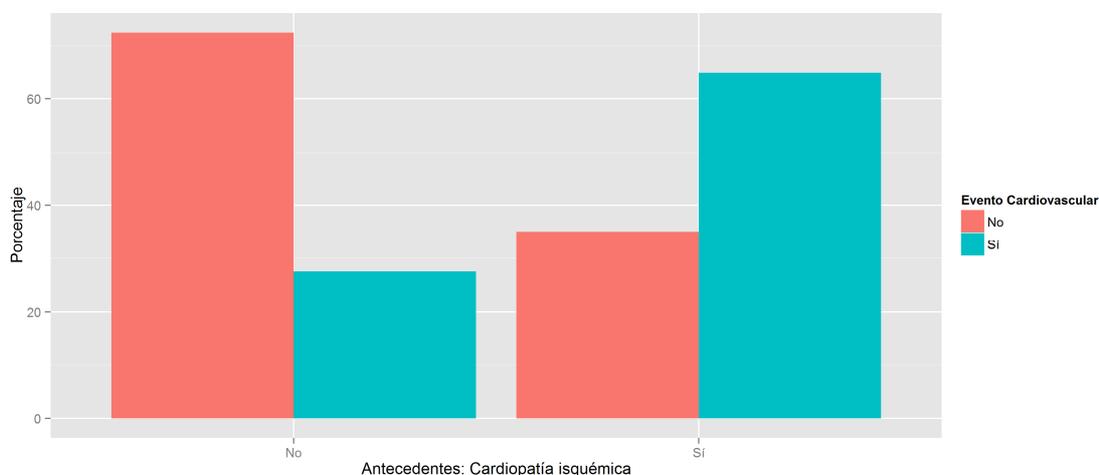


CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

De los 20 pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica, 13 pacientes (65%) presentaron eventos cardiovasculares. Dentro del grupo de 189 pacientes sin antecedente de cardiopatía isquémica, 52 pacientes (27,5%) tuvieron algún evento cardiovascular.

El riesgo de tener un evento cardiovascular aumenta 2,36 veces en los pacientes con cardiopatía isquémica previa, respecto a los que no tienen dicho antecedente.

Figura 31. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos de pacientes establecidos en función de la existencia de antecedente de cardiopatía isquémica

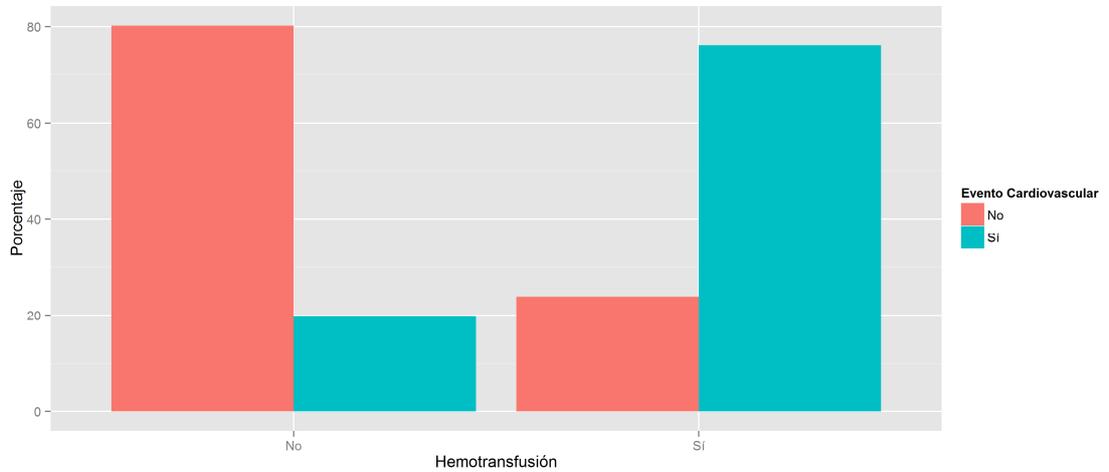


IV.3.6 RELACIÓN ENTRE TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA Y EVENTO CARDIOVASCULAR

De los 41 pacientes que fueron transfundidos 32 pacientes (76,2%) presentaron eventos cardiovasculares. Dentro del grupo de 167 pacientes que no fueron transfundidos, 33 pacientes (19,8%) tuvieron eventos cardiovasculares.

El riesgo de tener un evento cardiovascular en los pacientes transfundidos aumenta 3,85 veces respecto a los que no son transfundidos.

Figura 32. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos de pacientes establecidos en función de la hemotransfusión



Respecto al momento en que se realiza la transfusión sanguínea, hay una relación estadísticamente significativa entre la aparición de evento cardiovascular y la transfusión sanguínea antes y después de la intervención quirúrgica. En cambio, la transfusión sanguínea durante la intervención quirúrgica no se ha visto que se relacione de forma estadísticamente significativa con la aparición de evento cardiovascular ($p\text{-valor}=0.2288$).

Figura 33. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos de pacientes establecidos en función de la existencia de hemotransfusión antes de la cirugía

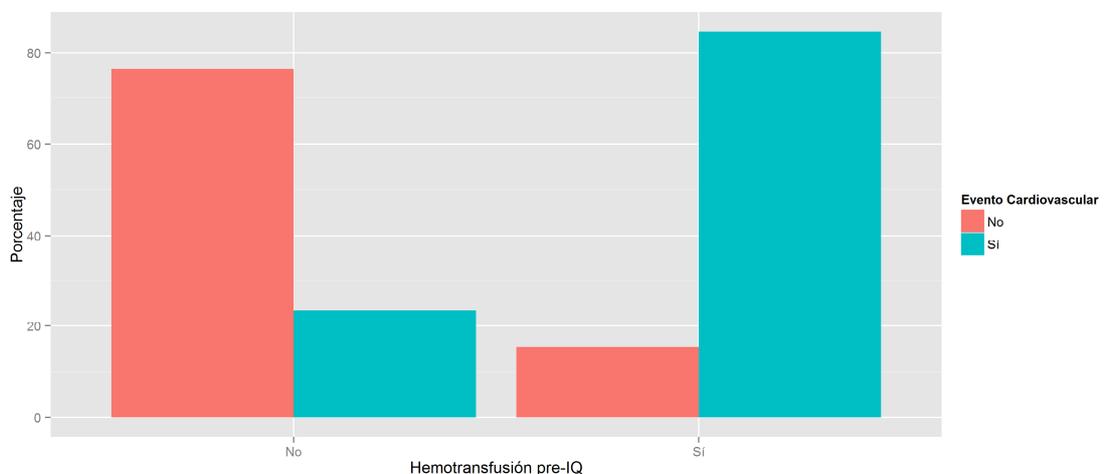


Figura 34. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos de pacientes establecidos en función de la existencia de hemotransfusión durante la cirugía

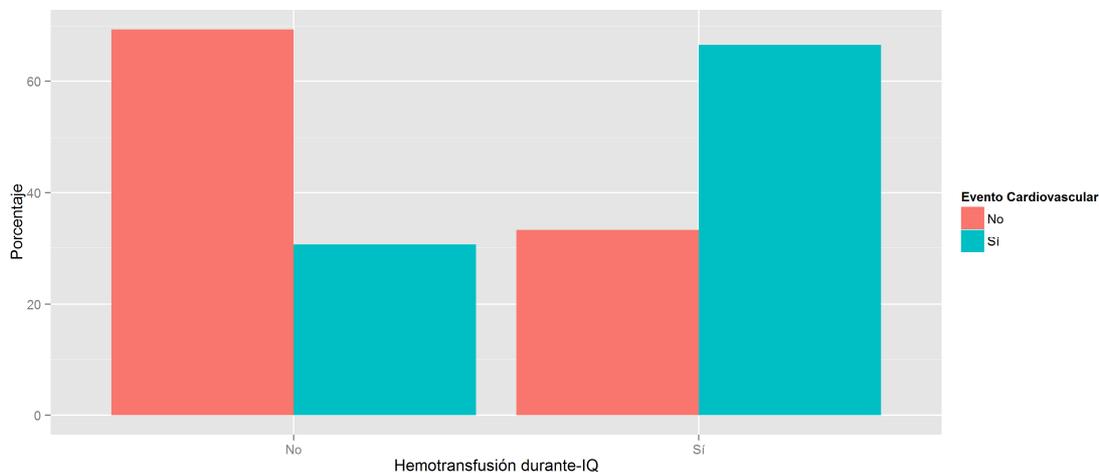
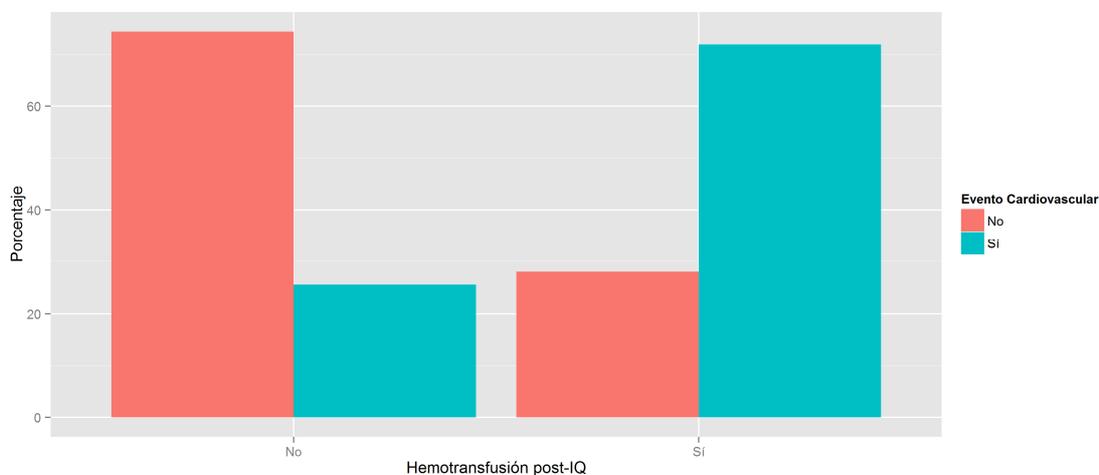
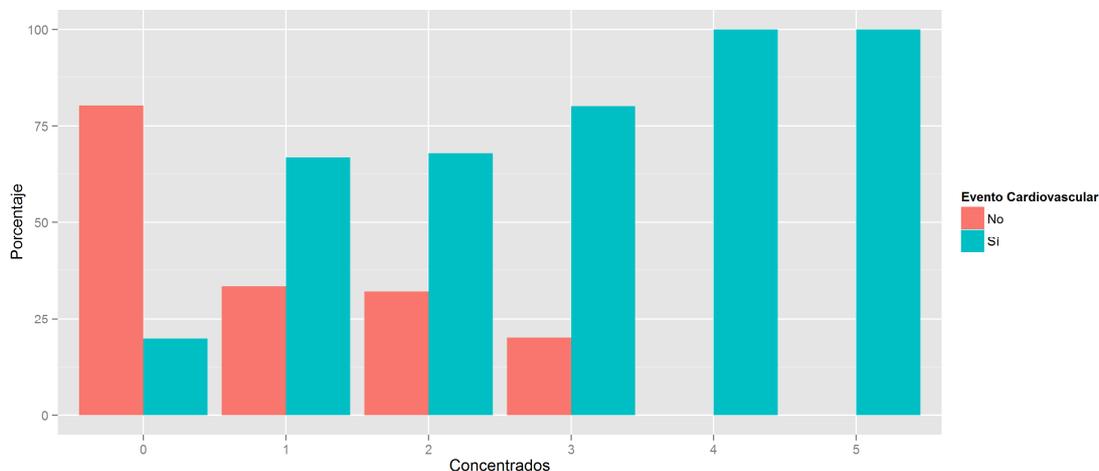


Figura 35. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos de pacientes establecidos en función de la existencia de hemotransfusión tras la cirugía



Si analizamos la relación entre la aparición de eventos cardiovasculares y el número de concentrados de hematíes administrados en los pacientes transfundidos, se observa que existe una relación estadísticamente significativa ($p\text{-valor} < 0.001$).

Figura 36. Presencia de evento cardiovascular en los grupos de pacientes establecidos en función del número de concentrados de hematíes administrados



IV.3.7 RELACIÓN ENTRE BIOMARCADORES CARDIACOS Y EVENTO CARDIOVASCULAR

En este apartado se analiza si existe relación entre el valor de los biomarcadores cardiacos determinados en este estudio (pro-BNP y troponina I) y la aparición de eventos cardiovasculares.

Pro_BNP (pro-Péptido Natriurético Cerebral)

El pro-BNP es un biomarcador sanguíneo cuyo valor cuantitativo se relaciona con la probabilidad de presentar insuficiencia cardiaca (IC). Dicha probabilidad está condicionada por la edad del paciente, de manera que el valor umbral que se considera patológico varía en función del rango de edad.

En nuestro estudio la probabilidad de insuficiencia cardiaca se ha determinado a partir de los siguientes valores umbrales de pro-BNP:

- IC altamente improbable: pro-BNP <300 pg/mL
- IC altamente probable:
 - > 450 pg/mL en pacientes < 50 años

- > 900 pg/mL en pacientes 50-75 años
- > 1800 pg/mL en pacientes > 75 años

En base a esta clasificación del valor del pro-BNP en relación con la probabilidad de insuficiencia cardiaca, se ha dividido la muestra total de 209 pacientes en dos grupos, que se presentan en la siguiente tabla.

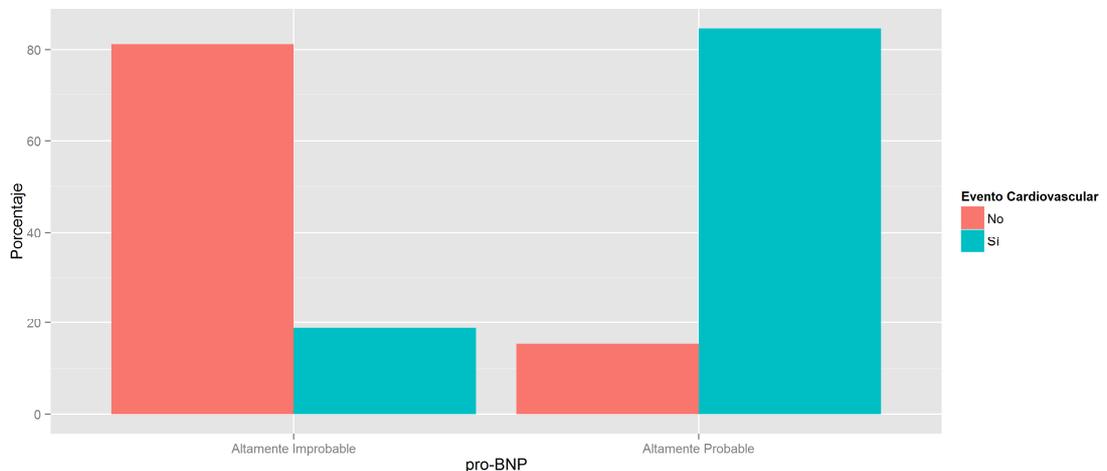
Tabla 10. Distribución de los pacientes en función del valor del pro-BNP (al ingreso) en relación con la probabilidad de insuficiencia cardiaca.

	Frecuencia (pacientes)	Proporción (%)
Pro-BNP		
IC altamente improbable	170	81.34
IC altamente probable	39	18.66

De los 39 pacientes con un valor de pro-BNP relacionado con IC altamente probable, 33 pacientes (84,6%) presentaron eventos cardiovasculares. Dentro del grupo de 170 pacientes con valor de pro-BNP relacionado con IC altamente improbable, 32 pacientes (18,8%) tuvieron eventos cardiovasculares.

El riesgo de tener un evento cardiovascular aumenta 4,49 veces en los pacientes con un valor de pro-BNP al ingreso compatible con IC altamente probable, respecto a los pacientes con un valor de pro-BNP compatible con IC altamente improbable.

Figura 37. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos de pacientes establecidos en función del valor del pro-BNP (compatible con IC altamente probable e improbable)



Por otra parte, si dividimos la muestra total de pacientes en dos grupos, según hayan presentado o no un evento cardiovascular, y comparamos la media del valor cuantitativo del pro-BNP de ambos grupos, encontramos también diferencias estadísticamente significativas (p -valor <0.0001). En el grupo de pacientes con evento cardiovascular se obtiene una media de pro-BNP de 3233.25 pg/mL, valor significativamente superior al valor medio del grupo de pacientes sin evento cardiovascular que es 587.34 pg/mL (mediana= 577.3, DT= 1410.23)

Troponina I

La troponina I (Tp I) es una enzima cardíaca que se utiliza como biomarcador sanguíneo de necrosis miocárdica.

Se considera que el rango de normalidad del valor de la troponina I es de 0 a 0.06 ng/mL. En nuestro estudio hemos considerado patológico el valor de la troponina I superior a 0.06 ng/mL. En base a ello, se ha dividido la muestra total de 209 pacientes en dos grupos, según tengan o no un valor patológico de troponina I al ingreso. La clasificación se presenta en la siguiente tabla.

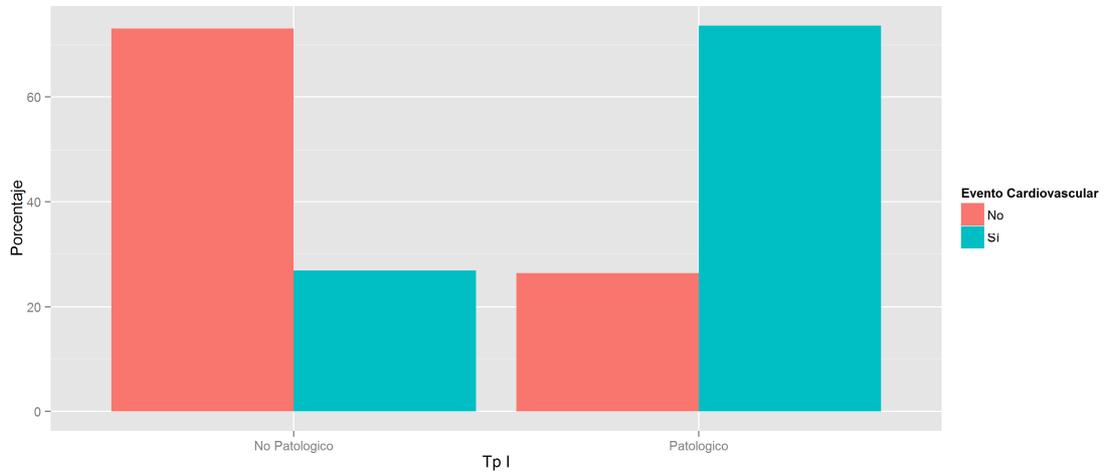
Tabla 11. Distribución de los pacientes en función del valor patológico o no de Troponina I

	Frecuencia (pacientes)	Proporción (%)
Troponina I		
Valor no patológico	190	90.91
Valor patológico	19	9.09

De los 19 pacientes con un valor patológico de troponina I, 14 pacientes (73,7%) presentaron eventos cardiovasculares. Dentro del grupo de 190 pacientes con un valor no patológico de troponina I 51 pacientes (26,8%) tuvieron eventos cardiovasculares. patológico de la troponina que desarrollaron eventos cardiovasculares.

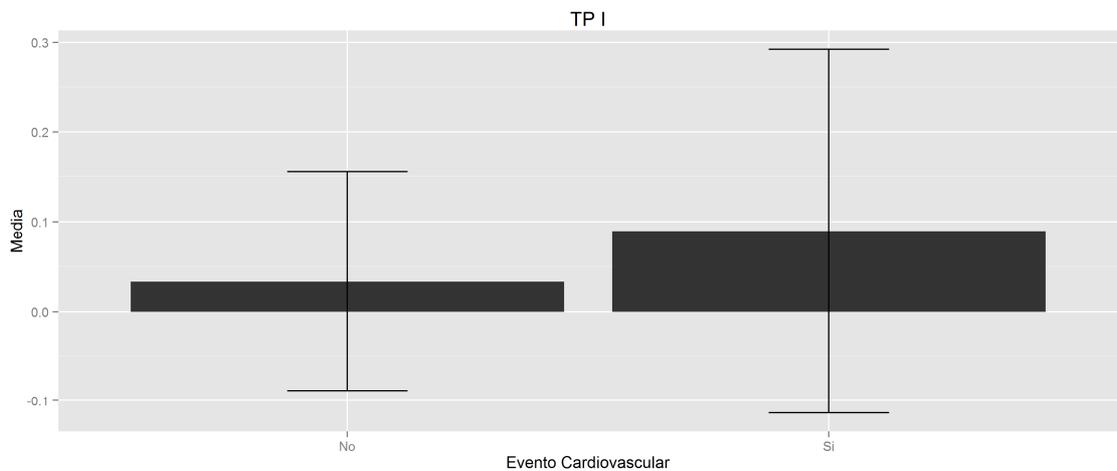
El riesgo de tener un evento cardiovascular aumenta 2,74 veces en los pacientes con un valor patológico de troponina I al ingreso, respecto a los pacientes con un valor no patológico de troponina I.

Figura 38. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos de pacientes establecidos en función del valor patológico o no de Troponina I



Por otra parte, si dividimos la muestra total de pacientes en dos grupos, según hayan presentado o no un evento cardiovascular, y comparamos la media del valor cuantitativo de la troponina I de ambos grupos, encontramos también diferencias estadísticamente significativas (p -valor $<0,0001$). En el grupo de pacientes con evento cardiovascular se obtiene una media de 0,09 ng/mL de Tp I, valor significativamente superior al valor medio del grupo de pacientes sin evento cardiovascular (0,033 ng/mL).

Figura 39. Media y Desviación Típica de la Troponina I en los dos grupos establecidos en función del desarrollo o no de evento cardiovascular



IV.3.8 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN RELACIÓN CON EL DESARROLLO O NO DE EVENTO CARDIOVASCULAR.

En este apartado se estratifica el total de la población estudiada en dos grupos en función de si han presentado o no eventos cardiovasculares y se analiza si existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los distintos parámetros hematológicos determinados al ingreso, a la semana y al mes.

Tabla 12. Comparación de los parámetros hematológicos al ingreso entre los dos grupos

AL INGRESO	Evento cardiovascular		p-valor
	No	Sí	
Hgb	12.82+1.53 (13)	11.78+2.02 (12.2)	<0.0001
Hto	37.72+4.26 (38.1)	34.9+5.9 (36.3)	0.0015
VCM	92.3+6.46 (92.75)	88.67+12.38 (91.1)	0.0357

Tabla 13. Comparación de los parámetros hematológicos a la semana entre los dos grupos

A LA SEMANA	Evento cardiovascular		p-valor
	No	Sí	
Hgb	10.4+1.23 (10.3)	9.92+1.72 (9.75)	0.0475
Hto	31.15+3.72 (30.8)	29.75+5.24 (29.4)	0.0592
VCM	93.84+6.08 (94.15)	92.35+6.38 (92.65)	0.1464

Tabla 14. Comparación de los parámetros hematológicos al mes entre los dos grupos

AL MES	Evento cardiovascular		p-valor
	No	Sí	
Hgb	12.22+1.31 (12.3)	11.6+1.6 (12.1)	0.0382
Hto	36.39+3.9 (36.5)	34.86+4.85 (36)	0.0471
VCM	94.44+5.39 (94.3)	94.27+5.11 (94.6)	0.961

HEMOGLOBINA

En el grupo de pacientes sin evento cardiovascular el valor medio de la hemoglobina al ingreso fue 12,817 gr/dL (mediana=13, DT=1,529), valor ligeramente superior al valor medio de la hemoglobina en el grupo de pacientes con evento cardiovascular que fue 11,778 gr/dL (mediana=12,2, DT=2,019). *Se observa que la diferencia es estadísticamente significativa entre ambos grupos (p-valor=0,0006).*

A la semana y al mes se sigue constatando una diferencia significativa en el valor medio de la hemoglobina entre ambos grupos (p-valor=0,047 y p-valor=0,04 respectivamente).

La evolución temporal de la hemoglobina en ambos grupos se presenta en los siguientes gráficos.

Figura 40. Evolución temporal de la hemoglobina (media y desviación típica) en los dos grupos

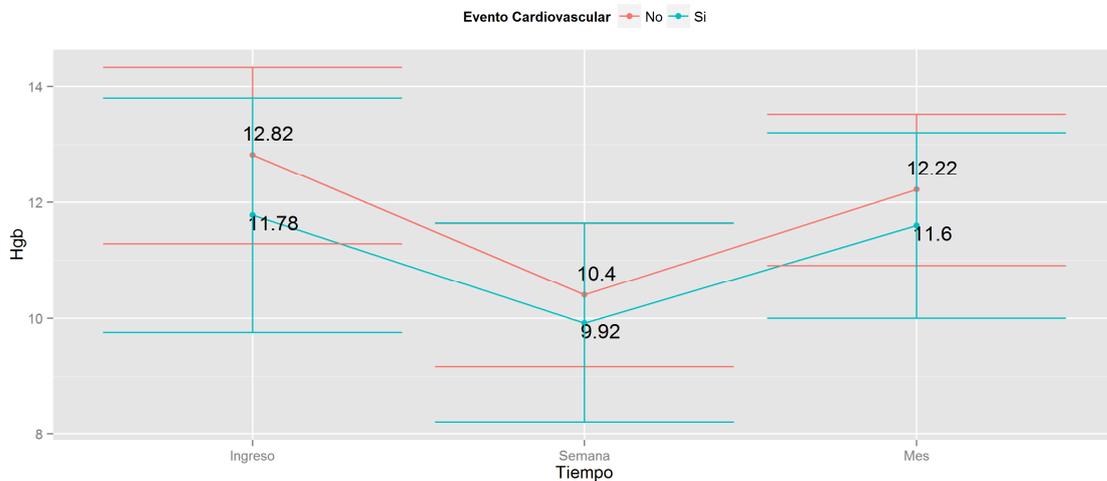
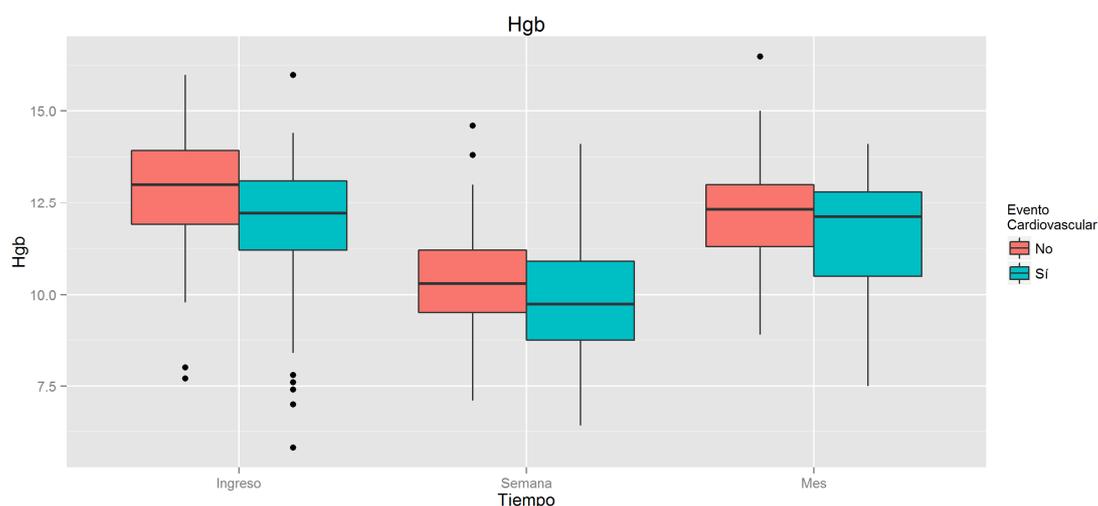


Figura 41. Evolución temporal de la hemoglobina en los dos grupos presentada en diagramas de caja



HEMATOCRITO

En el grupo de pacientes sin evento cardiovascular el valor medio del hematocrito al ingreso fue 37,71% (mediana=38,1, DT=4,26), valor significativamente superior al valor medio del hematocrito en el grupo de pacientes con evento cardiovascular que fue 34,9 % (mediana=36,3, DT=5,902). *Se observa que la diferencia es estadísticamente significativa entre ambos grupos (p-valor=0,0015).*

A la semana no hay diferencia significativa en el valor medio del hematocrito entre ambos grupos (p-valor=0,06) y sí al mes, pero discretamente (p-valor=0,047).

La evolución temporal del hematocrito en ambos grupos se presenta en los siguientes gráficos.

Figura 42. Evolución temporal del hematocrito (media y desviación típica) en los dos grupos

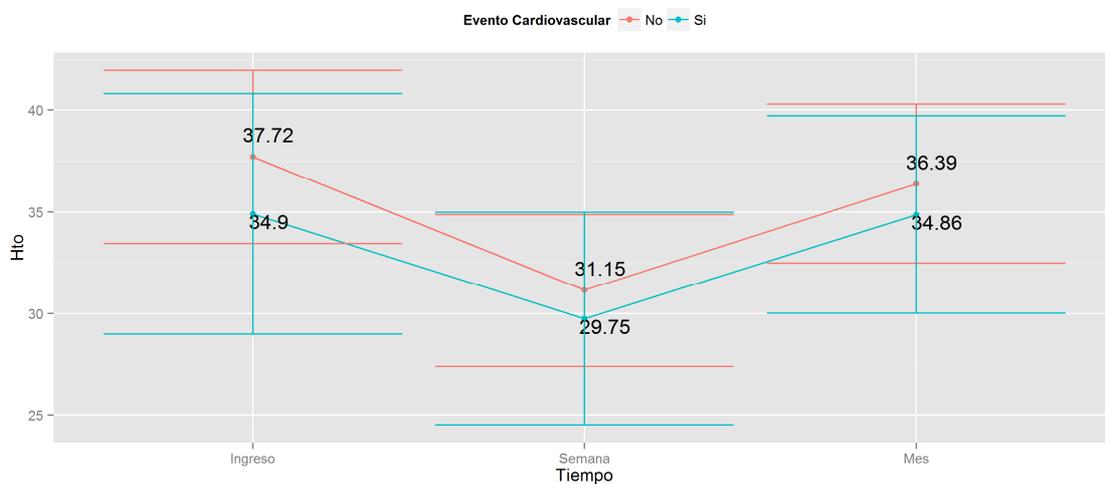
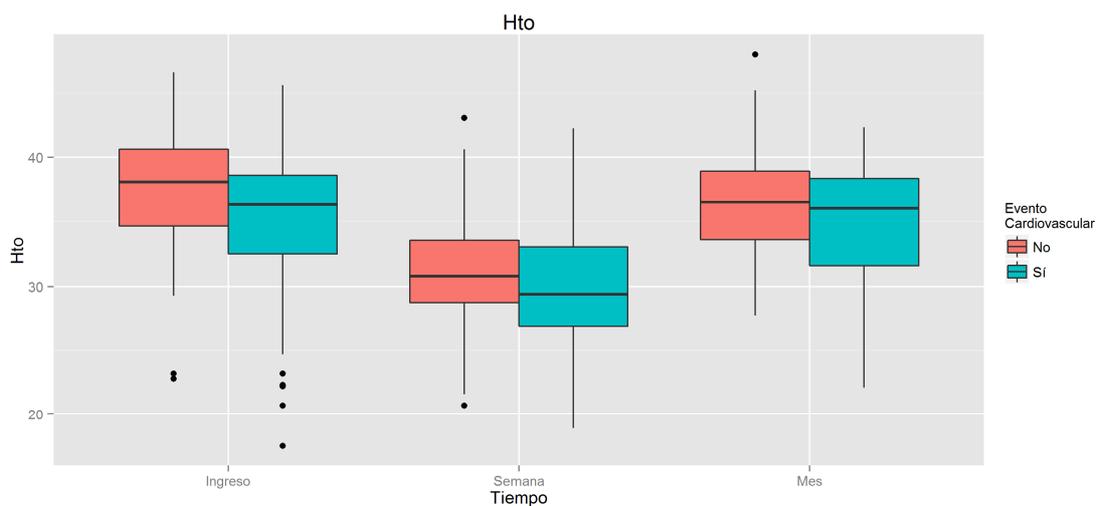


Figura 43. Evolución temporal del hematocrito en los dos grupos presentada en diagramas de caja



VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO

En el grupo de pacientes sin evento cardiovascular el valor medio del volumen corpuscular medio al ingreso fue 92,30 fL (mediana=92,75, DT=6,45), valor significativamente superior al valor medio del volumen corpuscular medio en el grupo de pacientes con evento cardiovascular que fue 88,67 fL (mediana=91,1, DT=12,37). *Se observa que la diferencia es estadísticamente significativa entre ambos grupos (p-valor=0,04).*

A la semana y al mes no hay diferencias significativas en el valor medio del volumen corpuscular medio entre ambos grupos (p-valor=0,15 y p-valor=0,96 respectivamente).

La evolución temporal del volumen corpuscular medio en ambos grupos se presenta en los siguientes gráficos.

Figura 44. Evolución temporal del volumen corpuscular medio (media y desviación típica) en los dos grupos

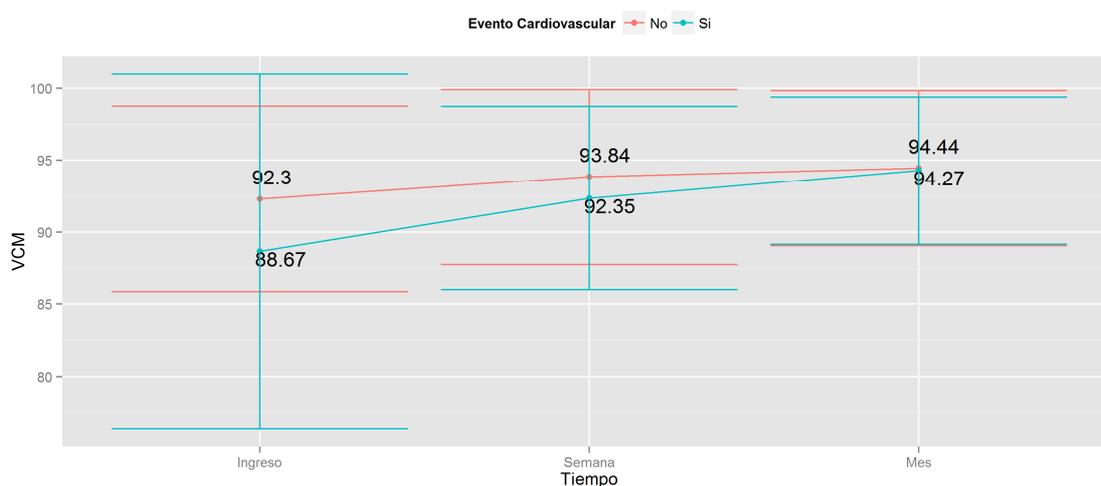
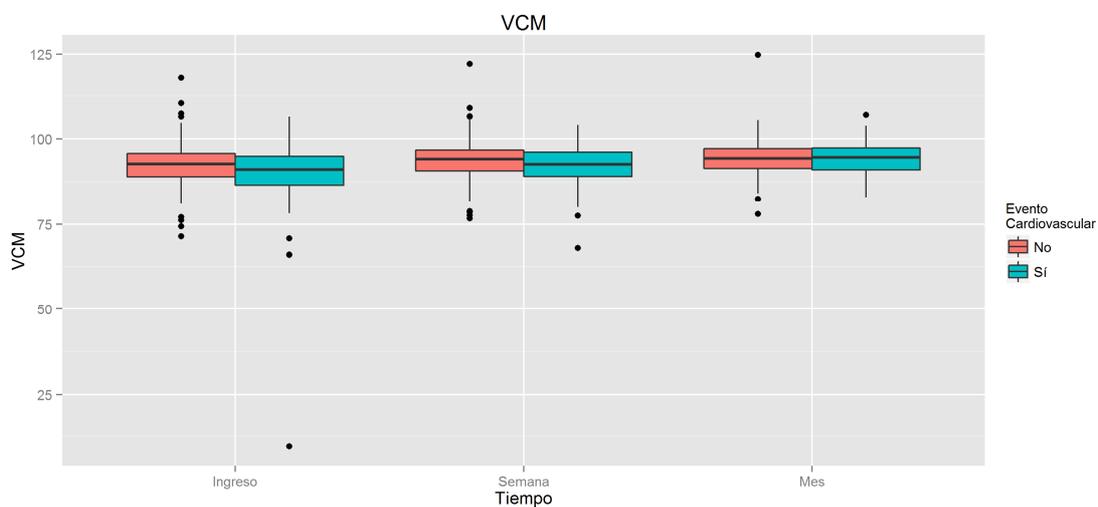


Figura 45. Evolución temporal del volumen corpuscular medio en los dos grupos presentada en diagramas de caja



IV.3.9 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PARÁMETROS DEL METABOLISMO DEL HIERRO EN RELACIÓN CON EL DESARROLLO O NO DE EVENTO CARDIOVASCULAR.

En este apartado se estratifica el total de la población estudiada en dos grupos en función de si han presentado o no eventos cardiovasculares y se analiza si existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los distintos parámetros del metabolismo del hierro determinados al ingreso, a la semana y al mes.

Tabla 15. Comparación de los parámetros del metabolismo del hierro al ingreso entre los dos grupos

AL INGRESO	Evento cardiovascular		p-valor
	No	Sí	
Hierro en suero	70.13+53.72 (54)	58+65.98 (44.5)	0.0069
Ferritina en suero	281.91+253.83 (201.15)	258.12+340.99 (208.35)	0.1618
Transferrina en suero	167.65+41.86 (167.75)	161.2+37.16 (157.5)	0.3557
Saturación de la Transferrina	26.05+20.83 (19.47)	23.29+30.25 (16.8)	0.0125

Tabla 16. Comparación de los parámetros del metabolismo del hierro a la semana entre los dos grupos

A LA SEMANA	Evento cardiovascular		p-valor
	No	Sí	
Hierro en suero	73.09+46.28 (60.5)	64.79+41.31 (54.5)	0.2517
Ferritina en suero	484.15+254.38 (413.6)	527.05+479.87 (412.6)	0.5276
Transferrina en suero	179.06+37.96 (176.8)	169.04+45.11 (175.35)	0.2566
Saturación de la Transferrina	26.86+16.83 (21.88)	26.13+19.67 (20.5)	0.2576

Tabla 17. Comparación de los parámetros del metabolismo del hierro al mes entre los dos grupos

AL MES	Evento cardiovascular		p-valor
	No	Sí	
Hierro en suero	60.16+24.3 (58)	61.46+26.29 (60)	0.5844
Ferritina en suero	302.94+212.65 (266.25)	289.13+225.7 (239.35)	0.6122
Transferrina en suero	187.18+35.87 (188.35)	183.97+32.19 (185.6)	0.5021
Saturación de la Transferrina	22.46+15.74 (19.8)	22.06+11.01 (20.35)	0.6405

HIERRO EN SUERO

En el grupo de pacientes sin evento cardiovascular el valor medio del hierro en suero (o sideremia) al ingreso fue 70,12 $\mu\text{g/dL}$ (mediana=54, DT=53,71), valor significativamente superior al valor medio de la sideremia en el grupo de pacientes con evento cardiovascular que fue 58 $\mu\text{g/dL}$ (mediana=44,5, DT=65,98). *Se observa que la diferencia es estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p\text{-valor}=0,0068$).*

A la semana y al mes no se observa una diferencia significativa en el valor medio de la sideremia entre ambos grupos ($p\text{-valor}=0,25$ y $p\text{-valor}=0,58$ respectivamente).

La evolución temporal del hierro en suero en ambos grupos se presenta en los siguientes gráficos.

Figura 46. Evolución temporal del hierro (media y desviación típica) en los dos grupos

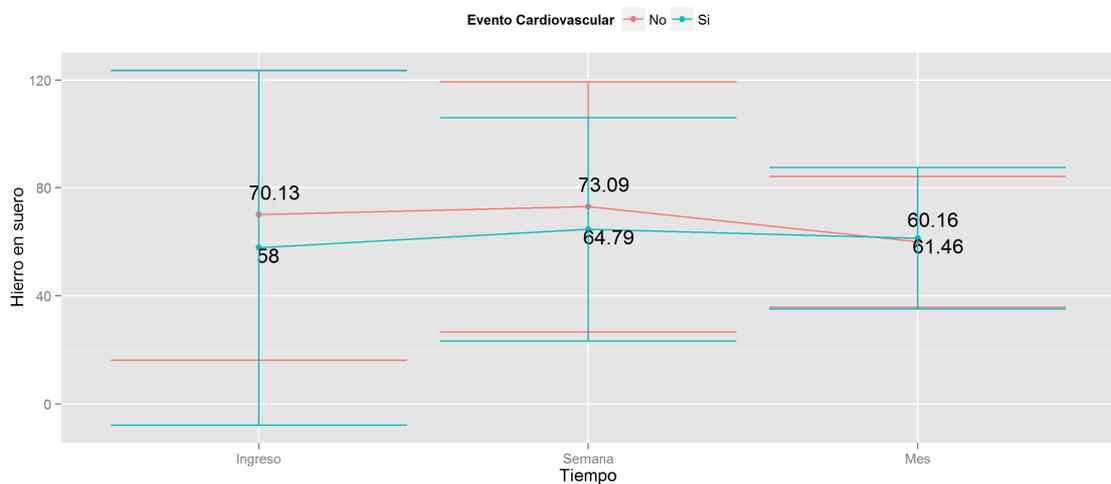
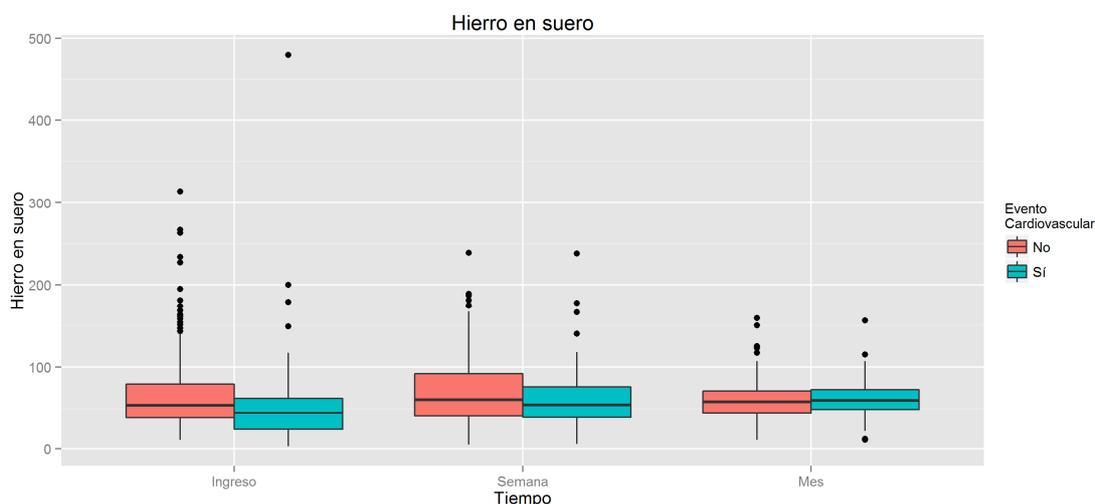


Figura 47. Evolución temporal del hierro en los dos grupos presentada en diagramas de caja



FERRITINA

En el grupo de pacientes sin evento cardiovascular el valor medio de la ferritina en suero al ingreso fue 281,91 ng/mL (mediana=201,15, DT=253,82), valor superior al valor medio de la ferritina en el grupo de pacientes con evento cardiovascular que fue 258,12 ng/mL (mediana=208,35, DT=340,99). *Se observa que la diferencia no es estadísticamente significativa entre ambos grupos (p-valor=0,16).*

A la semana y al mes tampoco se observa una diferencia significativa en el valor medio de la ferritina entre ambos grupos (p-valor=0,53 y p-valor=0,61 respectivamente).

La evolución temporal de la ferritina en ambos grupos se presenta en los siguientes gráficos.

Figura 48. Evolución temporal de la ferritina (media y desviación típica) en los dos grupos

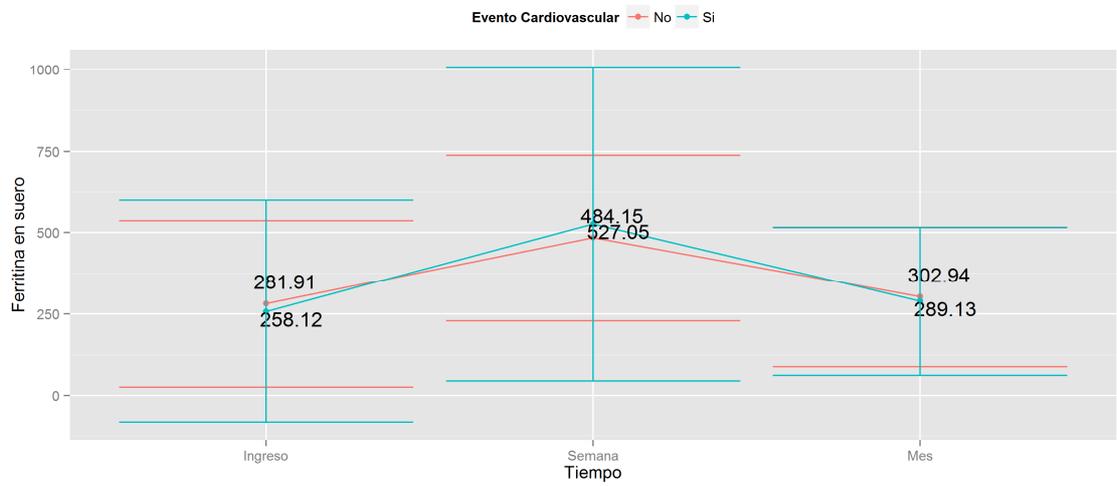
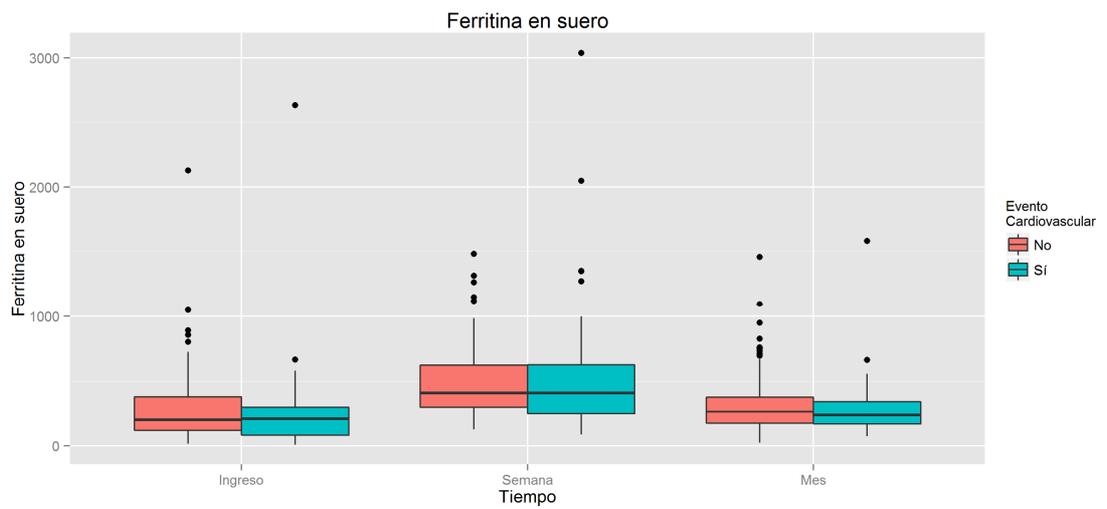


Figura 49. Evolución temporal de la ferritina en los dos grupos presentada en diagramas de caja



TRANSFERRINA

En el grupo de pacientes sin evento cardiovascular el valor medio de la transferrina al ingreso fue 167,65 mg/dL (mediana=167.75, DT=41.86), valor superior al valor medio de la transferrina en el grupo de pacientes con evento cardiovascular que fue 161,20 mg/dL (mediana=157,50, DT=37,16). *Se observa que la diferencia no es estadísticamente significativa entre ambos grupos (p-valor=0.36).*

A la semana y al mes tampoco se observa una diferencia significativa en el valor medio de la transferrina entre ambos grupos (p-valor=0,26 y p-valor=0,50 respectivamente).

La evolución temporal de la transferrina en ambos grupos se presenta en los siguientes gráficos.

Figura 50. Evolución temporal de la transferrina (media y desviación típica) en los dos grupos

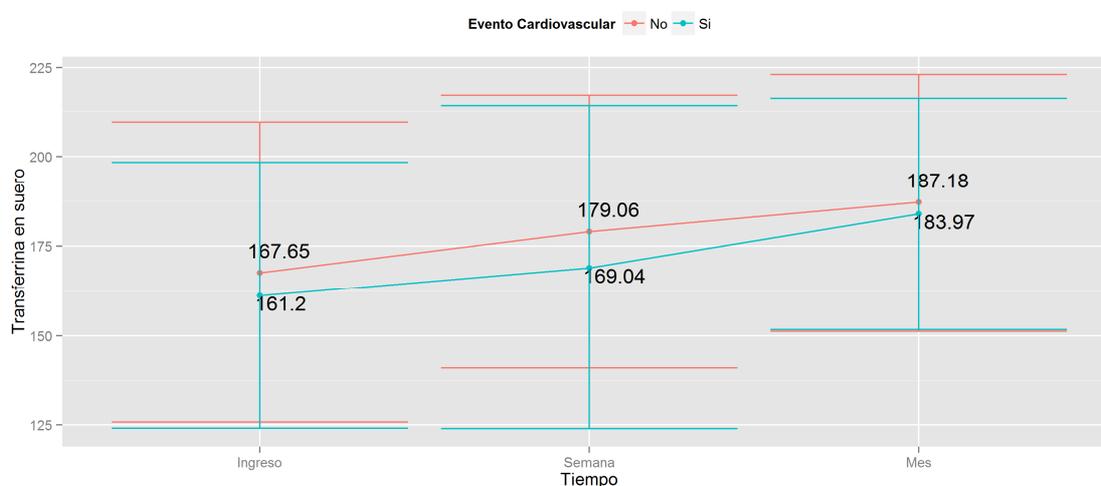
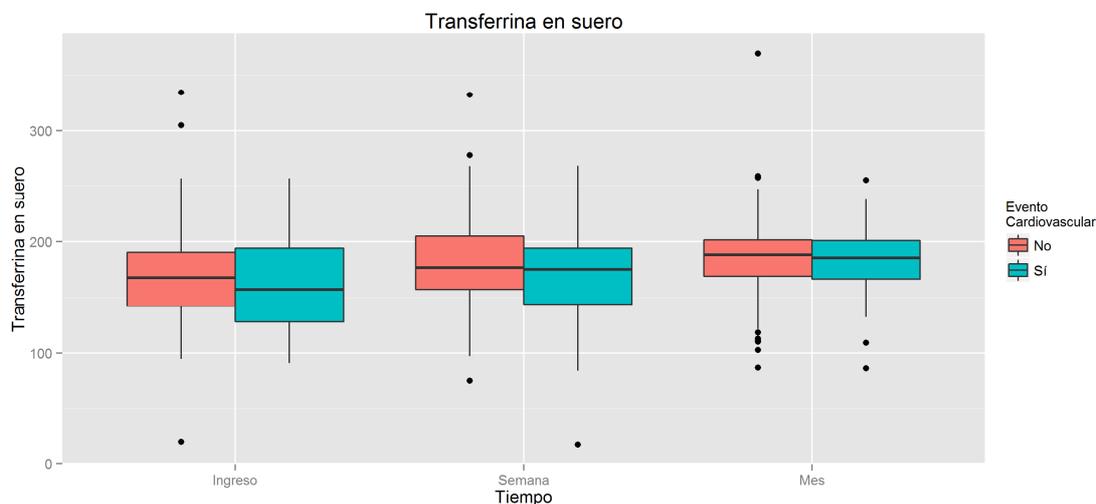


Figura 51. Evolución temporal de la ferritina en los dos grupos presentada en diagramas de caja



SATURACIÓN DE LA TRANSFERRINA

En el grupo de pacientes sin evento cardiovascular el valor medio de la saturación de transferrina al ingreso fue 26,04 % (mediana=19,47, DT=20,82), valor significativamente superior al valor medio de la saturación de transferrina en el grupo de pacientes con evento cardiovascular que fue 23,28 % (mediana=16,80, DT=30,25). *Se observa que la diferencia es estadísticamente significativa entre ambos grupos (p-valor=0,01).*

Sin embargo, a la semana y al mes no se observa una diferencia significativa en el valor medio de la saturación de la transferrina entre ambos grupos (p-valor=0,26 y p-valor=0,64 respectivamente).

La evolución temporal de la saturación de la transferrina en ambos grupos se presenta en los siguientes gráficos.

Figura 52. Evolución temporal de la saturación de transferrina (media y desviación típica) en los dos grupos

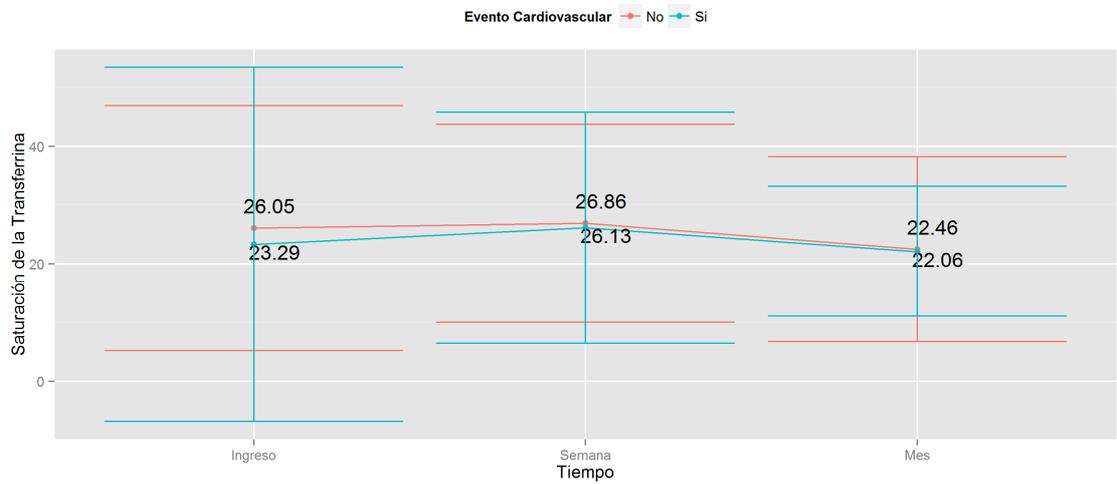
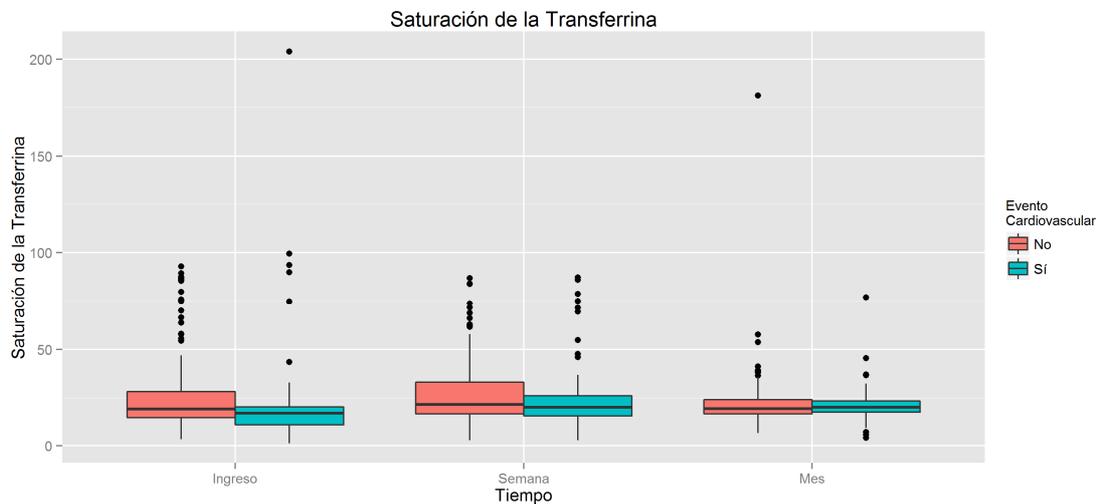


Figura 53. Evolución temporal de la saturación de transferrina en los dos grupos presentada en diagramas de caja



IV.3.10 RELACIÓN ENTRE CREATININA (COMO PARÁMETRO DE FUNCIÓN RENAL) Y EVENTO CARDIOVASCULAR

En el grupo de pacientes sin evento cardiovascular el valor medio de la creatinina al ingreso fue 0,865 mg/dL (mediana=0,8, DT=0,32), valor significativamente inferior al valor medio de la creatinina en el grupo de pacientes con evento cardiovascular que fue 1,323 mg/dL (mediana=1,02, DT=1,037 mg/dL). *Se observa que la diferencia es estadísticamente significativa entre ambos grupos (p-valor < 0,0001).*

A la semana se sigue observando una diferencia estadísticamente significativa en el valor medio de la creatinina entre ambos grupos (p-valor < 0,0001).

La evolución temporal de la creatinina en ambos grupos se presenta en los siguientes gráficos.

Figura 54. Evolución temporal de la creatinina (media y desviación típica) en los dos grupos

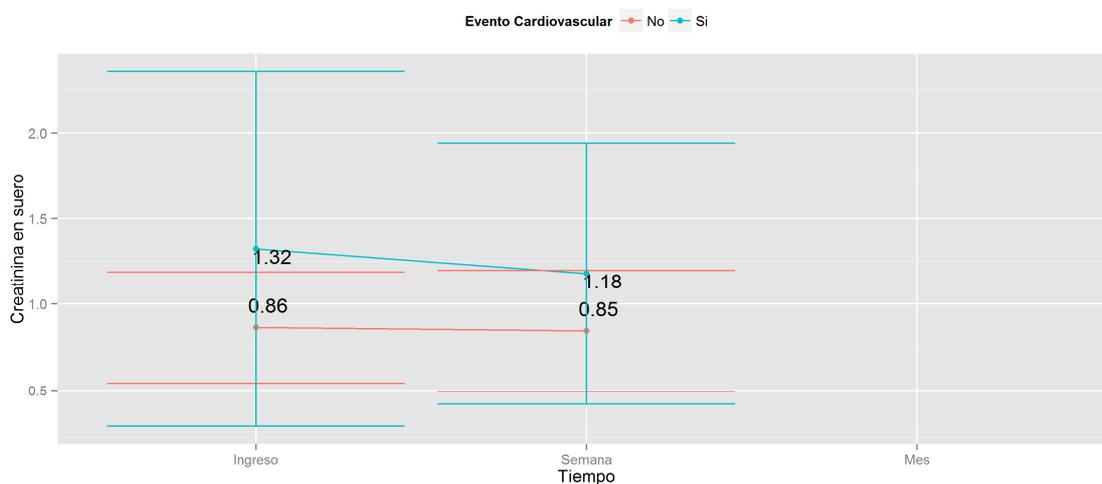
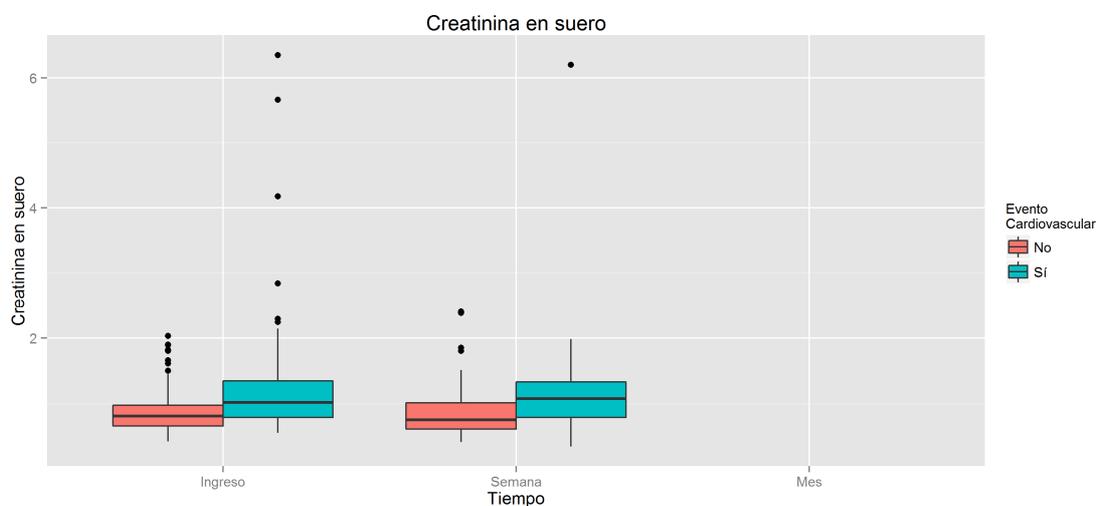


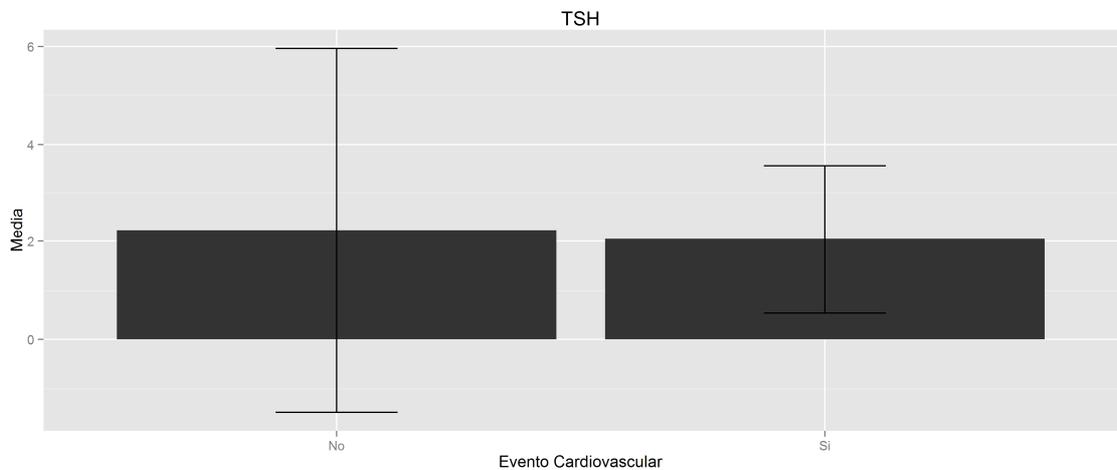
Figura 55. Evolución temporal de la creatinina en los dos grupos presentada en diagramas de caja



IV.3.11 RELACIÓN ENTRE HORMONAS TIROIDEAS Y EVENTO CARDIOVASCULAR

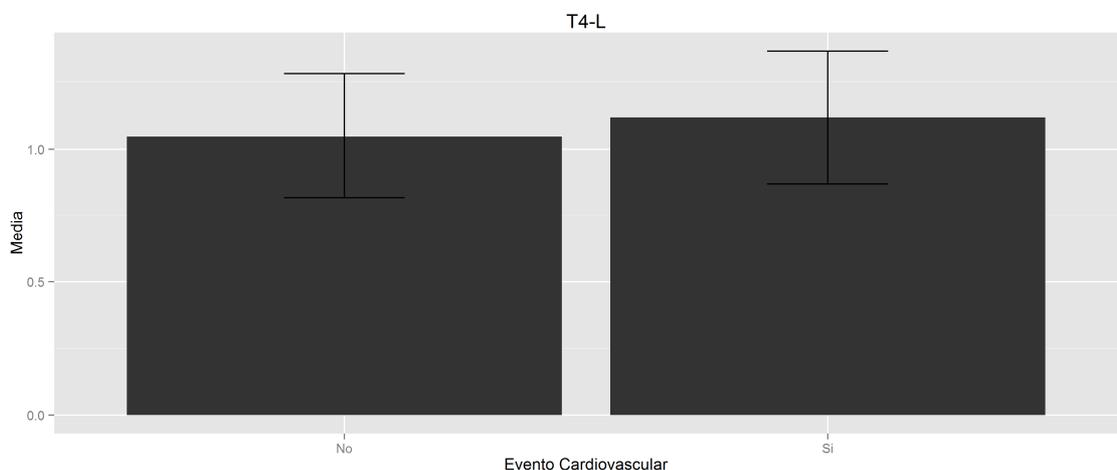
En el grupo de pacientes sin evento cardiovascular el valor medio de la **TSH** al ingreso fue 2,236 $\mu\text{UI/mL}$ (mediana=1,65, DT 3,729), valor superior al valor medio de la TSH en el grupo de pacientes con evento cardiovascular que fue 2,180 $\mu\text{UI/mL}$ (mediana=1,71, DT 1,503). *Se observa que la diferencia no es estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p\text{-valor}=0,8$).*

Figura 56. Media y Desviación Típica de la TSH en los dos grupos establecidos en función del desarrollo o no de evento cardiovascular



En cuanto a la **T4 libre**, en el grupo de pacientes sin evento cardiovascular el valor medio de la T4 libre fue 1,047 ng/dL (mediana=0.990, DT 0,232 ng/mL), valor inferior al valor medio de la T4 libre en el grupo de pacientes con evento cardiovascular que fue 1,117 ng/dL (mediana=1.130, DT= 0.250 ng/mL). *Se observa que la diferencia no es estadísticamente significativa (p-valor = 0.10).*

Figura 57. Media y Desviación Típica de la T4-L en los dos grupos establecidos en función del desarrollo o no de evento cardiovascular



Si en vez de considerar el valor cuantitativo absoluto de la TSH y la T4 libre, lo codificamos en no patológico o patológico en función de si se sitúa o no dentro del rango establecido como normal en nuestro estudio (TSH: 0.34-5.6 μ UI/mL; T4 L: 0.58-1.64 ng/dL), tampoco encontramos una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 18. Presencia de evento cardiovascular al clasificar el valor de TSH y T4-L en patológico y no patológico

Evento Cardiovascular	No N° 144	Sí N° 65	Total N° 209	p- valor	RR	IC
Hormona estimulante del tiroides (TSH)						
No Patológico	120 (69.4%)	53 (30.6%)	173 (88.7%)	0.6053	1	
Patológico	17 (77.3%)	5 (22.7%)	22 (11.3%)		0.7419	0.3325-1.6551
T4 Libre (Tiroxina) en suero						
No Patológico	134 (70.2%)	57 (29.8%)	191 (97.9%)	1	1	
Patológico	3 (75.0%)	1 (25.0%)	4 (2.1%)		0.8377	0.1513-4.6375

RR: riesgo relativo, IC: intervalo de confianza

Figura 58. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos establecidos en función del valor patológico o no de la TSH

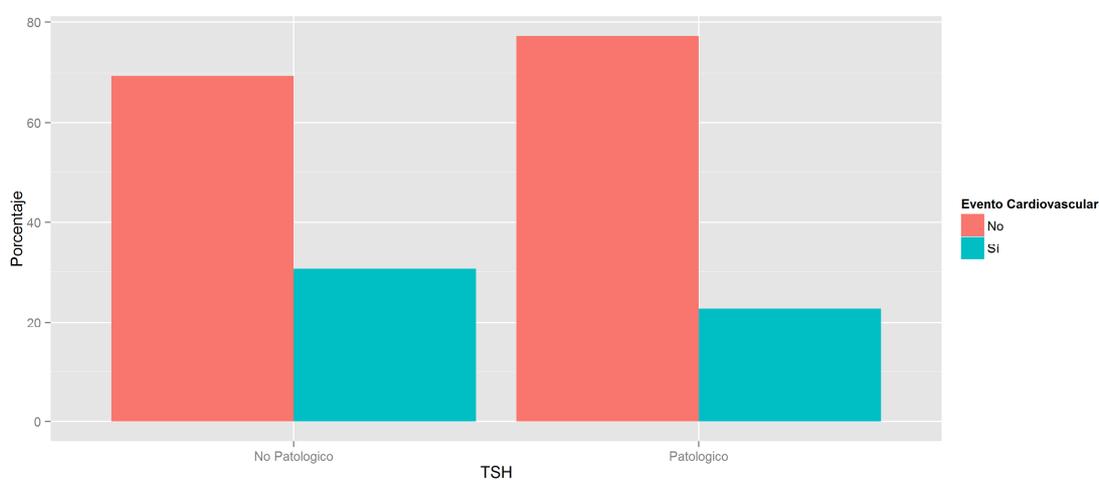
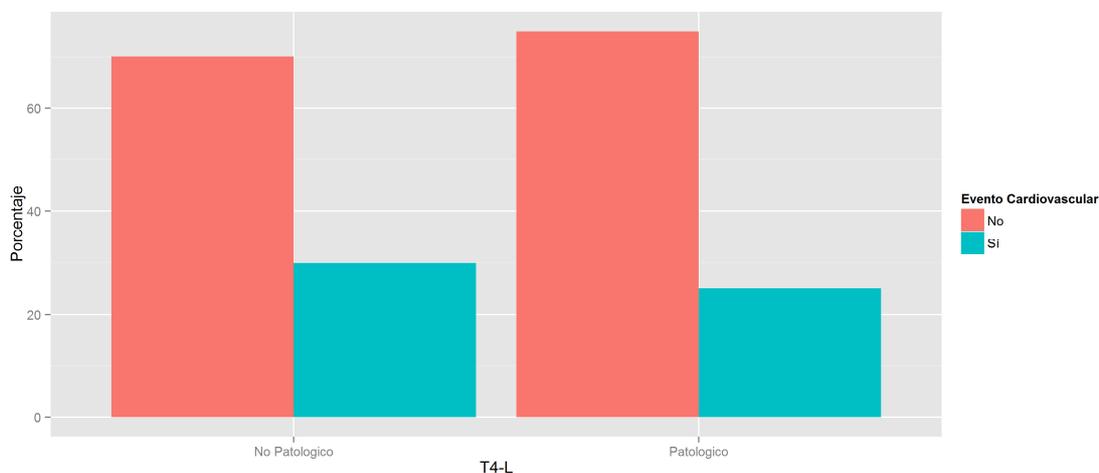


Figura 59. Presencia de evento cardiovascular en los dos grupos establecidos en función del valor patológico o no de la T4-L



IV.3.12 ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS EN FUNCIÓN DE LA APARICIÓN O NO DE EVENTO CARDIOVASCULAR

En este apartado se estudia la evolución temporal de las diferentes variables analíticas clasificando a los pacientes en dos grupos según hayan presentado o no evento cardiovascular a lo largo del primer mes tras el ingreso por fractura de cadera.

GRUPO CON EVENTO CARDIOVASCULAR

El valor medio de la **hemoglobina** al ingreso fue de 11,78 gr/dL (mediana 12,2, DT=2,02), disminuyendo a la semana a un valor medio de 9,9 gr/dL (mediana 9,75, DT=1,72), y aumentando a los 30 días hasta 11,6 gr/dL (mediana 12,1, DT=1,6). La diferencia entre las tres medias es significativa (Test de Friedman, p-valor < 0.0001). Al aplicar los test *post-hoc* se observa que hay diferencias significativas entre los valores

centrales de la hemoglobina al ingreso y la semana, y también entre la semana y el mes, pero no hay diferencias significativas entre el ingreso y el mes ($p=0.54374$).

El valor medio del *hematocrito* en el ingreso fue del 34,9% (mediana=36,3, DT=5,9), disminuyendo a la semana a un valor medio de 29,7% (mediana=29,4, DT=5,24) y aumentando a los 30 días hasta 34,9% (mediana=34,86, DT=4,85). La diferencia entre las tres medias es significativa (Test de Friedman, p -valor < 0.0001). Al aplicar los test *post-hoc* se observa que hay diferencias significativas entre los valores medios del hematocrito al ingreso y la semana, y también entre la semana y el mes, pero no hay diferencias significativas entre el ingreso y el mes ($p=0.2952$).

El valor medio del *volumen corpuscular medio* inicial fue de 88,67 fL (mediana=91,1, DT=12,38). A la semana aumenta hasta 92,3 fL (mediana=92,65, DT=6,38) y al mes vuelve a aumentar hasta 94,27 fL (mediana=94,6, DT=5,11). La diferencia entre las tres medias es significativa (Test de Friedman, p -valor < 0.0001).

La *creatinina* en suero no presenta diferencias significativas entre las dos medidas realizadas al ingreso y a la semana.

El *pro-BNP* muestra diferencias significativas entre las mediciones (Test de Friedman, p -valor 0.0004). Partimos de un valor inicial medio de 3233,3 pg/mL (mediana=1646, DT=5471), a la semana aumenta de manera significativa hasta 4292,9 pg/mL (mediana=2078, DT=5471) y al mes disminuye a 3283,1 pg/mL (mediana=1028,5, DT=8427,23). Estos resultados se tienen que interpretar con cautela ya que existe un amplio rango en las mediciones del pro-BNP.

El valor medio del *hierro en suero* al ingreso fue de 58 $\mu\text{g/dL}$ (mediana=44,5, DT=65,98). A la semana aumenta hasta un valor medio de 64,79 $\mu\text{g/dL}$ (mediana=54,5, DT=41,31), y al mes disminuye ligeramente hasta un valor medio de 61,5 $\mu\text{g/dL}$ (mediana=60, DT=26,29). Las medias del hierro en suero se ven afectadas por la variabilidad de la muestra, ya que podemos ver que las medianas tienen un comportamiento diferente, de hecho al inicio el 50% de los pacientes tienen un valor inferior a 44,5 $\mu\text{g/dL}$, a la semana el 50% de los pacientes tienen un valor inferior a 54,5 $\mu\text{g/dL}$ y al mes la mitad de la muestra tienen un valor inferior a 60 $\mu\text{g/dL}$.

El valor medio de la *ferritina* en suero al ingreso fue de 258,1 ng/dL (mediana=208,35, DT=340,99), a la semana duplica el nivel medio hasta alcanzar los

527 ng/dL (mediana=412,6, DT=479,87) y al mes desciende de manera significativa hasta 289,1 ng/dL (mediana=239,35, DT=225,7).

El valor medio de la *transferrina en suero* no muestra diferencias significativas entre los pacientes con evento cardiovascular a lo largo de los tres puntos de medición (Test de Friedman, p-valor 0.12)

La media de la *saturación de la transferrina* fue del 23,29% (mediana=16,8, DT=30,25). A la semana aumenta significativamente hasta alcanzar un valor del 26,13% (mediana=20.5, DT=19.67) y al mes desciende hasta el 22,1%, aunque la mediana no se ve alterada tomando un valor de 20,35% (Test de Friedman, p-valor 0.021).

En las siguientes tablas se expone la evolución del valor cuantitativo de los distintos parámetros anteriormente comentados y se compara la media entre los distintos momentos de medición.

Tabla 19. Evolución temporal de los parámetros en el grupo con evento cardiovascular

	Ingreso	Semana	Mes	p-valor
Hgb	11.78+2.02 (12.2)	9.92+1.72 (9.75)	11.6+1.6 (12.1)	<0.0001
Hto	34.9+5.9 (36.3)	29.75+5.24 (29.4)	34.86+4.85 (36)	<0.0001
VCM	88.67+12.38 (91.1)	92.35+6.38 (92.65)	94.27+5.11 (94.6)	<0.0001
Creatinina en suero	1.32+1.04 (1.02)	1.18+0.76 (1.08)		0.84652
pro-BNP	3233.26+5471.72 (1646)	4292.94+6474.22 (2078)	3283.07+8427.23 (1028.5)	0.00044
Hierro en suero	58+65.98 (44.5)	64.79+41.31 (54.5)	61.46+26.29 (60)	0.0094
Ferritina en suero	258.12+340.99 (208.35)	527.05+479.87 (412.6)	289.13+225.7 (239.35)	<0.0001
Transferrina en suero	161.2+37.16 (157.5)	169.04+45.11 (175.35)	183.97+32.19 (185.6)	0.12
Saturación de la Transferrina	23.29+30.25 (16.8)	26.13+19.67 (20.5)	22.06+11.01 (20.35)	0.021

Tabla 20. Comparación de los parámetros entre los distintos momentos de medición en el grupo con evento cardiovascular

	Ingreso-Semana	Ingreso-Mes	Semana-Mes
Hgb	0.0000	0.54374	0.000
Hto	0.0000	0.29522	0.000
VCM	0.0000	0.00000	0.026
Creatinina en suero	0.9832*	No calculable	No calculable
pro-BNP	0.0586	0.93441	0.130
Hierro en suero	0.0021	0.00001	0.411
Ferritina en suero	0.0000	0.00607	0.030
Transferrina en suero	0.2746	0.00033	0.053
Saturación de la Transferrina	0.0139	0.00005	0.295

*Test Wilcoxon para muestras pareadas

GRUPO SIN EVENTO CARDIOVASCULAR

La **hemoglobina** media al ingreso fue de 12,8 gr/dL (mediana=13, DT=1,53) , que disminuye hasta 10,4 gr/dL (mediana=10,3, DT=1,23) a la semana, volviendo a aumentar al mes a 12,2 gr/dL (mediana=12,3, DT=1,31). Se observa que hay diferencias significativas entre los tiempos de medición.

El valor medio del **hematocrito** al ingreso fue del 37,7% (mediana=38,1, DT=4,26) que disminuye a la semana hasta 31,1% (mediana=30,8, DT=3,72) y vuelve a aumentar al mes hasta un valor de 36,4% (mediana=36,5, DT=3,9).

El valor medio del **volumen corpuscular medio** al ingreso fue 92,3 fL (mediana=92,75, DT=6,46). Aumenta de manera significativa a la semana hasta 93,8 fL (mediana=94,15, DT=6,08) y vuelve a aumentar ligeramente, aunque de manera no significativa al mes, llegando hasta 94,4 fL (mediana=94,3, DT=5,39).

El valor medio de la **creatinina** al ingreso fue 0,86 (mediana=0,8, DT=0,32) y a la semana 0,85 (mediana=0,74, DT=0,35), siendo esta diferencia significativa.

El valor medio del **pro-BNP** al ingreso fue 587,34 pg/mL (Mediana=390,25, DT=608,98), aumentado a la semana a 743,9 pg/mL (mediana=486,9, DT=1145,12) y

descendiendo al mes a 537 pg/mL (mediana=303,5, DT=720,19). Tras observar el comportamiento de las medianas, se puede decir que sí hay un cambio significativo entre las mediciones efectuadas al ingreso y a la semana, y posteriormente hay un descenso significativo hasta llegar a los niveles iniciales.

En el valor medio del **hierro en suero** no aparecen diferencias significativas entre las tres mediciones (Test de Friedman, p-valor 0.18), siendo estas 70,1 µg/dL (mediana=54, DT=53,72) al ingreso, 73.1 µg/dL (mediana=60,5, DT=46,28) a la semana y 60.2 µg/dL (mediana=58, DT=24,3) al mes.

La **ferritina en suero** al ingreso tomó un valor medio de 281,9 ng/mL (mediana=201,15, DT=253,83), aumentando a 484,2 ng/mL (mediana=484,15, DT=254,38) a la semana y descendiendo a un nivel medio de 302,9 ng/mL (mediana=266,25, DT=212,65) al mes. Podemos decir que hay diferencias significativas en los valores medios de la ferritina entre los tres momentos de medición.

El valor medio de la **transferrina en suero** al ingresar fue 167,7 mg/dL (mediana=167,75, DT=41,86), aumentando significativamente hasta 179,06 mg/dL (mediana=176,8, DT=37,96) a la semana y volviendo a aumentar, también de manera significativa, al mes hasta 187,18 mg/dL (mediana=188,35, DT=35,87). El cambio entre la medición al ingreso y al mes también fue estadísticamente significativo.

El valor medio de la **saturación de la transferrina** no presentó alteraciones significativas a lo largo de las tres mediciones, siendo 26% al ingreso (mediana=19,47, DT=20,83), 29,9% a la semana (mediana=21,88, DT=16,83) y 22,5% (mediana=19,8, DT=15,74) al mes.

En las siguientes tablas se expone la evolución del valor cuantitativo de los distintos parámetros anteriormente comentados y se compara la media entre los distintos momentos de medición:

Tabla 21. Evolución temporal de los parámetros en el grupo sin evento cardiovascular

	Ingreso	Semana	Mes	p-valor
Hgb	12.82+1.53 (13)	10.4+1.23 (10.3)	12.22+1.31 (12.3)	<0.0001
Hto	37.72+4.26 (38.1)	31.15+3.72 (30.8)	36.39+3.9 (36.5)	<0.0001
VCM	92.3+6.46 (92.75)	93.84+6.08 (94.15)	94.44+5.39 (94.3)	<0.0001
Creatinina en suero	0.86+0.32 (0.8)	0.85+0.35 (0.74)		0.002772
pro-BNP	587.34+608.98 (390.25)	743.92+1145.12 (486.9)	536.96+720.19 (303.5)	<0.0001
Hierro en suero	70.13+53.72 (54)	73.09+46.28 (60.5)	60.16+24.3 (58)	0.18
Ferritina en suero	281.91+253.83 (201.15)	484.15+254.38 (413.6)	302.94+212.65 (266.25)	<0.0001
Transferrina en suero	167.65+41.86 (167.75)	179.06+37.96 (176.8)	187.18+35.87 (188.35)	<0.0001
Saturación de la Transferrina	26.05+20.83 (19.47)	26.86+16.83 (21.88)	22.46+15.74 (19.8)	0.07

Tabla 22. Comparación de los parámetros entre los distintos momentos de medición en el grupo sin evento cardiovascular

	Ingreso-Semana	Ingreso-Mes	Semana-Mes
Hgb	0.000	0.033	0.000
Hto	0.000	0.152	0.000
VCM	0.000	0.000	0.111
Creatinina en suero	0.003*		
pro-BNP	0.000	0.706	0.000
Hierro en suero	0.181	0.706	0.594
Ferritina en suero	0.000	0.048	0.000
Transferrina en suero	0.009	0.000	0.042
Saturación de la Transferrina	0.056	0.334	0.650

*Test Wilcoxon para muestras pareadas

IV.3.13 ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA PREDECIR RIESGO DE EVENTO CARDIOVASCULAR

A continuación llevamos a cabo un análisis multivariante mediante la técnica de regresión logística, con el fin de conocer si existe una relación estadística entre la aparición de evento cardiovascular como variable dependiente dicotómica y un subconjunto de covariables y factores independientes relevantes. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable resultado (aparición de evento cardiovascular) se midió en términos de Odds ratio (OR).

Para la variable **sexo** se obtuvo una OR de 2,022 en la categoría de varones. Esto quiere decir que *los varones tienen el doble de riesgo de presentar un evento cardiovascular frente a las mujeres.*

Para la variable **edad** se obtuvo una OR de 1,065. Esto quiere decir que *por cada año que aumenta la edad del paciente, el riesgo de presentar un evento cardiovascular queda multiplicado por 1,065.*

Para la variable **hemoglobina** se obtuvo una OR de 0,702. Este dato se interpreta de manera de que por cada unidad que aumenta la hemoglobina, el riesgo de tener un evento cardiovascular queda multiplicado por 0,702, es decir disminuye el riesgo. Dicho de otra forma, *por cada unidad que disminuye la hemoglobina el riesgo de tener un evento cardiovascular queda multiplicado por 1,42 (1/0.702).* Otra manera de interpretarlo sería que por cada 0,1 unidades que aumenta el nivel de hemoglobina el riesgo de tener un evento cardiovascular queda multiplicado por 0,96 ($\exp(-0.353*0.1)$), o lo que es lo mismo, por cada 0,1 unidades que disminuye el nivel de hemoglobina, el riesgo de tener un evento cardiovascular queda multiplicado por 1,035 (1/0.96).

Para la variable **hipertensión arterial** se obtuvo una OR de 2,463, lo que significa que *un paciente con HTA presentan más del doble de riesgo de desarrollar un evento cardiovascular respecto a un paciente sin HTA.*

Al analizar la variable **troponina I** se obtiene una OR de 11,104. Ello significa que *por cada unidad que aumenta el nivel de troponina el riesgo de tener un evento*

cardiovascular queda multiplicado por dicho valor. También podríamos decir que, al aumentar en 0,1 unidades el nivel de troponina, el riesgo de tener un evento cardiovascular queda multiplicado por 1,27 ($\exp(0.1 \cdot 2.407)$).

El test de razón de verosimilitudes y el test de Wald de bondad del ajuste nos indican que se trata de un modelo significativo (p -valor <0.001 en ambos casos). Al aparecer variables continuas, utilizamos también el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. En este caso el test nos indica que tenemos un ajuste global correcto cuando no es significativo ($p>0.05$), como es el caso obteniendo un p -valor de 0.291. El coeficiente R^2 Nagelkerke es de 0.221.

Tabla 23. Variables que predicen riesgo de aparición de evento cardiovascular tras aplicar análisis multivariante mediante técnica de regresión logística

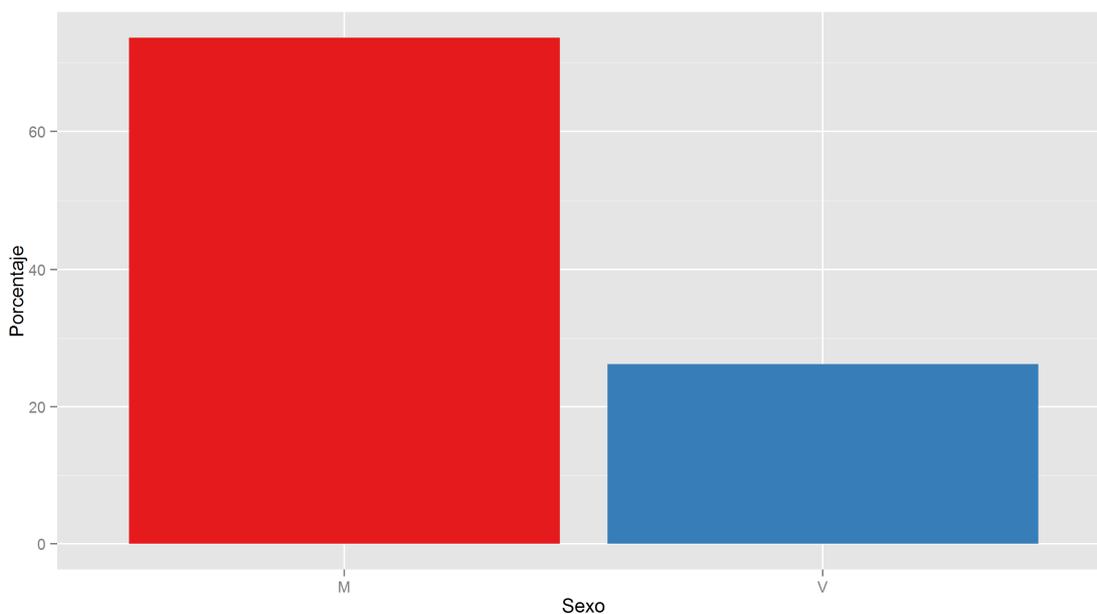
	β	SE β	Wald's χ^2	p	e^β (OR)	2.5 %	97.5 %
Constante	-2.689	2.319	-1.159	0.246			
Sexo(0=M,1=V)	0.704	0.415	1.698	0.089*	2.022	0.892	4.577
Edad	0.063	0.024	2.625	0.009*	1.065	1.018	1.119
Hemoglobina	-0.353	0.099	-3.556	<0.001 *	0.702	0.573	0.848
Hipertensión arterial(0=No,1=Si)	0.901	0.371	2.429	0.015*	2.463	1.215	5.246
Troponina I	2.407	1.094	2.2	0.028*	11.104	1.421	134.963

IV.4 ESTUDIO DE LA MORTALIDAD EN LOS PRIMEROS TREINTA DÍAS TRAS EL INGRESO POR FRACTURA OSTEOPORÓTICA DE CADERA.

De los 209 pacientes incluidos en el estudio, 19 pacientes (9,09%) fallecieron en los primeros 30 días desde el ingreso.

De esos 19 sujetos, 14 (73,68%) eran mujeres y 5 (26,32%) varones.

Figura 60. Pacientes fallecidos distribuidos por sexo



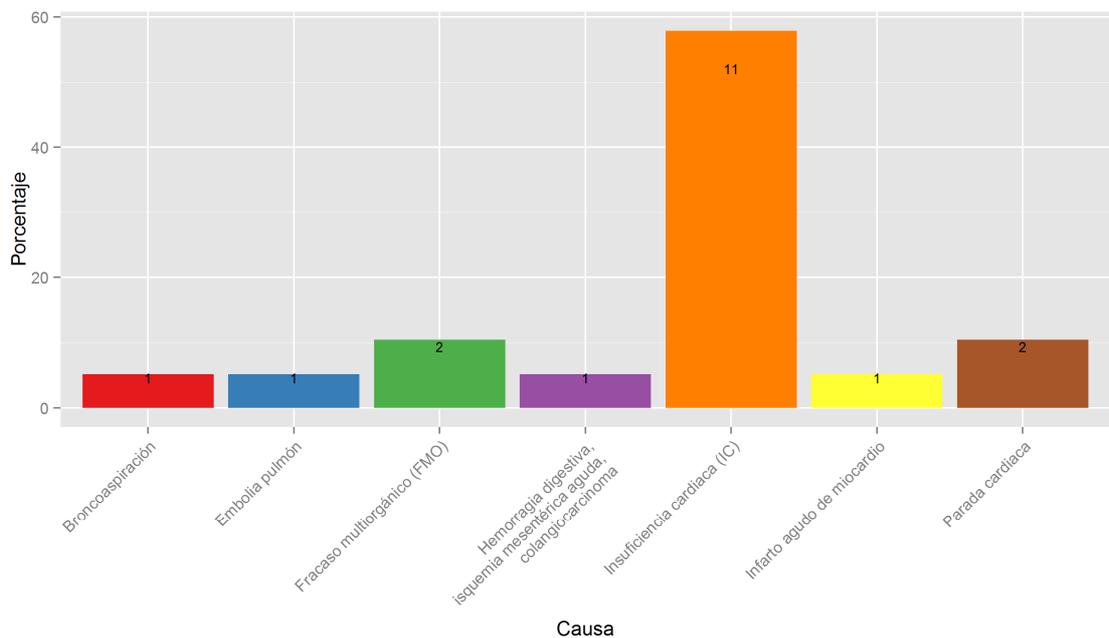
Las causas de la muerte fueron múltiples:

- La más frecuente fue la **insuficiencia cardiaca**, en 11 pacientes (57.89%).
- Las otras causas registradas de éxitus fueron:
 - Fracaso multiorgánico (2 pacientes, 10,53%).
 - Parada cardiaca (2 pacientes, 10,53%).
 - Broncoaspiración (1 paciente)

- Embolia de pulmón (1 paciente).
- Infarto agudo de miocardio (1 paciente).
- Hemorragia digestiva e isquemia mesentérica aguda en contexto de colangiocarcinoma (1 paciente).

Las distintas causas de muerte se reflejan en el siguiente gráfico.

Figura 61. Causas de muerte de los pacientes en los primeros 30 días desde el ingreso



La **edad** media de los sujetos que fallecieron fue 87,1 años (rango 80-97 años, mediana=87 años, DT=5 años).

En cuanto al **tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el fallecimiento**, la media fue de 13,6 días.

- El 25% de los sujetos fallecieron en menos de seis días después del ingreso.
- El 50% falleció en menos de 8 días.

V. DISCUSIÓN

La enfermedad cardiovascular constituye la primera causa de morbimortalidad así como una de las más relevantes causas de incapacidad en los países desarrollados. Simplemente en España se producen más de 125.000 muertes y más de 5 millones de estancias hospitalarias por enfermedad cardiovascular al año, convirtiendo a esta patología en la primera causa de muerte y hospitalización en la población española¹⁷⁵, pese a que la mayor parte de los factores de riesgo son conocidos y modificables.

La enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular son las dos enfermedades cardiovasculares que producen un mayor número de muertes cardiovasculares, con un 60% de la mortalidad cardiovascular total: el 31% por enfermedad coronaria y el 29% por ictus. La tercera enfermedad cardiovascular importante como causa de muerte es la insuficiencia cardíaca, siendo responsable del 15% de la mortalidad cardiovascular total. No obstante, al ser la insuficiencia cardíaca la vía final común de muchas enfermedades cardíacas, la mortalidad registrada por insuficiencia cardíaca puede infraestimar el verdadero impacto demográfico de esta causa de fallecimiento¹⁷⁶.

Por otra parte, la osteoporosis es la enfermedad metabólica más frecuente en los países occidentales, cuya incidencia también experimentando un crecimiento exponencial. Ambas entidades comparten pues un gran impacto socio-sanitario a nivel mundial, movilizándolo por ello un amplio despliegue de medios diagnósticos y terapéuticos que implican a numerosos estamentos médicos y quirúrgicos, así como recursos sociales y económicos.

Tanto la enfermedad cardiovascular como la osteoporosis afectan mayoritariamente a un mismo sector de la población, que es precisamente la más anciana. Respecto a este término de población anciana, hay que matizar que hoy en día, gracias a las mejoras en materia de calidad de vida, ha ido aumentando el umbral de edad a partir del cual se define este sector de la población, que actualmente abarca desde los 65 -70 años hacia adelante. Este aspecto, unido al progresivo envejecimiento de la población general, sobre todo en los países occidentales, explica la notoria expansión demográfica de ambas patologías, que no podemos ni debemos obviar, y que nos obliga moralmente a reunir todas las herramientas posibles para intentar frenar y controlar el crecimiento de estas enfermedades.

Se piensa que existe un mecanismo fisiopatológico común en las dos entidades, que todavía no se ha llegado a esclarecer. Sin embargo, sí que se ha observado que comparten factores etiológicos, como la diabetes, dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo y deficiencia estrogénica. Y por otra parte, ambas enfermedades actualmente se focalizan más en las mujeres. Por ello, podemos decir que la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular van de la mano, bien por simple coexistencia o bien por una posible relación de causalidad que todavía no se ha aclarado.

La fractura de cadera es la manifestación clínica más importante de la osteoporosis, representando una de las principales causas de morbimortalidad en la población de edad avanzada con el enorme impacto socio-sanitario que ello implica. Por otro lado, dentro de la enfermedad cardiovascular, la insuficiencia cardiaca ocupa un lugar destacado por la creciente población que afecta. En tres relevantes estudios epidemiológicos publicados entre 2008 y 2010 ^{62, 63, 64}, se documentó una fuerte asociación entre la insuficiencia cardiaca y la fractura de cadera, considerando la insuficiencia cardiaca como factor de riesgo para sufrir una fractura de cadera. En un trabajo posterior de 2011, liderado por Gerber ⁶¹, no quedaba tan claro este papel “causal” a favor de la insuficiencia cardiaca, concluyendo que la fractura de cadera también podía favorecer la aparición de descompensación cardiaca. Estas observaciones redundan en la ya descrita relación entre enfermedad cardiovascular y osteoporosis.

En el marco de estas reflexiones, el objetivo principal del presente trabajo consiste en estudiar los eventos cardiovasculares acaecidos en los pacientes ingresados por fractura osteoporótica de cadera en nuestro entorno más cercano. En la literatura científica encontramos numerosos trabajos sobre fractura osteoporótica de cadera, en los cuales se menciona la enfermedad cardiovascular como una de las principales causas de mortalidad tras sufrir este tipo de fractura. Es más, en el estudio ESCORTE publicado en 2005 ⁵⁹, con un total de 6860 pacientes incluidos, la mayor causa de fallecimiento de los pacientes fue la enfermedad cardiovascular (casi el 27% del total de pacientes del estudio). En otro estudio reciente realizado en el Reino Unido, en el cual se reclutaron 4426 pacientes, la cardiopatía isquémica también resultó ser una de las principales causas de muerte (21% del total)¹⁷⁷. Lo mismo se observó en un trabajo anterior de 1992 en Los Países Bajos, en el que la insuficiencia cardiaca y el infarto de miocardio fueron los responsables de la mayoría de las muertes intrahospitalarias (35%

del total)¹⁷⁸. Sin embargo, en general, no se ahonda en las características de los pacientes que desarrollan patología cardiovascular aguda a raíz del ingreso por fractura de cadera. Por eso, se pretende con este estudio profundizar más en los eventos cardiovasculares, con el propósito de identificar posibles variables o marcadores de riesgo que ayuden a optimizar el tratamiento y control de los pacientes y así disminuir, si es posible, el impacto de la enfermedad cardiovascular aguda tras sufrir fractura de cadera.

Además de describir los eventos cardiovasculares, se ha querido averiguar si los biomarcadores cardíacos, pro-BNP y troponina I, son herramientas pronósticas útiles para identificar a aquellos pacientes con más riesgo de desarrollar patología cardíaca aguda tras ingresar por fractura osteoporótica de cadera. Varios son los trabajos que se han llevado a cabo en pacientes con fractura de cadera, validando por separado ambos biomarcadores cardíacos como predictores independientes de mortalidad y complicaciones cardiovasculares.

A continuación se pormenorizan los resultados arrojados por el presente estudio y se comparan con lo ya descrito previamente en la literatura científica.

V.1 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

En este apartado procedemos a comentar las diferentes variables analizadas en el conjunto global de la población estudiada.

V.1.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

La fractura de cadera afecta principalmente a las mujeres, debido a su mayor esperanza de vida y a la deprivación estrogénica que se produce tras la menopausia y que favorece la aparición más temprana de osteoporosis. En nuestro estudio, el 80% de

los pacientes incluidos en la muestra eran mujeres, lo que está en línea con lo descrito en la literatura científica^{179, 180, 181}.

La edad media de los pacientes estudiados se sitúa en torno a los 84 años (mediana 85 años), en consonancia con la tendencia señalada en estudios epidemiológicos previos y en otros trabajos llevados a cabo en el mismo hospital¹¹⁷.

V.1.2 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. En nuestro estudio hay una mayor incidencia de fractura pertrocantérea, aproximadamente un 67% del total.

En una gran parte de los estudios acerca del tema, las fracturas de cadera han sido consideradas como una unidad, en el sentido de que no se han diferenciado por subtipos a la hora de estudiarlas. Es en trabajos más recientes donde las dos clases principales de fractura, trocantéreas y subcapitales, han sido consideradas como dos fracturas de distinta etiología y que requieren un manejo distinto para su prevención. En un estudio publicado por Tanner DA y cols en 2010¹⁸², la proporción de fracturas trocantéreas aumenta con la edad en ambos sexos. Sin embargo, tras ajustar el tipo de fractura por edad y sexo, se ve que esta misma tendencia se cumple en el sexo femenino, pero en los hombres la proporción de fracturas trocantéreas disminuye en los sujetos más ancianos. En el trabajo de tesis doctoral presentado por Hamam S en 2011¹¹⁷ con pacientes de nuestro medio, se describe una mayor incidencia de fracturas trocantéreas que de fracturas subcapitales, tal y como se recoge en otras series tanto nacionales como internacionales^{22, 23, 183}. Estos datos coinciden con lo observado en nuestra serie.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y ANTECEDENTE DE PATOLOGÍA CARDIACA

Se recogió información acerca de la existencia previa de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y antecedente de patología cardíaca en los pacientes incluidos en el estudio. Más de la mitad de los sujetos estaban diagnosticados de hipertensión arterial, en torno al 65%. En cuanto a la diabetes Mellitus y dislipemia vemos que comparten el mismo porcentaje de prevalencia en nuestra muestra (20%).

Como el objetivo primordial de este estudio es describir las complicaciones cardiovasculares tras sufrir una fractura de cadera, merece una especial atención conocer si hay antecedente de patología cardíaca previa que, en principio, parece plausible que pueda favorecer la aparición de eventos cardiovasculares por existir ya un sustrato patológico a ese respecto.

Un 29,67% de los pacientes de nuestro estudio tenían cardiopatía previa. En el trabajo presentado por Hamam S en 2011¹¹⁷ figura que la comorbilidad de tipo cardiovascular afectaba al 26,9% de los pacientes, en línea con otras series publicadas, como el estudio de Roche JJW y cols⁵⁴ en el que el 24% de los sujetos estaban diagnosticados previamente de enfermedad cardiovascular. Como el antecedente de patología cardíaca previa engloba un amplio espectro de subtipos de enfermedad cardiológica, hemos querido desglosar la cardiopatía en general en cuatro entidades diferentes que forma individual presentan distintas connotaciones en cuanto a la práctica clínica asistencial. Estos subtipos son: disfunción sistólica de ventrículo izquierdo, valvulopatía, arritmia cardíaca y cardiopatía isquémica. De todos ellos, el más prevalente en nuestra muestra es la arritmia cardíaca, seguida, por orden de frecuencia, de la cardiopatía isquémica, la valvulopatía y la disfunción sistólica de ventrículo izquierdo. El tamaño muestral y el sesgo del sexo que lleva implícito el ingreso por fractura de cadera, no permite establecer una comparación con la prevalencia de estas patologías en la población general. Por otra parte, en la literatura científica son muy escasas las referencias que encontramos sobre la comorbilidad cardiovascular detallada por subtipos en este tipo de pacientes, por lo que tampoco disponemos de un marco previo con el que poder comparar nuestros hallazgos. Uno de esos trabajos donde se subdivide la comorbilidad en algunas categorías de índole cardiovascular es el estudio

ESCORTE⁵⁹, encontrando que la cardiopatía isquémica está presente en el 15% de los pacientes y la fibrilación auricular (como subtipo de arritmia cardiaca) en el 10,5%. Otro estudio en el que hallamos una clasificación parecida a la realizada en nuestro trabajo es el publicado por Paksima y cols en 2008¹⁸⁴, en el cual diferencian entre angina/infarto de miocardio antiguo, arritmias cardiacas y valvulopatía cardiaca, siendo el combinado angina/infarto el más prevalente.

V.1.3 VARIABLES QUIRÚRGICAS

Casi todos los pacientes del estudio (96,65%) fueron intervenidos quirúrgicamente. Como ya se ha comentado previamente, el tratamiento de la fractura de cadera es fundamentalmente quirúrgico y sólo se desestima en situaciones muy excepcionales, como una esperanza de vida muy corta por comorbilidad severa, fracturas de cadera impactadas con signos de consolidación y en pacientes inmovilizados, aunque en este último caso la cirugía ayuda a aliviar el dolor y facilita la movilización del paciente para sus cuidados. Por supuesto, también puede darse el caso de que el paciente no desee ser operado.

El tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la intervención quirúrgica está en torno a 4 días de media en nuestro estudio. En trabajos realizados previamente, tanto en el mismo hospital como por otros grupos españoles, la estancia prequirúrgica es similar o levemente superior^{23, 117, 118, 185}. Sin embargo, en guías de práctica clínica publicadas en los últimos años, se recomienda intervenir al paciente en las primeras 24-48 horas siguientes a su estabilización^{186, 187, 188}. Esta recomendación se fundamenta en la evidencia arrojada por varios estudios, en los que la prolongación de la estancia preoperatoria conduce a aumentos de la mortalidad de estos pacientes, incluso tras ajuste por comorbilidad al ingreso^{189, 190}. Sin embargo, en la literatura revisada encontramos un trabajo publicado por Grimes y cols en 2002¹⁹¹ (con un menor tamaño muestral en comparación con los estudios previamente referenciados) en el que no se demostró una asociación entre el aumento del tiempo prequirúrgico y una mayor morbimortalidad post-quirúrgica. Sólo se notificó un incremento del riesgo de desarrollar úlceras de decúbito, que no parecían influir en otros resultados.

V.1.4 TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

En los pacientes ingresados por fractura de cadera encontramos una elevada prevalencia de anemia perioperatoria, que se ha relacionado clásicamente con una mayor necesidad de transfusión de sangre alogénica, infecciones post-operatorias, peor condición física y recuperación funcional, aumento de la estancia hospitalaria y mayor mortalidad. Esta repercusión negativa de la anemia está avalada por una sólida evidencia científica^{143, 172, 192, 193}. Se ha visto a lo largo de numerosos trabajos que el nivel de hemoglobina preoperatoria es un predictor independiente de riesgo de transfusión sanguínea^{150, 151}.

La transfusión de sangre alogénica es el método empleado para restaurar de forma rápida y efectiva los niveles de hemoglobina. En la literatura revisada, el porcentaje de pacientes con fractura de cadera que son transfundidos es muy variable, encontrando un amplio rango que va desde el 4 hasta el 74%^{146,147,148,149}. Si nos centramos en nuestro medio, vemos que el porcentaje se sitúa en torno al 60% en un trabajo publicado en 2006¹¹⁸ y en un 39% en el trabajo de tesis doctoral de Hamam S¹¹⁷, que fue presentado posteriormente. En nuestro estudio observamos una menor tasa de transfusión de sangre alogénica (20%).

Esta disminución del porcentaje de transfusión de sangre alogénica resulta alentadora en nuestra práctica clínica, sobre todo teniendo en cuenta el potencial efecto deletéreo que puede conllevar un excesivo consumo de hemoderivados. La explicación a esta menor necesidad de hemotransfusión se halla en la aplicación del protocolo de ahorro de sangre (PAS), implementado en nuestro hospital desde hace varios años.

El PAS incluye criterios transfusionales restrictivos (hemoglobina < 8 g/dl) y una serie de medidas farmacológicas, como son:

- Hierro intravenoso (Venofer® 200 mg/48 horas, máximo 600 mg/semana), al menos 3 dosis, excepto si existe contraindicación al tratamiento.
- Ácido fólico (Acfol®) 1 cp/24 horas durante todo el ingreso hospitalario.

- Vitamina B12 (Optovite®) 1 ampolla intramuscular a dosis única.
- Epoetina alfa 40000 UI subcutánea (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 a 13 g/dl (dosis única).

Los criterios transfusionales restrictivos están avalados por varios estudios y están incluidos en las principales guías de práctica clínica de procesos quirúrgicos y también de fracturas de cadera^{186, 188}. En España se aplican desde la publicación del Real Decreto 1088/2005¹⁹⁴. Cuenca y cols publicaron en 2006¹⁹⁵ un estudio en el que se comprobó que la adopción de una política transfusional restrictiva disminuía notablemente el porcentaje de pacientes transfundidos en cirugía ortopédica electiva, pasando del 57% a tan sólo el 8%. Dobson R también describió este descenso de la tasa de transfusión en la cirugía de fractura de cadera¹⁹⁶.

La mayoría de los pacientes que fueron transfundidos recibieron dos concentrados de hematíes (59,5% del total de sujetos transfundidos). Sólo a 9 pacientes se les transfundió cuatro o más concentrados de hematíes.

En nuestro estudio el porcentaje de hemotransfusión tanto preoperatoria como postoperatoria es prácticamente el mismo. Esta distribución difiere con lo aportado en trabajos previos, tanto en nuestro medio¹⁶⁷ como en series internacionales¹⁹⁷, siendo la transfusión más frecuente en el postoperatorio. Esta discordancia en el momento de la transfusión sanguínea entre nuestra serie y lo descrito en otros estudios, quizá podría explicarse por varios motivos. Uno puede ser la elevada prevalencia de fracturas trocántreas en nuestro trabajo, que combinada con una prolongación del tiempo prequirúrgico en varios pacientes, conlleva una mayor anemia antes de la cirugía. Este hecho puede derivar en una posible mayor prescripción de hemotransfusión por parte del servicio de Anestesia con el fin de asegurar un valor de hemoglobina más aceptable para afrontar el acto quirúrgico. Otra posible causa puede atribuirse al sesgo que lleva implícito el tamaño muestral de nuestro estudio con la inclusión consecutiva de pacientes, si lo comparamos con estudios previos que incluían a una mayor población¹¹⁷.

V.1.5 VALORES ANALÍTICOS

En este apartado se analizan los distintos parámetros analíticos registrados, que los hemos dividido en varios grupos de acuerdo con su significado clínico en el tema que nos compete. La descripción de los mismos hace referencia a la población total del estudio, ya que en un apartado posterior se desglosará la muestra en dos grupos, en función del desarrollo o no de eventos cardiovasculares, y se procederá a evaluar el comportamiento de los parámetros analíticos en ambos grupos por separado.

PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS

El valor medio de hemoglobina al ingreso en el conjunto de nuestra muestra es 12.49 ± 1.7 g/dl. La determinación de este valor corresponde al momento en que el paciente es atendido en el Servicio de Urgencias. Este valor es similar al registrado en otros estudios de nuestro medio^{117, 118} y en otras series internacionales¹¹⁵. Es posible que el momento exacto de su determinación pueda influir en la variabilidad del valor cuantitativo de la hemoglobinemia, dado que en las primeras 24 horas desde el primer contacto del paciente con el centro hospitalario la hemoglobina puede disminuir en relación con la pérdida hemática asociada a la propia fractura. Esto se observa sobre todo en las fracturas extracapsulares, como las fracturas trocántreas, en las que se produce una hemorragia continua hasta su reducción que hace que el valor de la hemoglobina a las 24 horas puede ser sensiblemente inferior al real en el momento de la fractura. También hay que considerar el posible efecto “dilucional” debido a la rehidratación del paciente con sueroterapia tras el ingreso, máxime si tenemos en cuenta el estado previo de deshidratación que puede presentar la población anciana.

Se catalogó como anemia cuando el valor de hemoglobina era inferior a 12 g/dl en las mujeres y a 13 g/dl en los hombres, acorde con los criterios de anemia establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En nuestro trabajo, el porcentaje de anemia al ingreso fue del 36.36%, siendo la mayoría mujeres (71%). Si hacemos una distinción por sexo, vemos que el 52% de los varones del estudio presentaban anemia al ingreso, porcentaje sensiblemente superior al de las mujeres

(32%). Al comparar con trabajos previos, la prevalencia de anemia al ingreso en nuestro estudio es mayor que la aportada por otros estudios de nuestro medio, que se sitúa en torno al 28-29%^{117, 128}, aunque otros autores sitúan los porcentajes de anemia al ingreso entre el 40 y el 50%^{116, 146}. No obstante, a la hora de analizar la prevalencia de anemia en la literatura médica, hay que fijarse en el valor de la hemoglobina establecido como punto de corte para definir esta condición, ya que hay autores, como Shander¹¹², que consideran que existe anemia cuando la hemoglobina es inferior a 10 g/dl, lo que minimiza notablemente su prevalencia en comparación con los trabajos que utilizan los criterios de la OMS.

Tanto la hemoglobina como el hematocrito y el volumen corpuscular medio experimentaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres momentos de medición, con un descenso de la hemoglobina y hematocrito a la semana del ingreso y una práctica recuperación de sus valores originales al mes. Este descenso de la hemoglobina y del hematocrito a la semana del ingreso se explica por coincidir la recogida del dato, en la gran mayoría de casos, con el periodo post-operatorio y su consiguiente anemización.

PARÁMETROS DEL METABOLISMO DEL HIERRO

A la hora de interpretar los datos obtenidos del estudio del metabolismo del hierro debemos tener en cuenta que, en las primeras 24 horas desde el ingreso, la gran mayoría de los pacientes reciben la primera dosis de hierro intravenoso de acuerdo con el Protocolo de Ahorro de Sangre ya comentado anteriormente. Por este motivo, la primera determinación del metabolismo del hierro (que se programa también en las primeras 24 horas desde el ingreso) puede haberse realizado tras la administración de hierro intravenoso, lo que puede distorsionar la valoración real del metabolismo del hierro basal del paciente. En nuestro estudio, los valores de los parámetros del metabolismo del hierro se mueven dentro de un amplio rango, que puede deberse a la influencia del tratamiento con hierro intravenoso, ya mencionado anteriormente. A esto se añade además que la ferritina es un reactante de fase aguda, por lo que su valor también puede estar elevado *per se* por el estado inflamatorio secundario a la fractura. Esto podría explicar en parte lo que se observa en nuestra serie, ya que el valor medio

de la ferritina se sitúa por encima del rango normal (274.6 ng/mL; rango 20-250). En cambio, la sideremia media al ingreso se encuentra por debajo del umbral inferior de la normalidad (66.4 µg/dl; rango 70-180) y lo mismo sucede con el valor medio de la transferrina (165.6 mg/dl; rango 200-360). Estos dos últimos parámetros se comportan como reactantes de fase agudo “negativos”, debido a que disminuye su valor cuantitativo en un contexto inflamatorio, contrariamente a los que sucede con la ferritina. En cuanto al valor medio de la saturación de transferrina, vemos que está dentro del rango normal (25.2%; rango 20-50%).

La influencia de la administración precoz de hierro intravenoso y el comportamiento de algunos de estos parámetros como reactantes de fase aguda hacen que tengamos que interpretar estos resultados con mucha cautela. Por este motivo hay autores que desaconsejan la determinación del metabolismo del hierro dentro de las primeras 24 horas tras la administración de hierro intravenoso¹⁹⁸.

V.2 ANÁLISIS DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES EN NUESTRO ESTUDIO

El objetivo principal de este estudio es conocer cuál es la incidencia real de eventos cardiovasculares en los pacientes ingresados por fractura de cadera en nuestro medio y, al mismo tiempo, identificar parámetros que ayuden a identificar a la población con mayor riesgo de sufrir una complicación cardiovascular. De esa forma, una vez conocida la magnitud del problema y las características de los sujetos más predispuestos a este tipo de complicación, se puede reforzar y optimizar el esfuerzo diagnóstico y terapéutico para así intentar minimizar el impacto de la enfermedad aguda cardiovascular en los pacientes hospitalizados por fractura osteoporótica de cadera.

En nuestro estudio el 31% de los pacientes presentaron eventos cardiovasculares agudos en los primeros 30 días desde el ingreso. Como eventos cardiovasculares hemos registrado la insuficiencia cardíaca aguda y la cardiopatía isquémica aguda, por considerarlas entidades más puramente cardiológicas. No hemos incluido por tanto el ictus y el tromboembolismo pulmonar. Es importantísimo aclarar este punto, dado que en la literatura médica existe una gran heterogenicidad a la hora de definir la

complicación cardiovascular, de manera que en muchas ocasiones se convierte en una especie de cajón desastre que engloba patologías muy dispares en cuanto a su enfoque terapéutico. Es más, en ocasiones se mezclan entidades nosológicas con otras circunstancias que realmente corresponden a estadios evolutivos de la propia enfermedad. Es el caso, por ejemplo, de la “inestabilidad hemodinámica” que se refleja en algún estudio con la misma consideración categórica que otras patologías que, cuando se presentan, pueden debutar con inestabilidad hemodinámica⁴. Si tenemos en cuenta esta reflexión, vemos que es difícil establecer una comparación con estudios previos en igualdad de términos.

De los 65 pacientes de nuestra serie que desarrollaron un evento cardiovascular, casi todos presentaron insuficiencia cardíaca (96.92%) y sólo 3 pacientes sufrieron cardiopatía isquémica aguda (uno de ellos en combinación con insuficiencia cardíaca).

En estudios realizados en nuestro entorno, la incidencia registrada de patología cardíaca aguda es sensiblemente inferior. En los trabajos del Dr. Hamam¹¹⁷ y del Dr. Ripalda¹⁹⁹ con pacientes ingresados desde enero hasta diciembre del 2006, sólo consta la aparición de alguna complicación cardiovascular en aproximadamente el 9% de todos los pacientes. En orden decreciente, éstas fueron insuficiencia cardíaca, cuadros hipertensivos, angor e infarto de miocardio. En cambio, en un estudio previo de 1998, elaborado por el Dr. Cuenca¹⁸⁵, con pacientes del mismo hospital, los eventos cardiovasculares supusieron el 22.6% de todas las complicaciones. Si revisamos otros trabajos nacionales e internacionales, la incidencia reflejada de patología cardíaca aguda es muy dispar. En el estudio publicado por Poh KS²⁰⁰ con 294 pacientes ingresados por fractura de cadera, las complicaciones específicamente cardiológicas fueron relativamente bajas (2 %), registrándose sólo 5 casos de infarto de miocardio en la población estudiada. No obstante, 2 de esos sujetos fallecieron por el infarto. Como en dicho estudio fallecieron 4 pacientes durante la fase hospitalaria, podemos concluir que la patología cardíaca fue la responsable del 50% de la mortalidad intrahospitalaria. En 2002, Lawrence VA y cols⁷² estudiaron retrospectivamente 8930 pacientes, siendo las complicaciones cardíacas las más frecuentes, pero también en un porcentaje bajo en comparación con nuestro estudio (8%). En estudios anteriores a este último la incidencia de complicaciones cardíacas es similar a la aportada por el trabajo de Lawrence (en torno al 7%). Sin embargo, analizando más detenidamente estas series, vemos que realmente no son comparables estos datos con los arrojados por nuestro

estudio, ya que, como hemos comentado previamente, muchas veces no se incluyen en el cómputo total de complicaciones cardíacas algunos subtipos de patología cardíaca aguda, lo que falsea en cierta medida la incidencia real.

V.2.1 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS VARIABLES ESTUDIADAS Y LA APARICIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

A continuación analizamos la relación de las distintas variables estudiadas con la aparición de evento cardiovascular durante el mes siguiente al ingreso por fractura de cadera.

Variables sociodemográficas

La edad media del grupo de pacientes que desarrollaron complicaciones cardiovasculares es superior a la del grupo sin dichas complicaciones, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0046$). Esta asociación de la edad con los eventos cardiovasculares está en consonancia con la evidencia científica de que la edad es un factor de riesgo cardiovascular de primer nivel. De ahí que el envejecimiento de la población acarree una mayor carga de patología cardiovascular, que es lo que se está viviendo en los últimos años.

Pese a que los hombres constituyen el grupo de población más afectado en España por la enfermedad cardiovascular, en nuestro estudio no hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre el sexo masculino y la aparición de evento cardiovascular. No obstante, la población objeto de nuestro estudio es predominantemente femenina por tratarse de pacientes afectados de fractura de cadera secundaria a osteoporosis, ya de por sí más prevalente en las mujeres. Esta circunstancia puede haber influido en nuestra serie. Sin embargo, sí se ha observado que el porcentaje de eventos cardiovasculares es mayor en el grupo de hombres en comparación con el de las mujeres, aunque estadísticamente la diferencia no es significativa ($p=0.3633$).

Factores de riesgo cardiovascular

Hemos querido analizar el impacto de la hipertensión arterial (HTA), la diabetes Mellitus (DM) y la dislipemia (DLP) en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes ingresados por fractura de cadera. Aunque hoy en día resulta ya incuestionable el papel de estos factores en la génesis de la enfermedad cardiovascular²⁰¹, en nuestro estudio sólo hemos hallado una relación estadísticamente significativa entre la HTA y la aparición de evento cardiovascular. No ha sido así con la diabetes Mellitus y la dislipemia.

En nuestra serie los pacientes con HTA tienen 1.99 veces más riesgo de presentar un evento cardiovascular respecto a los pacientes sin HTA.

A pesar de la falta de significación estadística en la relación de la DM y DLP con las complicaciones cardiovasculares, considero que la presencia de estos dos factores de riesgo cardiovascular convierten de por sí a los pacientes en sujetos de riesgo para desarrollar patología aguda cardiovascular, dada la sólida evidencia respaldada por numerosos y amplios estudios epidemiológicos.

Tipo de fractura y tiempo prequirúrgico

No se ha evidenciado una relación estadísticamente significativa entre el tipo de fractura y la aparición de eventos cardiovasculares. No obstante, en nuestra serie dos tercios de los pacientes presentaban fractura pertrocantérea, lo que quizá puede generar un sesgo por tamaño muestral a la hora de valorar esta relación.

Como parecía lógico esperar, el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la cirugía sí influye en el desarrollo de eventos cardiovasculares, de una forma estadísticamente significativa. Este hecho incide en el concepto del retraso quirúrgico como predictor de morbilidad, que ya ha sido comentado en numerosos estudios⁴⁸.

Patología cardíaca previa

En nuestro estudio se ha observado que el riesgo de presentar una complicación cardiovascular es 2,94 veces mayor en los pacientes con cardiopatía previa respecto a

los sujetos sin dicho antecedente. El efecto de la comorbilidad cardiaca se ha reflejado ya en trabajos previos, revelándose como un consistente marcador de mortalidad en los pacientes ingresados por fractura de cadera⁴⁸. Se postula que el estrés agudo e intenso que supone la propia fractura puede desencadenar la exacerbación de la cardiopatía previa, favoreciendo las complicaciones cardiovasculares con el consiguiente riesgo añadido de mayor mortalidad.

Como ya se ha comentado anteriormente, la patología cardiaca en sí es una entidad de amplísimo concepto. Engloba una gran variedad de situaciones de diferente índole en cuanto a significado pronóstico, aunque bien es cierto en la práctica real se ve que muchas de ellas están imbricadas y acaban solapándose con el tiempo. No obstante, para concretar y facilitar el estudio de la repercusión de la patología cardiaca, la hemos clasificado en cuatro grupos conceptualmente diferentes por lo menos en estadios iniciales. Tras analizar la aparición o no de evento cardiovascular en la población estratificada por subtipo de patología cardiaca, se ha observado que la disfunción sistólica de ventrículo izquierdo supone un mayor riesgo de desarrollar complicación cardiovascular (3,36 veces más), seguida, por orden decreciente, de la valvulopatía (3,10 veces más de riesgo), la arritmia cardiaca (2,66 veces más de riesgo) y la cardiopatía isquémica (2,36 veces más de riesgo).

En trabajos previos con pacientes hospitalizados por fractura de cadera se ha estudiado sobre todo el impacto sobre la mortalidad de diversos factores, entre ellos la patología cardiaca previa, pero no se ha contemplado el riesgo de complicación cardiovascular no mortal. Aunque el evento cardiovascular no aboque en un desenlace fatal, su aparición repercute negativamente en el tiempo de estancia hospitalaria y recuperación funcional del paciente.

Transfusión de sangre alogénica

Tras comparar la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes transfundidos y no transfundidos, se ha observado que los sujetos transfundidos presentan un riesgo de complicaciones cardiovasculares 3,85 veces mayor respecto a

los no transfundidos. Sin embargo, esta conclusión es en sí ambivalente y esconde una asociación compleja a la hora de determinar cuál es la causa y cuál es la consecuencia.

Como ya se ha descrito previamente, la transfusión de sangre alogénica es el método empleado para corregir de forma rápida y efectiva la anemia perioperatoria. A su vez la anemia favorece la insuficiencia cardíaca a través de una compleja red de mecanismos patogénicos, entre los que destaca la hipoxia tisular que se acompaña de acidemia láctica, vasodilatación e hiperdinamia circulatoria¹³³. En los criterios establecidos para indicar hemotransfusión se encuentra la situación de insuficiencia cardíaca en contexto de anemia, por lo que en muchas ocasiones se transfunde a pacientes que ya presentan descompensación cardíaca aguda. Por lo tanto, la asociación entre transfusión sanguínea e insuficiencia cardíaca no tiene que ser necesariamente causal, sino que puede responder a una necesidad meramente terapéutica. Sin embargo, en algunas ocasiones, si se transfunden varios concentrados de hematíes en menos tiempo del recomendado y en pacientes con cardiopatía grave, sí puede precipitarse cierto grado de descompensación cardíaca por la propia sobrecarga de volumen, lo que explica que de manera profiláctica se administre a veces diurético intravenoso en el momento de la transfusión. No obstante, conviene diferenciar esta descompensación cardíaca, por mera sobrecarga de volumen, del temido síndrome de sobrecarga circulatoria (TACO: *Transfusion Associated Circulatory Overload*), que representa la segunda causa de muerte relacionada a la transfusión y que consiste en una situación de distrés respiratorio y edema pulmonar hidrostático que acontece en las primeras 6 horas tras la transfusión. Como factores de riesgo de TACO se han postulado la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica previas, así como la politransfusión²⁰². En nuestra serie no se ha recogido ningún caso etiquetado de TACO como tal.

A tenor de estas consideraciones resulta difícil, pues, saber con precisión cuál es el agente causal. La insuficiencia cardíaca por anemia condiciona la transfusión sanguínea que, a su vez, puede exacerbar la insuficiencia cardíaca. De todas formas, la asociación entre ambas situaciones es un hecho, por lo que conceptualmente no es erróneo del todo afirmar que la transfusión sanguínea es un factor de riesgo para evento cardiovascular.

Biomarcadores cardiacos

Uno de los objetivos principales de este trabajo era comprobar si los biomarcadores cardiacos, concretamente el pro-BNP y la troponina I, son factores predictores de mortalidad y aparición de eventos cardiovasculares en pacientes ingresados por fractura osteoporótica de cadera. Esta visión de los biomarcadores como herramientas pronósticas surge de la evidencia arrojada por varios trabajos que han ido aflorando de manera exponencial en los últimos años y que ya han sido comentados en el apartado de la introducción. En el campo de la cirugía ortopédica de fractura de cadera, que es el tema que nos compete, destacan las aportaciones de autores como Fisher AA⁸¹, Sandhu A⁸² y Hietala P⁸³, que apoyan el papel de la troponina cardiaca como predictor independiente de mortalidad, y por otra parte, Oscarsson A¹⁰³ y Chong CP^{104,105} que refuerzan el papel del péptido natriurético como predictor de complicaciones cardiacas en el post-operatorio.

La interpretación de la medición de ambos biomarcadores cardiacos depende de unos puntos de corte determinados. En el caso del pro-BNP, su valor cuantitativo traduce probabilidad de insuficiencia cardiaca a partir de ciertos valores umbrales establecidos en función de la edad del paciente (que se han expuesto en el apartado de Resultados). No obstante, no determina por sí solo el diagnóstico de insuficiencia cardiaca si no hay un trasfondo clínico compatible. En nuestro estudio hemos utilizado esta clasificación del valor del pro-BNP no para diagnosticar insuficiencia cardiaca, sino para analizar riesgo de presentar un evento cardiovascular. Y efectivamente, se ha observado una relación estadísticamente significativa a favor del pro-BNP como predictor de complicaciones cardiovasculares, de manera que el riesgo de tener un evento cardiovascular aumenta 4,49 veces si el valor del pro-BNP se sitúa en el rango de IC altamente probable. Esta conclusión coincide con las aportaciones de trabajos previos, como los de Oscarsson y Chong.

Lo mismo sucede con la troponina I. Existe un punto de corte a partir del cual se puede considerar como patológico el valor de este marcador. Esta matización es importante porque en sujetos normales puede existir una mínima elevación de troponina sin traducción patológica. Así pues, para ver si la troponina es factor predictor de eventos cardiovasculares, hemos establecido dos grupos en función de esta disquisición.

Tras efectuar el análisis pertinente, se ha confirmado que el riesgo de desarrollar una complicación cardiovascular aumenta 2,74 veces en los pacientes con un valor patológico de troponina al ingreso respecto a aquellos sujetos con troponina no patológica. Esta observación va en línea con estudios anteriores, reafirmando el relevante papel de este biomarcador como predictor de eventos cardiovasculares.

Otro aspecto a tener en cuenta en el caso de la troponina es que, al ser un marcador muy sensible de daño o necrosis miocárdica, su determinación en el postoperatorio inmediato de fractura de cadera puede ayudar a diagnosticar infarto de miocardio tras la cirugía, cuya incidencia real se considera que puede estar infradiagnosticada. Se calcula que el diagnóstico del infarto de miocardio postoperatorio basado en criterios meramente clínicos, sólo detecta un tercio de todos los casos^{203, 204}. Este valor añadido de la medición de la troponina cardíaca en el paciente operado de fractura de cadera no ha sido objeto de estudio en nuestro trabajo, ya que sólo se determinó la troponina al ingreso para analizar su papel como predictor de morbimortalidad. Sin embargo, es importante hacer hincapié en esta consideración, dado que el infarto de miocardio postoperatorio incrementa de manera notable la mortalidad en el paciente intervenido por fractura de cadera, máxime cuando no se llega a diagnosticar y se priva al paciente del tratamiento oportuno para mejorar la evolución y pronóstico.

Parámetros hematológicos

El valor medio de la hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio al ingreso en el grupo de pacientes sin complicaciones cardiovasculares es inferior al del grupo de pacientes que sí presentaron eventos cardiovasculares, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En el caso de la hemoglobina esta diferencia se mantiene en los tres momentos de medición.

La hemoglobina media en el grupo que desarrolló complicaciones cardiovasculares es inferior a 12 g/dL (11.778 g/dL), por lo que, en términos estrictos, cumple criterios de anemia según la definición de la OMS. Este resultado no hace más que redundar en el papel de la anemia como factor predictor de morbimortalidad, avalado por numerosos trabajos, como los publicados por Carson JL^{141,142,143}. Por este

motivo, resulta de vital importancia el tratamiento de la anemia en estos pacientes para intentar reducir su influencia negativa en la evolución y pronóstico.

Parámetros del metabolismo del hierro

En nuestro estudio, al comparar los dos grupos de pacientes establecidos en función del desarrollo o no de complicaciones cardiovasculares, se ha visto que el valor medio de todos los parámetros del metabolismo del hierro es inferior en el grupo que presentó eventos cardiovasculares. De todas formas, la diferencia sólo ha resultado estadísticamente significativa en el caso del hierro en suero y la saturación de transferrina. La conclusión que se puede extraer este resultado es que la deficiencia de hierro, independientemente de si se coexiste o no anemia, también se relaciona con la aparición de complicaciones cardiovasculares en pacientes ingresados por fractura de cadera. Esta observación ha sido ya ratificada por un amplio número de estudios, varios de ellos realizados por autores de nuestro entorno de trabajo^{132, 166}. De ahí la gran importancia que reviste el tratamiento protocolizado con hierro intravenoso para intentar corregir esta deficiencia. La elección de la administración parenteral se debe a que el hierro por vía oral no da buenos resultados porque su absorción se encuentra disminuida.

En el campo de la Cardiología, el tratamiento de la ferropenia, aunque no se cumplan criterios de anemia, es un tema en auge, sobre todo a raíz del estudio CONFIRM –HF²⁰⁵, presentado en el congreso europeo de Cardiología en 2014. En este estudio que incluyó a 304 pacientes con insuficiencia cardiaca y deficiencia de hierro (ferritina < 100 ng/mL o 100-300 ng/mL si la saturación de transferrina era < 20%) se comprobó que los pacientes que recibieron hierro intravenoso presentaron una reducción significativa en el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca frente a los pacientes que fueron aleatorizados a tratamiento con placebo. Este estudio refuerza la importancia del tratamiento de la ferropenia independientemente de si hay anemia o no, lo que coincide con lo que se ha comentado previamente en nuestro trabajo con pacientes ingresados por fractura de cadera.

Parámetro de función renal (creatinina)

En nuestro estudio se ha determinado el valor de la creatinina sérica al ingreso en todos los pacientes, como parámetro relacionado con la función renal. Tras analizar el valor medio de dicho parámetro en los dos grupos establecidos en función de la aparición o no de complicaciones cardiovasculares, se ha observado que el grupo de pacientes con eventos cardiovasculares presenta un valor medio de creatinina superior al del grupo sin eventos cardiovasculares, resultando esta diferencia estadísticamente significativa (1,32 mg/dl vs 0,86 mg/dl con $p < 0.0001$). De todas formas, hay que tener en consideración que en el grupo de complicaciones cardiovasculares hay tres pacientes con creatinina elevada, entre 4 y 6 mg/dL, lo que seguramente ha influido en el valor cuantitativo de la creatinina media en todo este grupo.

A pesar de las limitaciones para extraer conclusiones que puede tener la medición exclusiva del valor medio de la creatinina, el trasfondo que refleja este análisis es que el deterioro de la función renal se puede asociar a una mayor morbilidad cardiovascular en pacientes ingresados por fractura de cadera. Esta reflexión encaja en un escenario avalado por una sólida evidencia científica, en el que la enfermedad renal y la patología cardíaca están estrechamente relacionadas, interactuando de forma bidireccional. Se ha comprobado que la mortalidad está incrementada en pacientes con insuficiencia cardíaca y filtrado glomerular disminuido. Y por otra parte, los pacientes con enfermedad renal crónica presentan un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica e insuficiencia cardíaca, que son responsables del 50% de las muertes en sujetos con fallo renal²⁰⁶. Esta observación subraya la necesidad de considerar la enfermedad renal como otro factor importante que influye en la morbimortalidad asociada a la fractura osteoporótica de cadera.

Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas actúan sobre el corazón y la circulación periférica a través de múltiples mecanismos. Sus efectos principales afectan a la frecuencia cardíaca, contractilidad cardíaca, presión arterial pulmonar, gasto cardíaco, relajación

diastólica, consumo miocárdico de oxígeno, resistencia vascular periférica y presión diastólica^{207, 208}. Las manifestaciones cardiovasculares son más floridas en el caso del hipertiroidismo, asociándose con un incremento del riesgo de fibrilación auricular²⁰⁹, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar y angina²¹⁰. En el hipertiroidismo la insuficiencia cardíaca aparece en la mayoría de las ocasiones en el contexto de fibrilación auricular que precipita dicha descompensación cardíaca. Los pacientes con hipotiroidismo también pueden desarrollar síntomas cardíacos en relación con bradicardia y disminución de la contractilidad miocárdica que puede conducir a una situación de bajo gasto cardíaco²¹¹.

Por esta interacción de la función tiroidea con el sistema cardiovascular hemos querido determinar el valor de las hormonas tiroideas, para ver si su valor patológico (considerado como aquel no incluido dentro del rango normal) se asocia con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. En nuestro estudio, la existencia de disfunción tiroidea es baja y no se ha evidenciado una relación estadísticamente significativa entre las hormonas tiroideas (TSH y T4 libre) y la aparición de eventos cardiovasculares. Para el análisis, al igual que se ha procedido con los parámetros anteriores, se han establecido dos grupos pacientes en función del desarrollo o no de complicaciones cardiovasculares y se ha comparado tanto la media del valor cuantitativo de la TSH y la T4 libre como la existencia de un valor patológico de ambas hormonas.

A pesar de que en nuestra serie no se ha hallado una relación significativa entre la disfunción tiroidea y la aparición de complicaciones cardiovasculares, la evidencia aportada por la literatura científica acerca de la interacción del tiroides con el sistema cardiovascular apoya el que tengamos en cuenta la función tiroidea en los pacientes ingresados por fractura de cadera para optimizar su manejo médico. Es más, la propia disfunción tiroidea y, concretamente, el hipertiroidismo es un factor de riesgo establecido para la osteoporosis y la aparición de fracturas, entre las que se encuentra la fractura de cadera. Y no sólo el hipertiroidismo clínico, sino también el hipertiroidismo subclínico con niveles de TSH disminuidos (sobre todo por debajo de 0,10 mUI/L) y T4 dentro del rango normal. Esta última circunstancia ha sido constatada en un meta-análisis publicado recientemente²¹², lo que no hace más que reforzar la importancia de diagnosticar y tratar la alteración de la función tiroidea en todas sus variantes.

V.2.2 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD EN LOS PRIMEROS TREINTA DÍAS TRAS EL INGRESO POR FRACTURA OSTEOPORÓTICA DE CADERA

La fractura osteoporótica que mayor mortalidad provoca es la fractura de cadera⁴⁶. Su tasa de mortalidad es muy elevada, duplica la de las personas de la misma edad sin fractura y el exceso de mortalidad se mantiene durante muchos años.

En la revisión publicada en 2011 por González-Montalvo y cols⁴⁸ las tasas de mortalidad se encuentran entre el 2 y el 7% de los pacientes durante la fase hospitalaria aguda, entre el 6 y el 12% durante el mes posterior y entre el 17 y el 33% al cabo del primer año tras la fractura de cadera. En este mismo trabajo de revisión se señala que en los primeros 30 días tras la fractura, las causas de muerte más frecuentes son las enfermedades del aparato respiratorio (neumonía e insuficiencia respiratoria), del sistema cardiovascular (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e ictus) y el cáncer.

En el Reino Unido, según los datos aportados por el Registro Nacional de Fractura de Cadera, la tasa de mortalidad a los 30 días se ha mantenido relativamente estática entre 2011 y 2013, en torno al 8%. En cambio, en el estudio llevado a cabo por Chatterton BD y cols¹⁷⁷, revisando todos los casos de fractura de cadera desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2013 (4426 pacientes en total), se vio que la tasa de mortalidad a los 30 días sí había disminuido de manera notable entre ambos años, pasando del 12 % al 6,5%. La mayoría de las muertes ocurrieron en el hospital en los primeros 10 días. Se practicó autopsia a 220 pacientes de los 288 fallecidos en el hospital, representando la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica el 34% del total de los fallecimientos, a la par que la bronconeumonía, que fue la responsable del 35% de las muertes.

Existe un estudio finlandés publicado por Panula J y cols²¹³, en el cual se reclutó un total de 428 pacientes entre 1999 y 2000. Constataron una tasa de mortalidad del 10.5% a los 30 días, atribuida en su mayor parte a las enfermedades del sistema circulatorio, aunque no se especifica qué patologías incluyeron dentro de dicho grupo.

En el estudio francés ESCORTE liderado por Rosencher N y cols⁵⁹, con 6860 pacientes incluidos entre el 29 de septiembre y el 1 de diciembre de 2002, se evaluó la mortalidad durante los 6 primeros meses tras la fractura, cifrando la tasa de mortalidad en los 30 primeros días en un 5.2%. La principal causa de mortalidad fue la enfermedad cardiaca (26,8% del total).

La mortalidad registrada en nuestro estudio en los primeros 30 días tras el ingreso fue del 9% (19 pacientes de los 209 incluidos), siendo la insuficiencia cardiaca la causa más frecuente de muerte (11 pacientes, 57,89% del total). La media del tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el fallecimiento fue de 13.6 días, produciéndose la mitad de las defunciones en los primeros 8 días desde el ingreso y el 25% en los primeros 6 días.

Nuestros resultados son acordes con lo encontrado en la literatura. La tasa de mortalidad se sitúa dentro del rango general que se maneja en la mayoría de series nacionales e internacionales, concentrándose el exceso de mortalidad en los primeros días en línea con las observaciones de la serie de Chatterton BD¹⁷⁷. Respecto a las causas de muerte, se reafirma la enfermedad cardiovascular como la principal responsable de la mortalidad asociada a la fractura de cadera. Concretamente es la insuficiencia cardiaca la que produce la gran mayoría de las muertes. El infarto agudo de miocardio sólo se verificó como causa del fallecimiento en un único paciente. No obstante, no se puede descartar la cardiopatía isquémica aguda o una arritmia maligna como el origen primario de la “parada cardiaca” que figura como causa de la muerte en dos pacientes. De todas formas, la insuficiencia cardiaca se perfila con diferencia como la principal responsable del desenlace fatal de los pacientes ingresados por fractura osteoporótica de cadera. Este hecho no hace más que enfatizar el impacto sanitario de esta entidad, que por sí sola es la afección que genera más ingresos hospitalarios en la población mayor de 65 años, siendo la responsable del 5% del total de hospitalizaciones que se producen en nuestro país²⁰¹. En los últimos años se ha visto un descenso en la tasa de insuficiencia cardiaca ajustada por edad gracias a la mejora en el tratamiento tanto de la propia insuficiencia cardiaca como de las enfermedades que desembocan en ella en su estadio terminal. Sin embargo, el propio envejecimiento de la población y el mejor pronóstico de la insuficiencia cardiaca por la mejora terapéutica, auguran un incremento de la prevalencia de esta entidad en términos absolutos.

Esta alarmante realidad refuerza la necesidad de un manejo multidisciplinar de los pacientes ingresados por fractura de cadera, con el fin de instaurar el tratamiento pertinente lo antes posible para frenar toda la cascada de acontecimientos adversos que abocan en un desenlace fatal.

VI. CONCLUSIONES

- Los biomarcadores cardiacos (pro-BNP y troponina I) determinados al ingreso del paciente tras sufrir una fractura osteoporótica de cadera se relacionan con el desarrollo posterior de eventos cardiovasculares y son, por tanto, factores predictores de morbimortalidad cardiovascular.
- La anemia, la ferropenia y la transfusión de sangre alogénica se relacionan con la aparición de eventos cardiovasculares tras el ingreso por fractura osteoporótica de cadera.
- Las complicaciones cardiovasculares son frecuentes en los primeros 30 días tras el ingreso por fractura osteoporótica de cadera, constituyendo una de las principales causas de mortalidad en este tipo de patología.

VII. BIBLIOGRAFÍA

¹ Gillespie WJ. Extracts from “clinical evidence”: hip fracture. *BMJ* 2001; 322 (7292): 968-75.

² Zuckerman JD. Hip fracture. *N Engl J Med* 1996; 334(23): 1519-25.

³ Cumming RG, Klineberg R, Katelaris A. Cohort study of risk of institutionalization after hip fracture. *Aust N Z J Public Health* 1996; 20(6): 579-82.

⁴ Reguant F, Bosch J, Montesinos J, Arnau A, Ruiz C, Esquiús P. Factores pronóstico de mortalidad en los pacientes mayores con fractura de cadera. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2012; 59(6):289-98.

⁵ Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17(7): 1237-44.

⁶ Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañón E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Interna* 2002 Aug; 19(8): 389-95.

⁷ Álvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008; 42(2): 278-85.

⁸ Instituto de Información Sanitaria. Estadísticas Comentadas: La Atención a la Fractura de Cadera en los Hospitales del SNS [Publicación en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010. Disponible en: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>.

⁹ García S, Plaza R, Popescu D, Estaban PL. Fracturas de cadera en las personas mayores de 65 años: diagnóstico y tratamiento. *JANO* 2-8 Setiembre 2005. Vol LXIX nº 1574: 23-9.

¹⁰ Rojo-Venegas K, Aznarte-Padial P, Calleja-Hernández MA, Contreras-Ortega C, Martínez Montes JL, López-Mezquita Molina B, Faus Dader MJ. Factores de riesgo en una población anciana: escalas de valoración para la prevención de fracturas de cadera. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2010; 54(3): 167-73.

¹¹ Herrera A, Martínez A, Fernández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop* 2006; 30(1): 11-4.

¹² Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992; 2(6): 285-9.

¹³ Jordan KM, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(5): 795-806.

¹⁴ Bardales Mas Y, González Montalvo JI, Abizanda Soler P, Alarcón Alarcón MT. Guías clínicas de fractura de cadera. Comparación de sus principales recomendaciones. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2012; 47(5):220-27.

¹⁵ Jacobsen SJ, Goldberg J, Miles TP, Brody JA, Stiers W, Rimm AA. Regional variation in the incidence of hip fracture: US white women aged 65 years and older. *JAMA* 1990; 264(4): 500-02.

¹⁶ Finsen V, Benum P. Changing incidence of hip fractures in rural and urban areas of central Norway. *Clin Othop* 1987; (218):104-10.

¹⁷ Elffors I, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J et al. The variable incidence of hip fracture in Southern Europe: The MEDOS study. *Osteoporos Int* 1994; 4(5): 253-63.

¹⁸ Montero Furelos LA, Colino Sánchez AL, Trobajo de las Matas JE, Quevedo García LA. Fracturas de cadera, variaciones estacionales e influencia de los parámetros climatológicos. *Rev Ortop Traumatol* 2001; 45(5): 384-88.

¹⁹ Avery JG. Fractures during ice and snow. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6311): 270.

²⁰ Ralis ZA. Epidemics of fractures during periods of snow and ice. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293(6545): 484.

²¹ Ralis ZA, Barker EA, Leslie IJ, Morgan WJ, Ross AC, White SH. Snow-and-ice fracture in the UK, a preventable epidemic. *Lancet* 1988; 331(8585): 589-90

²² Cuenca J, Martínez AA, Herrera A, Herrero L, Sola A, Panisello JJ. Cambios epidemiológicos de las fracturas de tercio proximal de fémur en un periodo de diez años. *Rev S And Traum y Ort* 2002; 22(2): 140-7.

²³ 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* 2004; 48(2): 113-21.

²⁴ Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Buena Práctica Clínica en Osteoporosis. 2ª ed Madrid: International Marketing & Communication, S.A.; 2008.

²⁵ Guerra- García MM, Rodríguez-Fernández JB, Puga-Sarmiento E, Charle-Crespo MA, Gomes-Carvalho CS, Prejigueiro-Santás A. Incidencia de la fractura de cadera osteoporótica en Galicia en relación con la dispensación de medicamentos con indicación en su prevención y tratamiento. *Aten Primaria* 2011; 43(2): 82-8.

²⁶ Manzarbeitia J. Fracturas de cadera en los ancianos. *Rev Esp Econ Salud* 2005; 4: 208-17.

²⁷ Russell-Aulet M, Wang J, Thornton JC, Colt EW, Pierson RN Jr. Bone mineral density and mass in a cross-sectional study of white and Asian women. *J Bone Miner Res* 1993; 8(5): 575-82.

-
- ²⁸ Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *New Engl J Med* 1995; 332 (12):767-73.
- ²⁹ Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (4): 721-39.
- ³⁰ Robinson CM, Royds M, Abraham A, McQueen MM, Court-Brown CM, Christie J. Refractures in patients at least forty-five years old: a prospective analysis of twenty-two thousand and sixty patients. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A (9): 1528-33.
- ³¹ Rincón-Sierra O, Diaz-Yamal I, Pérez-Agudelo LE. Patogénesis de la osteoporosis: papel de los estrógenos. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2007; 58(2): 142-50.
- ³² Lafita J, Pineda J, Fuentes C, Martínez JP. Osteoporosis secundarias. *Anales Sis San Navarra* 2003; 26(3): 53-62.
- ³³ Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1995; 10(11): 1802-15.
- ³⁴ Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286(22): 2815-22.
- ³⁵ Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315(7112): 841-6.
- ³⁶ Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15(6): 993-1000.
- ³⁷ Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16 (Suppl 2): S3-7.
- ³⁸ Blake AJ, Morgan K, Bendall MJ, Dallosso H, Ebrahim SB, Arie TH et al. Falls by elderly people at home: prevalence and associated factors. *Age Ageing* 1988; 17(6): 365-72.
- ³⁹ Campbell AJ, Reinken J, Allan BC, Martinez GS. Falls in old age: a study of frequency and related clinical factors. *Age Ageing* 1981; 10(4). 264-70.
- ⁴⁰ Melton LJ 3rd. Hip fractures: a worldwide problem today and tomorrow. *Bone* 1993, 14 (1): 1-8.
- ⁴¹ Armstrong AL, Wallace VA. The epidemiology of hip fractures and methods of prevention. *Acta Orthop Bel* 1994, 60(1): 85-101.

-
- ⁴² Runge M. Multifactorial pathogenesis of gait disorders, falls and hip fractures in the elderly. *Z Gerontol Geriatr* 1997; 30 (84): 267-75.
- ⁴³ Chehade M, Gill TK, Visvanathan R. Low Energy Trauma in Older Persons: Where to Next?. *Open Orthop J* 2015; 9: 361-6.
- ⁴⁴ Woolf AD, Akesson K. Preventing fractures in elderly people. *BMJ* 2003; 89-95.
- ⁴⁵ Herrera A, Canales V, Peguero A. Fracturas trocantéreas en el anciano. En: Fernández Portal L, dir. *Fracturas en el Anciano*. 1º Ed. Madrid: Medical & Marketing Communications 2001. p. 167-86.
- ⁴⁶ Piirtola M, Vahlberg T, Löppönen M, Riihala I, Isoaho R, Kivelä SL. Fractures as predictors of excess mortality in the aged-a population based study with 12-year follow-up. *Eu J Epidemiol* 2008; 23(11): 747-55.
- ⁴⁷ Pages E, Cuxart A, Iborra J, Olona M, Bermejo B. Fracturas de cadera en el anciano: determinantes de mortalidad y capacidad de marcha. *Med Clin* 1998; 110: 687-91.
- ⁴⁸ González-Montalvo JI, Alarcón T, Hormigo Sánchez AI. ¿Por qué fallecen los pacientes con fractura de cadera?. *Med Clin (Barc)* 2011; 137(8): 355-60.
- ⁴⁹ Giversen IM. Time trends of mortality after first hip fractures. *Osteoporos Int* 2007; 18: 721-32.
- ⁵⁰ Haleem S, Lutchman L, Mayahi R, Grice JE, Parker MJ. Mortality following hip fracture: trends and geographical variations over the last 40 years. *Injury* 2008; 39: 1157-63.
- ⁵¹ Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 2009; 302 (14): 1573-9.
- ⁵² Kannegaard PN, Van der Mark S, Eiken P, Abrahamsen B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing* 2010; 39(2): 203-9.
- ⁵³ Aharonoff GB, Koval KJ, Skovron ML, Zuckerman JD. Hip fractures in the elderly : predictors of one year mortality. *J Orthop Trauma* 1997; 11(3):162-5.
- ⁵⁴ 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; 331 (7529): 1374.
- ⁵⁵ Brossa Torruella A, Tobias Ferrer J, Zorrilla Ribeiro J, López Borrás E, Alabart Teixidó A, Belmonte Garrido M. Mortalidad a los tres años con fractura de fémur. *Med Clin (Barc)* 2005; 124(2): 53-4.

⁵⁶ Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int* 2009; 20(10): 1633-50.

⁵⁷ Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301 (5): 513-21.

⁵⁸ Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, Boonen S. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 2010; 152(6): 380-90.

⁵⁹ Rosencher N, Vielpeau C, Emmerich J, Fagnani F, Samama M. Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: The ESCORTE study. *J Thromb Haemost* 2005; 3(9): 2006-14.

⁶⁰ Zahn HR, Skinner JA, Porteous MJ. The preoperative prevalence of deep vein thrombosis in patients with femoral neck fractures and delayed operation. *Injury* 1999; 30 (9): 605-7.

⁶¹ Gerber Y, Melton LJ 3rd, Weston SA, Roger VL. Osteoporotic fractures and Heart Failure in the Community. *Am J Med* 2011May; 124(5): 418-25.

⁶² Van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. *Circulation* 2008; 118(19): 1946-52.

⁶³ Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, Byberg L, Garmo H, Ahlbom A et al. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA* 2009; 302(15): 1666-73.

⁶⁴ Carbone LD, Cross JD, Raza SH, Bush AJ, Sepanski RJ, Dhawan S et al. Fracture risk in men with congestive heart failure risk reduction with spironolactone. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(2): 135-8.

⁶⁵ Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4): 754-9.

⁶⁶ Carbone L, Buzková P, Fink HA, Lee JS, Chen Z, Ahmed A et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2010; 31(1): 77-84.

⁶⁷ Popovic JR, Hall MJ. Health NCF, Statistics. Advance data from vital and health statistics. Hyattsville; Maryland: 2001. 1999 National Hospital Discharge Survey.

⁶⁸ Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Clakins H, Chaikof E, Fleischmann KE et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007; 116: e418-e500.

⁶⁹ Ausset S, Minville V, Marquis C, Fourcade O, Rosencher N, Benhamou D et al. Postoperative myocardial damages after hip fracture repair are frequent and associated with a poor cardiac outcome: A three-hospital study. *Age Ageing* 2009; 38(4): 473-6.

⁷⁰ Huddleston JM, Gullerud RE, Smither F, Huddleston PM, Larson DR, Phy MP et al. Myocardial infarction after hip fracture repair: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(11): 2020-6.

⁷¹ Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(22): 2173-95.

⁷² Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Noveck H. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. *Arch Intern Med* 2002; 162(18): 2053-7.

⁷³ Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69(3): 89-95.

⁷⁴ Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(17): 1819-24.

⁷⁵ Amman P, Fehr T, Minder EI, Günter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27(6): 965-9.

⁷⁶ Bertinchant JP, Larue C, Pernel I, Ledermann B, Fabbro-Peray P, Beck L et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 1996; 29(6): 587-94.

⁷⁷ Dawson-Bowling S, Chettiar K, Cottam H, Worth R, Forder J, Fitzgerald-O'Connor I et al. Troponin T as a predictive marker of morbidity in patients with fractured neck of femur. *Injury* 2008; 39 (7): 775-80.

⁷⁸ Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2012; 126: 2020-35.

⁷⁹ Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006; 113 (16): 1958-65.

⁸⁰ Bajardí A, Cediél G, Carrasquer A, De Castro R, Sánchez R, Boqué C. Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68(6): 469-76.

⁸¹ Fisher AA, Southcott EN, Goh SL, Srikusalanukul W, Hickman PE, Davis MW et al. Elevated serum cardiac troponin I in older patients with hip fracture: incidence and prognostic significance. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008; 128 (10): 1073-9.

⁸² Sandhu A, Sanders S, Geraci SA. Prognostic value of cardiac troponins in elderly patients with hip fracture - a systematic review. *Osteoporos Int* 2013; 24(4): 1145-9.

⁸³ Hietala P, Strandberg M, Kiviniemi T, Strandberg N, Airaksinen J. Usefulness of Troponin T to predict short-term and long-term mortality in patients after hip fracture. *Am J Cardiol* 2014; 114 (2): 193-7.

⁸⁴ Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87(4): 1402-12.

⁸⁵ Quiroga B, Goicoechea M, García de Vinuesa S, Verde E, Verdalles U, Yuste C et al. Marcadores cardiacos en diferentes grados de enfermedad renal crónica: influencia de la inflamación y de la afectación cardiaca previa. *Med Clin (Barc)* 2012; 139(3): 98-102.

⁸⁶ Maisel AS, Mueller C, Adams K JR, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eu J Heart Fail* 2008; 10 (9): 824-39.

⁸⁷ Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(25): 2357-68.

⁸⁸ Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347(3): 161-7.

⁸⁹ Januzzi JL JR, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95(8): 948-54.

⁹⁰ Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term

prognosis in acute decompensated heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the international collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27(3): 330-7.

⁹¹ Mallick A, Januzzi JL Jr. Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68(6): 514-25.

⁹² Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frioies F, Ferreira A. N-terminal- pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110(15): 2168-74.

⁹³ Di Somma S, Magrini L, Pittoni V, Marino R, Mastrantuono A, Ferri E et al. In-hospital percentage BNP reduction is highly predictive for adverse events in patients admitted for acute heart failure: the Italian RED Study. *Crit Care* 2010; 14 (3): R116.

⁹⁴ Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006; 52 (8): 1528-38.

⁹⁵ McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351(9095): 9-13.

⁹⁶ De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345(14): 1014-21.

⁹⁷ Mazzone M, Forte P, Portale G, Mancini F, Ursella S, La Sala M et al. Brain natriuretic peptide and acute coronary syndrome. *Minerva Med* 2005; 96(1): 11-8.

⁹⁸ Feringa HH, Bax JJ, Elhendy A, de Jonge R, Lindemans J, Schouten O et al. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with postoperative cardiac events in patients undergoing surgery for abdominal aortic aneurism or leg bypass. *Am J Cardiol* 2006; 98(1): 111-5.

⁹⁹ Usmani A, Sharma P, Aneja A. Can brain natriuretic peptide identify noncardiac surgery patients at high risk for cardiac events?. *Cleve Clin J Med* 2007; 74 (1): S12-3.

¹⁰⁰ Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansdell D, Chan MT, Alonso-Coello P et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (17): 1599-606.

¹⁰¹ Ryding AD, Kumar S, Worthington AM, Burgess D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2009; 111(2): 311-9.

-
- ¹⁰² Rodseth RN, Biccard BM, Le Manach Y, Sessler DI, Lurati Buse GA, Thabane L et al. The Prognostic Value of Pre-Operative and Post-Operative B-Type Natriuretic Peptides in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JACC* 2014; 63(2): 170-80.
- ¹⁰³ Oscarsson A, Fredriksin M, Sörliden M, Anskär S, Eintrei C. N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide is a predictor of cardiac events in high-risk patients undergoing acute hip fracture surgery. *Br J Anaesth* 2009; 103 (2): 206-12.
- ¹⁰⁴ Chong CP, Ryan JE, van Gaal WJ, Lam QT, Sinnappu RN, Burrell LM et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict postoperative cardiac complications and long-term mortality after emergency lower limb orthopedic surgery. *Am J Cardiol* 2010; 106(6): 865-72.
- ¹⁰⁵ Chong CP, Lim WK, Velkoska E, van Gaal WJ, Ryan JE, Savige J et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and angiotensin-converting enzyme-2 levels and their association with postoperative cardiac complications after emergency orthopedic surgery. *Am J Cardiol* 2012; 109(9): 1365-73.
- ¹⁰⁶ Maldonado Eloy-Gracia J, Maldonado Taillefer J, Romero de la Cruz MD, García Vallejo JJ, Muñoz Gómez M. Anemias: definición y transfusión en Cirugía. En: Muñoz M (coord). *Anemia y transfusión en cirugía*. Málaga: SPICUM; 2002. p. 19-49.
- ¹⁰⁷ Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 (10): 1274-80.
- ¹⁰⁸ Blanc B, Finch CA, Hallberg L. Nutritional Anaemias. Report of a WHO Scientific Group. *WHO Tech Rep Ser* 1968; 405 (1): 1-40.
- ¹⁰⁹ Chaves PH, Volpato S, Fried L. Challenging the World Health Organization criteria for anemia in the older woman. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: S3
- ¹¹⁰ Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical, diagnosis and biological issues. *Blood Rev* 2001; 15 (1): 9-18.
- ¹¹¹ Bisbe Vives E, Basora Macaya M. Algoritmo para el tratamiento de la anemia preoperatoria. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2015; 62 (Supl 1): 27-34.
- ¹¹² Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl 7A): S58-69.
- ¹¹³ Adunsky A, Lichtenstein A, Mizrahi E, Arad M, Heim M. Blood transfusion requirements in elderly hip fracture patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 36(1): 75-81.
- ¹¹⁴ Garcia Pacual E. Tratamiento de la anemia en cirugía de fractura de cadera. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2015; 62 (1): 57-62.

¹¹⁵ Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J et al. The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *J Orthop Trauma* 2004; 18(6): 369-74.

¹¹⁶ Gruson KI, Aharonoff GB, Egol KA, Zuckerman JD, Koval KJ. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* 2002; 16(1): 39-44.

¹¹⁷ Hamam JS. Aplicación de un protocolo de uso racional de hemoderivados en pacientes ancianos intervenidos de fractura de cadera [tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2011.

¹¹⁸ Izuel M. Efectividad de un protocolo de ahorro de sangre en pacientes ancianos intervenidos de fractura de cadera [tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2006.

¹¹⁹ Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatrics* 2008; 8: 1.

¹²⁰ Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl7A): S3-10.

¹²¹ Urrutia A, Sacanella E, Mascaro J, Formiga F. Anemia en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2010; 45(5): 291-97.

¹²² Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104(8): 2263-8.

¹²³ Bisbe E, Castillo J, Saez M, Santiveri X, Ruiz A, Muñoz M. Prevalence of preoperative anemia and hematinic deficiencies in patients scheduled for elective major orthopedic surgery. *Transfus Altern Transfus Med* 2008; 10(4): 166-73.

¹²⁴ 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: 54-57.

¹²⁵ Martínez AA, Herrera A, Cuenca J, Panisello JJ. Estudio comparativo de dos abordajes quirúrgicos para la colocación del tornillo-placa deslizante de cadera. Nota técnica. *Rev Ortop Traumatol* 2001; 2: 123-125.

¹²⁶ Parker MJ, Pryor GA. Internal fixation or arthroplasty for displaced cervical hip fractures in the elderly: a randomised controlled trial of 208 patients. *Acta Orthop Scand* 2000; 71(5): 440-6.

¹²⁷ McBride DJ, Stother IG. Blood transfusion requirements in elderly patients with surgically treated fractures of the femoral neck. *J R Coll Surg Edinb* 1988; 33 (6): 311-3.

¹²⁸ García-Erce JA, Cuenca J, Solano VM. Factores predictivos de la necesidad de transfusión en la fractura subcapital de cadera en pacientes de más de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(5): 161-6.

¹²⁹ Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003; 49 (10): 1573-8.

¹³⁰ Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341(26): 1986-95.

¹³¹ Weatherall M, Maling TJ. Oral iron therapy for anaemia after orthopaedic surgery: randomized clinical trial. *ANZ J Surg* 2004; 74(12). 1049-51.

¹³² Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Modrego FJ. Safety and usefulness of parenteral iron in the management of anemia due to hip fracture in the elderly. *Med Clin (Barc)* 2004; 123(8): 281-5.

¹³³ Caramelo C, Justo S, Gil P. Anemia en la insuficiencia cardiaca: fisiopatología, patogenia, tratamiento e incógnitas. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(8): 848-60.

¹³⁴ Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new -onset heart failure. *Circulation* 2003; 107(2): 223-5.

¹³⁵ Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Laina A. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol* 2003; 60 (1): S93-102.

¹³⁶ Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(10): 818-27.

¹³⁷ Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(11): 1933-9.

¹³⁸ Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology* 2009; 110(3): 574-81.

¹³⁹ Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation* 2008; 117(4): 478-84.

¹⁴⁰ Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007; 116(5): 471-9.

-
- ¹⁴¹ Carson JL, Poses RM, Spence RK, Bonavita G. Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet* 1988; 1(8588): 727-9.
- ¹⁴² Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996; 348 (9034): 1055-60.
- ¹⁴³ Carson JL, Duff A, Berlin JA, Lawrence VA, Poses RM, Huber EC et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA* 1998; 279 (3): 199-205.
- ¹⁴⁴ 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 (1): 47-51.
- ¹⁴⁵ 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.
- ¹⁴⁶ Swain DG, Nightingale PG, Patel JV. Blood transfusion requirements in femoral neck fracture. *Injury* 2000; 31(1): 7-10.
- ¹⁴⁷ 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.
- ¹⁴⁸ Koval KJ, Rosenberg AD, Zuckerman JD, Aharonoff GB, Skovron ML, Bernstein RL et al. Does blood transfusion increase the risk of infection after hip fracture?. *J Orthop Trauma* 1997; 11(4): 260-5.
- ¹⁴⁹ Levi N. Blood transfusion requirements in intracapsular femoral neck fractures. *Injury* 1996; 27(10): 709-11.
- ¹⁵⁰ García-Erce JA, Solano VM, Cuenca J, Ortega P. La hemoglobina preoperatoria como único factor predictor de las necesidades transfusionales en la artroplastia de rodilla. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2002; 49: 254-60.
- ¹⁵¹ Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Herrera A. Valores hematimétricos preoperatorios y tipo de fractura como factores de riesgo transfusional en fracturas trocantéreas de cadera en pacientes mayores de 65 años. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2004; 51(9): 515-22.
- ¹⁵² García-Erce JA, Giralt M. Riesgos de la transfusión sanguínea. En: Muñoz M (coord.). *Actualización en Medicina Transfusional Perioperatoria*. Málaga: SPICUM; 2004.p.163-86.
- ¹⁵³ Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288(12): 1499-507.

¹⁵⁴ Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E 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(1): 39-52.

¹⁵⁵ Leal-Noval SR, Rincón –Ferrari MD, García-Curiel A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Larana P, Garnacho-Montero J et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 2001; 119(5):1461-8.

¹⁵⁶ Saleh A, Small T, Chandran Pillai AL, Schiltz NK, Klika AK, Barsoum WK. Allogenic blood transfusion following total hip arthroplasty: results from the nationwide inpatient sample, 2000 to 2009. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96 (18): e155.

¹⁵⁷ Muñoz M, Leal-Noval SR, García-Erce JA, Naveira E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2007; 31(7): 388-98.

¹⁵⁸ Weber EW, Slappendel R, Prins MH, 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 Analg* 2005; 100(5): 1416-21.

¹⁵⁹ Muñoz M, Bisbe E, García-Erce JA, Cuenca J. Allogenic blood transfusion and wound healing disturbance after orthopaedic surgery. *Anesth Analg* 2005; 101(6): 1889-90.

¹⁶⁰ Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonnenberg FA et al. Risk of bacterial infection associated with allogenic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion* 1999; 39(7): 694-700.

¹⁶¹ Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Manuel V, Herrera A. Infección postoperatoria en las fracturas de cadera: la transfusión y su efecto inmunomodulador. *Rev Esp Cir Osteoartic* 2003; 38(216): 151-56.

¹⁶² 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; 20(10): 675-9.

¹⁶³ Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction?. *Blood* 2001; 97(5): 1180-95.

¹⁶⁴ Pereira A. Artificial blood and other measures aimed at reducing allogeneic blood transfusion. *Med Clin (Barc)* 2002; 119(1): 30-5.

¹⁶⁵ 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(10): 1447-52.

¹⁶⁶ Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Molina J, Muñoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing

displaced sucapital hip fracture repair: preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125(5): 342-7.

¹⁶⁷ García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A et al. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sang* 2005; 88(4): 235-43.

¹⁶⁸ García-Erce JA, Cuenca J, Haman-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; 97(3): 260-7.

¹⁶⁹ Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17.

¹⁷⁰ Hébert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases?. *Crit Care Med* 2001; 29(2): 227-34.

¹⁷¹ Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.

¹⁷² Carson JL, Terrin ML, Barton FB, Aaron R, Greenburg AG, Heck DA et al. A pilot randomized trial comparing symptomatic vs hemoglobin –level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 1998; 38(6): 552-9.

¹⁷³ Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med* 2011; 365: 2453-62.

¹⁷⁴ McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285(26): 1441-6.

¹⁷⁵ Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2002. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2005.

¹⁷⁶ Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6(G): 3-12.

¹⁷⁷ Chatterton BD, Moores TS, Ahmad S, Cattell A, Roberts PJ. Cause of death and factors associated with early in-hospital mortality after hip fracture. *Bone Joint J* 2015; 97-B: 246-51.

¹⁷⁸ Boereboom FT, Raymakers JA, Duursma SA. Mortality and causes of death after hip fractures in the Netherlands. *Neth J Med* 1992; 41(1-2): 4-10.

¹⁷⁹ Izquierdo M, Ochoa C, Sánchez I, Hidalgo M, Lozano F, Martín T. Epidemiología de la fractura osteoporótica de cadera en la provincia de Zamora (1993). *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 357-67.

¹⁸⁰ Martínez-Íñiguez J, Sáez F, Martínez MV. Mortalidad de las fracturas de cadera del anciano. Factores de riesgo. *Rev Ortop Traumatol* 1997; 41(5): 466-70.

¹⁸¹ Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2006; 17(3): 464-70.

¹⁸² Tanner DA, Kloseck M, Crilly RG, Chesworth B, Gilliland J. Hip fractures types in men and women change differently with age. *BMC Geriatr* 2010; 10: 12.

¹⁸³ 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, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

¹⁸⁴ Paksima N, Koval KJ, Aharanoff G, Walsh M, Kubiak EN, Zuckerman JD et al. Predictors of mortality after hip fracture: a 10-year prospective study. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008; 66(2): 111-7.

¹⁸⁵ Cuenca J. Estudio de las fracturas de tercio proximal de fémur en el anciano [tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2001.

¹⁸⁶ 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>.

¹⁸⁷ 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.nz>.

¹⁸⁸ Chilov MN, Cameron ID, March LM; Australian National Health and Medical Research Council. Evidence-based guidelines for fixing broken hips: an update. *Med J Aust* 2003; 179 (9): 489-93.

¹⁸⁹ Bottle A, Aylin P. Mortality associated with delay in operation after hip fracture: observational study. *BMJ* 2006; 332(7547): 947-51.

¹⁹⁰ 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 (3): 483-9.

¹⁹¹ 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 (9): 702-9.

-
- ¹⁹² Izuel M, García-Erce JA, Gómez-Barrera M, Cuenca J, Abad R, Rabanaque MJ. Relationship between allogenic blood transfusion, iron deficiency and nosocomial infection in patients with hip fracture. *Med Clin (Barc)* 2008; 131 (17): 647-52.
- ¹⁹³ Kumar D, Mbako AN, Riddick A, Patil S, Williams P. On admission haemoglobin in patients with hip fracture. *Injury* 2011; 42(2): 167-70.
- ¹⁹⁴ Real Decreto 1088/2005 del 16 de septiembre (BOE nº 225 del 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 de España.
- ¹⁹⁵ Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Cardona R, Pérez-Serrano L, Muñoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *Int J Surg* 2007; 5(2): 89-94.
- ¹⁹⁶ Dobson R. Hospital halves use of blood transfusion in hip surgery. *BMJ* 2002; 325: 564.
- ¹⁹⁷ Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J et al. Effects of blood transfusion on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *Transfusion* 2003; 43 (10): 1358-65.
- ¹⁹⁸ Goodnough LT. The use of erythropoietin to increase red cell mass. *Can J Anaesth* 2003; 50(6 Suppl): S10-8.
- ¹⁹⁹ Ripalda J. Estudio epidemiológico comparativo de las fracturas de extremo proximal de fémur en el paciente anciano en el Hospital Universitario Miguel Servet entre 1998 y 2006 [tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2011.
- ²⁰⁰ Poh KS, Lingaraj K. Complications and their risk factors following hip fracture surgery. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2013; 21(2): 154-7.
- ²⁰¹ Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol Supl* 2008; 8: 2E-9E.
- ²⁰² Murphy EL, Kwaan N, Looney MR, Gajic O, Hubmayr RD, Gropper MA et al. risk factors and outcomes in transfusion-associated circulatory overload. *Am J Med* 2013; 126 (4): 357.e29-38.
- ²⁰³ Landesberg G. Monitoring for myocardial ischemia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19(1). 77-95.
- ²⁰⁴ Beattie WS, Karkouti K, Tait G, Steel A, Yip P, McCluskey S et al. Use of clinically based troponin underestimates the cardiac injury in non-cardiac surgery: a single-centre cohort study in 51.701 consecutive patients. *Can J Anesth* 2012; 59: 1013-1022.

²⁰⁵ Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency, *Eur Heart J* 2015; 36(11): 657-68.

²⁰⁶ Foley RN. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *J Ren Care* 2010; 36 (Suppl 1): 4-8.

²⁰⁷ Klein I, Ojamaa K. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9.

²⁰⁸ Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol* 2004; 29(3): 139-50.

²⁰⁹ Wustmann K, Kucera JP, Zanchi A, Burow A, Stuber T, Chappuis B et al. activation of electrical triggers of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6): 2104-8.

²¹⁰ Peters A, Ehlers M, Blank B, Exler D, Falk C, Kohlmann T et al. Excess triiodothyronine as a risk factor of coronary events. *Arch Intern Med* 2000; 160 (13). 1993-9.

²¹¹ Pearce EN, Yang Q, Benjamin EJ, Aragam J, Vasani RS. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart study. *Thyroid* 2010; 20(4): 369-73.

²¹² Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk: A Meta-analysis. *JAMA* 2015; 313 (20): 2055-65.

²¹³ Panula J, Pihlajamäki H, Mattila VM, Jaatinen P, Vahlberg T, Aarnio P et al. Mortality and cause of death in hip fracture patients aged 65 or older-a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 105.