



“UTILIDAD DEL HIERRO INTRAVENOSO EN EL PERIOPERATORIO DEL PACIENTE ANCIANO CON FRACTURA DE CADERA.”

**Tesis para la obtención del grado de
Doctor por la Universidad de Córdoba presentada por el licenciado**

José Antonio Serrano Trenas

Y dirigida por los doctores

D. Pedro Carpintero Benítez

D^a. Pilar Font Ugalde

Año 2009

TITULO: *Utilidad del hierro intravenoso en el perioperatorio del paciente anciano con fractura de cader*

AUTOR: JOSE ANTONIO SERRANO TRENAS

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2009
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

ISBN-13: 978-84-7801-961-8
D.L.: CO 974-2009

*Este ensayo clínico ha recibido ayuda económica del **MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO**, a través del **Instituto de salud Carlos III**, donde ha sido identificado con el código de protocolo EC07/90842, en el Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud para la realización de proyectos de investigación clínica de carácter no comercial con medicamentos de uso humano, en el marco del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I) para el periodo 2004-2007.*

*Para ello ha recibido previamente autorización de la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**, donde se le ha asignado el número EudraCT 2007-007044-10.*

UNIVERSIDAD
DE
CORDOBA



TÍTULO DE LA TESIS:

“UTILIDAD DEL HIERRO INTRAVENOSO EN EL PERIOPERATORIO DEL PACIENTE ANCIANO CON FRACTURA DE CADERA.”

DOCTORANDO/A:

JOSÉ ANTONIO SERRANO TRENAS

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El estudio presentado por el licenciado José Antonio Serrano Trenas como trabajo para la obtención del grado de Doctor, ha sido realizado bajo nuestra dirección, desde su planteamiento hasta su escritura final.

Se ha llevado a cabo con los pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario “Reina Sofía” de Córdoba.

Todo el trabajo ha sido riguroso y acorde con los principios de la Metodología de la Investigación y sus resultados son originales y congruentes con la hipótesis de trabajo. Por todo ello y a nuestro juicio es suficiente y adecuado para la obtención del mencionado grado de Doctor.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 15 de Mayo de 2009

Firma de los directores

Fdo: Pedro Carpintero Benítez

Fdo.: Pilar Font Ugalde

A mi padre,
al que llevaré siempre en mi corazón.

AGRADECIMIENTOS:

A mis directores, sin cuya ayuda este trabajo no hubiera sido posible.

A mis compañeros (en especial médicos residentes), por su colaboración, paciencia y comprensión durante la realización de este estudio.

Al personal de enfermería de quirófanos y de hospitalización de nuestro hospital, por su cariño, entrega y profesionalidad en el tratamiento de los ancianos con fractura de cadera.

Al Servicio de Documentación Clínica de nuestro hospital, en especial a D. Antonio Romero, por los datos facilitados para la escritura de este trabajo.

Al Servicio de Análisis Clínicos de nuestro hospital, por su colaboración en la recogida y realización de las analíticas a los pacientes.

A mi familia, por haber sufrido las largas horas de trabajo robadas a su tiempo.

TABLA DE CONTENIDO:

1. RESUMEN.	19
2. INTRODUCCIÓN.	21
Fractura de cadera osteoporótica. Concepto. Tipos.	21
Epidemiología de la fractura de cadera osteoporótica.	24
Datos del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.	24
Tratamiento de las fracturas de cadera.	26
Complicaciones del anciano con fractura de cadera.	27
Mortalidad del anciano con fractura de cadera.	28
Eritropoyesis.	31
Anemia. Mecanismos compensatorios y manifestaciones clínicas.	32
Anemia del paciente crítico o intervenido quirúrgicamente.	34
Necesidades transfusionales de los pacientes intervenidos de fractura de cadera.	36
Riesgos de la transfusión de sangre alogénica (89-92).	37
Medidas de ahorro de sangre en pacientes quirúrgicos no programados. ...	41
Preparados de hierro intravenoso. Efectos adversos.	46
Uso del Hierro intravenoso en pacientes con fractura de cadera.	48
Justificación del estudio.	52
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	53
Hipótesis.	53
Objetivos.	53
4. MATERIAL Y MÉTODOS.	55
Tipo de estudio.	55
Sujetos de estudio.	55
Cálculo del tamaño muestral.	55
Criterios de inclusión.	56
Criterios de exclusión:	56
Aleatorización.	56
Tratamiento.	57
Variables.	58
Análisis estadístico.	62
Revisión bibliográfica.	64
Software empleado.	65

5. RESULTADOS.....	67
Análisis descriptivo.	67
Análisis bivariante.....	73
Análisis Multivariante.....	82
6. DISCUSIÓN.	87
7. CONCLUSIONES.....	93
8. DOCUMENTO ANEXO.	95
9. BIBLIOGRAFÍA.	99

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1: Factores de riesgo relacionados con la mortalidad.	31
Tabla 2: Problemas y efectos secundarios de la transfusión alogénica.	41
Tabla 3: Medidas de ahorro de sangre en intervención quirúrgica no programada.	45
Tabla 4: Estudios publicados con hierro intravenoso en pacientes con fractura de cadera.	51
Tabla 5: Tipos de fractura.	67
Tabla 6: Fracturas asociadas.	68
Tabla 7: Comorbilidades basales.	68
Tabla 8: Parámetros analíticos basales.	70
Tabla 9: Intervención quirúrgica realizada.	71
Tabla 11: Antecedentes personales según grupo de tratamiento.	74
Tabla 12: Parámetros analíticos basales según el grupo de tratamiento.	75
Tabla 13: Variables resultado en función del grupo de tratamiento.	76
Tabla 14: Análisis de varianza de medidas repetidas para el hematocrito.	77
Tabla 15: Análisis de varianza de medidas repetidas para la hemoglobina.	79
Tabla 16: Análisis de varianza de medidas repetidas para el recuento de hematíes.	80
Tabla 10: Resumen del análisis de supervivencia (método de Kaplan-Meier).	81
Tabla 17: Resumen de la regresión lineal múltiple.	83
Tabla 18: Resumen de la Regresión de Cox.	85

ÍNDICE DE GRÁFICOS:

Gráfico 1: Pacientes intervenidos de fractura de cadera en el H. Reina Sofía de Córdoba.	25
Gráfico 2: Riesgo anestésico según la escala ASA.....	69
Gráfico 3: Porcentaje de pacientes en función del número de concentrados transfundidos postoperatoriamente.....	72
Gráfico 4: Porcentaje y tipo de infecciones sufridas.....	73
Gráfico 5: Análisis de varianza de medidas repetidas para el hematocrito.	77
Gráfico 6: Análisis de varianza de medidas repetidas para la hemoglobina. ...	79
Gráfico 7: Análisis de varianza de medidas repetidas para el recuento de hematíes.	80

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1: Fracturas intracapsulares de cadera..... 23
Figura 2: Fracturas extracapsulares de cadera..... 23

1. RESUMEN.

Introducción: La transfusión de sangre alogénica en los pacientes que se someten a intervención quirúrgica aumenta la incidencia de infecciones, la mortalidad y la estancia hospitalaria. El hierro intravenoso es una alternativa a la transfusión alogénica que puede contribuir a la recuperación de las pérdidas sanguíneas de forma rápida y segura. **Objetivos:** comprobar la eficacia y seguridad del hierro-sacarosa intravenoso en los pacientes ancianos intervenidos quirúrgicamente de fractura de cadera para ver si este tratamiento reduce sus necesidades transfusionales, su morbimortalidad y su estancia hospitalaria. **Material y Método:** se realizó un estudio experimental prospectivo, controlado, aleatorizado y abierto con 200 pacientes intervenidos de fractura de cadera osteoporótica en el Hospital Reina Sofía de Córdoba. Al grupo A (grupo control, 100 pacientes) no se le administró ningún tratamiento especial y al grupo B (grupo tratado, 100 pacientes) se le administraron 600 mg de hierro-sacarosa intravenoso repartidos en 3 dosis de 200 mg cada 48 horas. Se realizaron determinaciones analíticas al ingreso, 24 horas y 7º día postintervención. Se recogieron la necesidad de transfusión, el número de concentrados transfundidos, la mortalidad, la incidencia de infecciones urinarias, respiratorias y de la herida quirúrgica y la duración de la estancia hospitalaria. Se realizaron contrastes bivariantes, un modelo de Regresión Lineal Múltiple y un estudio de supervivencia mediante una Regresión de Cox para encontrar los factores predictores del número de concentrados necesarios y de la mortalidad. **Resultados:** La diferencia en el porcentaje de pacientes transfundidos (41,3% en el grupo A frente a 33,3% en el grupo B) y en el número de concentrados necesarios ($0,87 \pm 1,21$ en el grupo A frente a $0,76 \pm 1,16$ en el grupo B) no alcanzaron la significación estadística. Tampoco hubo diferencias al contrastar la incidencia de infecciones, la morbimortalidad y la estancia hospitalaria entre ambos grupos. Los pacientes del grupo B presentaron niveles de hematocrito al 7º día postoperatorio significativamente superiores a los del medido a las 24 horas de la intervención, hallazgo que no se encontró en el grupo A. **Conclusiones:** las necesidades transfusionales, la morbimortalidad y el tiempo de estancia hospitalaria

de los pacientes ancianos intervenidos de fractura de cadera son independientes del tratamiento con hierro-sacarosa intravenoso, aunque los pacientes tratados con dicho fármaco experimentan una recuperación más rápida de las pérdidas sanguíneas sufridas por la fractura y por la intervención quirúrgica. Se confirman la seguridad y escasez de efectos secundarios del tratamiento.

2. INTRODUCCIÓN.

La fractura de cadera osteoporótica es un problema que por su frecuencia y gravedad sobrepasa el ámbito médico-sanitario extendiéndose al plano social, familiar y económico. Su incidencia va en aumento progresivo y las modernas técnicas terapéuticas actuales exigen en la mayoría de los casos un tratamiento quirúrgico precoz para intentar la restauración al estado funcional previo del paciente lo más rápidamente posible.

El sangrado que se produce por la propia fractura y la pérdida de sangre que inevitablemente provoca la intervención quirúrgica conlleva con frecuencia un estado de anemia. La situación clínica de estos pacientes de edad avanzada y con múltiples enfermedades de base les hace especialmente vulnerables a las consecuencias deletéreas de dicha anemia.

La transfusión de sangre alogénica es el procedimiento habitualmente utilizado para evitar los efectos adversos del estado anémico de los pacientes sometidos a cirugía traumatológica no programada. Pero la escasez de donantes, el elevado coste de la recogida, procesamiento, almacenamiento y control de los productos sanguíneos y, sobre todo, los efectos adversos que la transfusión de sangre alogénica puede tener en un paciente sometido a algún tipo de intervención quirúrgica, han hecho que desde hace unas décadas se estén buscando tratamientos alternativos. Una de esas alternativas es el tratamiento con hierro intravenoso durante el periodo perioperatorio de estos pacientes.

Fractura de cadera osteoporótica. Concepto. Tipos.

Al hablar de fractura de cadera osteoporótica nos referimos a los diferentes tipos de fracturas de la extremidad proximal del fémur que se producen en la

población de edad avanzada y que son consecuencia de un traumatismo de baja energía sobre un hueso de resistencia disminuida por la reducción de su densidad mineral. Afecta principalmente a personas ancianas (1), mayoritariamente del sexo femenino, en las que se asocian varias comorbilidades y que suelen tomar varios medicamentos, que en unos casos contraindican la intervención quirúrgica precoz y en otros tienen un efecto deletéreo sobre la cicatrización ósea.

Tradicionalmente las fracturas de cadera se clasifican en dos tipos en función de que el trazo de fractura se encuentre por dentro o por fuera de la inserción de la cápsula de la articulación coxofemoral:

- 1. Fracturas intracapsulares:** son las fracturas subcapitales, transcervicales y basicervicales. La clasificación de Müller, adoptada por la Asociación para el estudio de la Osteosíntesis (AO) (2) las encuadra en el grupo 31-B. Representan un problema biológico, al poder alterar la vascularización de la cabeza femoral, y provocar necrosis ósea. Pueden tratarse mediante reducción y osteosíntesis pero lo más frecuente es que se traten mediante artroplastia de cadera (Ilustración 1). Este tipo de fracturas suelen presentar menor pérdida sanguínea debido a que la cápsula articular actúa como barrera que limita por presión la hemorragia ósea.
- 2. Fracturas extracapsulares:** incluyen los subgrupos 31-A1 (fracturas pertrocantéreas simples), 31-A2 (fracturas pertrocantéreas multifragmentarias), 31-A3 (fracturas Intertrocantéreas) y 32 (fracturas subtrocantéreas) de la clasificación AO. Son más frecuentes que las intracapsulares y afectan a pacientes biológicamente más ancianos. En este tipo de fracturas el problema es sobre todo mecánico, ante una inestabilidad potencial del fémur proximal. Suelen tratarse mediante reducción y osteosíntesis con dispositivos extra o intramedulares, aunque también pueden tratarse mediante artroplastia si existían signos degenerativos en la cadera antes de su fractura (Ilustración 2). En las fracturas extracapsulares la pérdida hemática por sangrado óseo es mayor al no existir una barrera anatómica clara que la limite, como ocurre en las fracturas intracapsulares.

Figura 1: Fracturas intracapsulares de cadera.

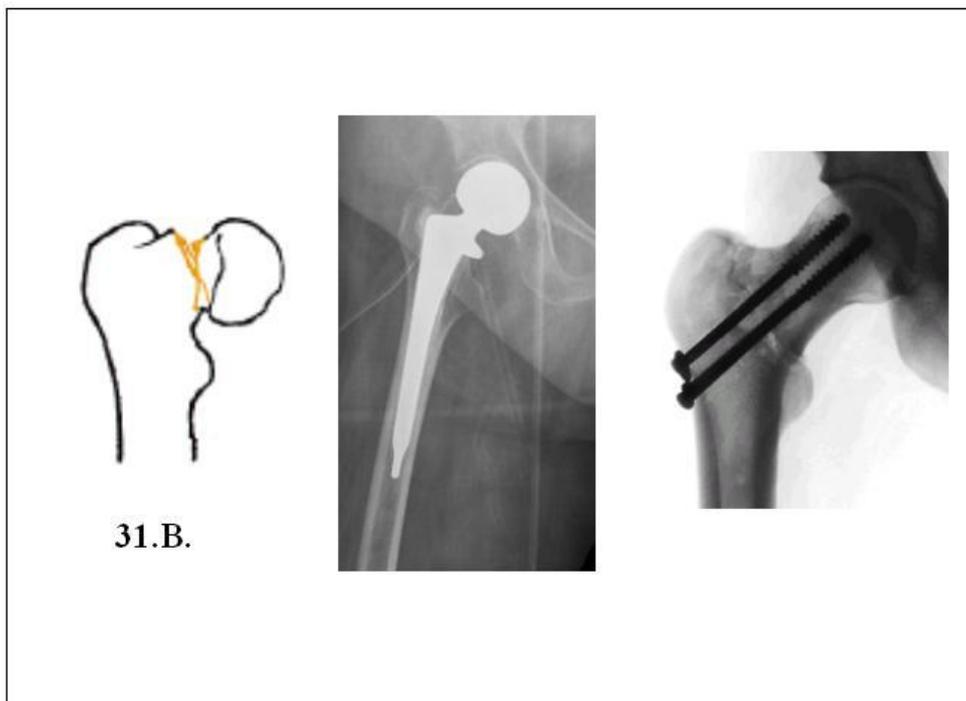
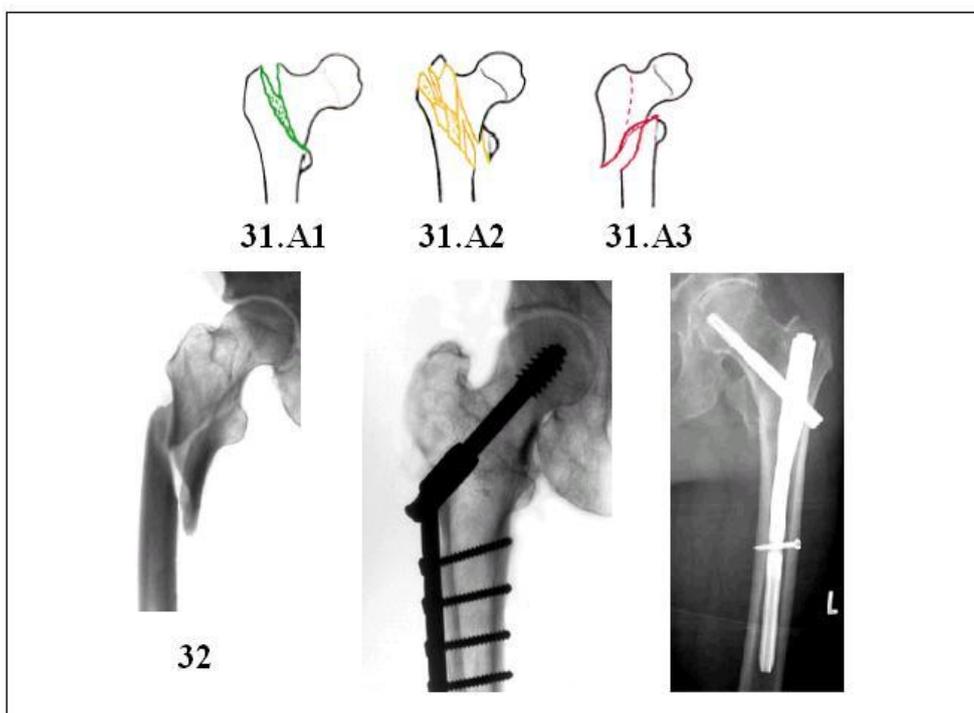


Figura 2: Fracturas extracapsulares de cadera.



Epidemiología de la fractura de cadera osteoporótica.

Durante las últimas décadas el número de pacientes con fractura de cadera osteoporótica ha ido creciendo en los países occidentales (3) debido al aumento de la esperanza de vida de la población. El coste médico, social y económico que esto supone es de gran magnitud. Se trata, por tanto, de uno de los principales problemas al que tienen que hacer frente los diferentes sistemas nacionales de salud occidentales.

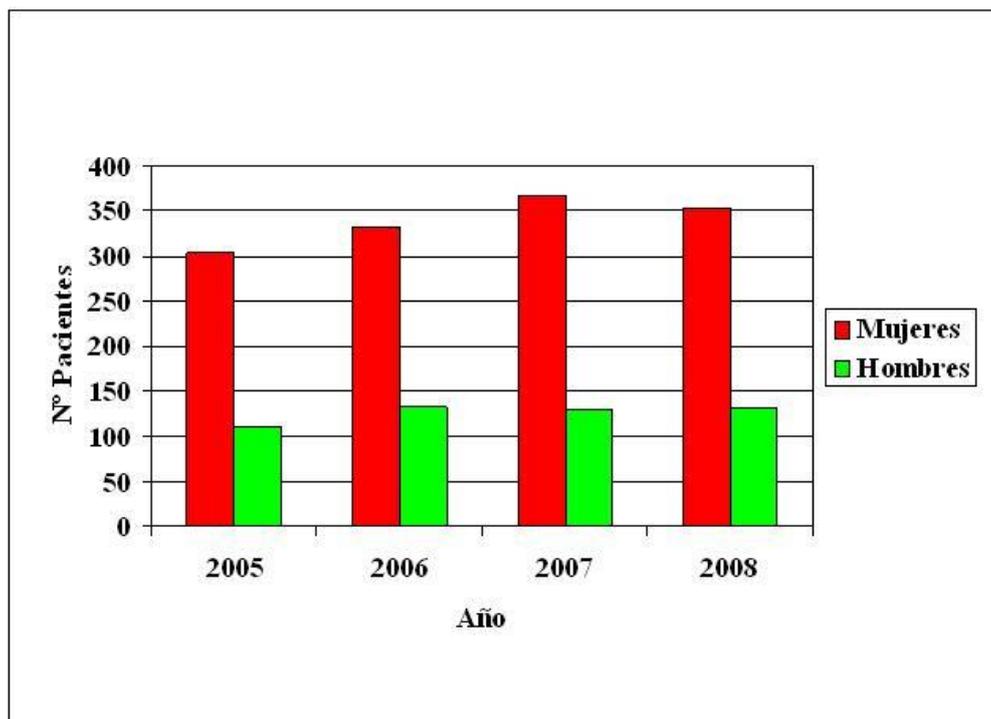
Existe una gran variabilidad en la incidencia de las fracturas de cadera de unos países a otros, explicada en parte por las diferencias raciales y geográficas que influyen en los factores de riesgo, sobre todo la osteoporosis. En España la incidencia de fracturas de cadera es similar a la de otros países mediterráneos e inferior a la de los países del centro y norte de Europa y América (4). Se estima que en nuestro país se producen entre 36.000 y 60.000 fracturas de cadera al año, con una incidencia de unos 500 casos anuales por cada 100.000 habitantes mayores de 65 años (5, 6), representando la segunda causa en importancia de hospitalización del anciano. La proporción mujer / hombre es de 4/1 y la media de edad es de alrededor de 80 años. Esta media de edad suele ser inferior en los hombres y en los pacientes que sufren fractura intracapsular (7, 8).

Datos del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

El Reina Sofía es el hospital básico de primer nivel para el Área Hospitalaria Centro de Córdoba y atiende a una población cercana a los 484.000 habitantes (Instituto Nacional de Estadística, 2005). Según datos proporcionados por su Servicio de Documentación Clínica para este trabajo, se ha ido produciendo un aumento progresivo de los pacientes intervenidos de fractura de cadera entre los años 2005 y 2008. En el año 2005 se intervinieron 414 pacientes con fractura de cadera, número que ascendió en 2006 a 466 pacientes y en 2007 a 496 pacientes. Durante 2008 el número se estabilizó a 484 pacientes (Ilustración 3). El 72,79% fueron mujeres y el 27,21% hombres. La edad de estos pacientes fue de $78,87 \pm 12,66$ años.

La edad media de las mujeres intervenidas fue 8 años mayor que la de los hombres (81 años de media en las mujeres y 73,15 años de media en los hombres).

Gráfico 1: Pacientes intervenidos de fractura de cadera en el H. Reina Sofía de Córdoba.



El 62,45% de los pacientes intervenidos sufrieron una fractura extracapsular y el 37,55% una fractura intracapsular. La estancia hospitalaria media de estos pacientes fue de 15,78 días, habiéndose mantenido estable entre los años 2005 y 2008. El promedio de la espera preoperatoria fue de 5,2 días. Este dato ha presentado una discreta tendencia al descenso durante los años estudiados (5,12 días en 2006, 5,77 días en 2007 y 4,71 días en 2008).

La mortalidad durante el ingreso hospitalario fue del 4,7%.

Tratamiento de las fracturas de cadera.

El objetivo del tratamiento de las fracturas de cadera a corto plazo es quitar el dolor y permitir la movilización y carga precoz del paciente, para evitar las complicaciones relacionadas con la inmovilización prolongada tan frecuentes en estas edades. A largo plazo el tratamiento pretende la recuperación del estado funcional lo más parecido posible al previo a la fractura. Actualmente la elección entre tratamiento quirúrgico o conservador para conseguir estos objetivos suele inclinarse a favor del primero, debido a que el tratamiento conservador parece tener unos resultados funcionales más pobres y requiere una estancia hospitalaria prolongada (9), por lo que se reserva para aquellos pacientes con una esperanza de vida muy corta que no van a recibir ningún beneficio con la intervención quirúrgica.

Un reciente estudio publicado por Hossain y cols. (10) no encuentra diferencias significativas entre la morbilidad, la mortalidad y los resultados funcionales de los pacientes tratados quirúrgicamente de fractura de cadera respecto de los no operados. En este trabajo el número de pacientes es pequeño y los grupos no son comparables en cuanto al tipo de fractura, por lo que hay que tomar con reservas sus resultados. Parker y cols. realizan un meta-análisis publicado en la Biblioteca Cochrane Plus (11) en donde comparan el tratamiento conservador con el quirúrgico en las fracturas de fémur proximal, revisando los trabajos publicados hasta 2001. De los pocos estudios aleatorizados que consideran válidos sólo se puede afirmar que el tratamiento quirúrgico tiene más probabilidades de éxito en la consolidación adecuada de la fractura y una estancia hospitalaria más corta.

El tratamiento de la fractura de cadera en el anciano es un reto para el cirujano ortopédico por su alta incidencia en la población, por los factores mecánicos del hueso osteoporótico, por las alteraciones biológicas en la formación del callo de fractura que aparecen en la osteoporosis y por el tipo de paciente frágil y anciano. Por eso es clave en el tratamiento de estos pacientes el control de los factores de riesgo de la osteoporosis y de las caídas en los ancianos (12, 13) para posibilitar un tratamiento preventivo.

Complicaciones del anciano con fractura de cadera.

La fractura de cadera sucede en una población de edad avanzada y frágil estado de salud, con varias comorbilidades de base asociadas y susceptible de sufrir complicaciones en el periodo perioperatorio (14).

Las complicaciones asociadas con más frecuencia con la fractura de cadera en la población anciana son:

- Síndrome confusional o delirio, la complicación más frecuente que sucede sobre todo en edades más avanzadas y en pacientes demenciados.
- Infección o retención urinarias.
- Alteraciones hidroelectrolíticas.
- Úlceras por presión.
- Insuficiencia cardíaca.
- Neumonía.
- Enfermedad tromboembólica.

Todo esto requiere que estos pacientes sean atendidos durante el ingreso por un equipo multidisciplinar que incluya al internista o geriatra para hacer frente a los cuidados que claramente sobrepasan el ámbito propio del traumatólogo (15-20). El trabajo del internista o geriatra incluye la prevención y tratamiento de la demencia, vigilancia del estado nutricional, control de los problemas urinarios y control de las comorbilidades para planificar el momento idóneo de la intervención quirúrgica. El Proceso Asistencial Integrado Fractura de Cadera en el Anciano, editado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (21), insiste en la necesidad de una coordinación multidisciplinar entre los profesionales que atienden a estos pacientes para optimizar sus resultados clínicos y reducir sus complicaciones.

El desarrollo de una infección es una de las complicaciones más temibles en el paciente anciano intervenido de fractura de cadera. Un reciente estudio observacional ha evaluado la frecuencia de aparición de dichas infecciones y los factores que intervienen en su aparición (22). En este estudio el 25,9% de los pacientes intervenidos de fractura de cadera sufrió algún tipo de complicación infecciosa, siendo por orden las más frecuentes las infecciones urinarias, las de la herida quirúrgica y las respiratorias. Los factores de riesgo

que se asociaron al mayor desarrollo de infecciones fueron los valores bajos de ferritina preoperatorios, la recepción de una transfusión de sangre alogénica (con una relación directa entre el volumen transfundido y la aparición de infección) y el mayor riesgo anestésico según la escala ASA (23). En otro reciente trabajo publicado (24) se identifica además la estancia hospitalaria preoperatoria como factor de riesgo para la aparición de infecciones respiratorias. Lo que parece incuestionable es que el desarrollo de una infección en el postoperatorio de una fractura de cadera se asocia con un incremento de la morbilidad, de la mortalidad, de la estancia hospitalaria y del coste económico (25).

Mortalidad del anciano con fractura de cadera.

La mortalidad de estos pacientes se triplica (26) respecto de la esperada en la población de edad similar que no ha sufrido una fractura. Este riesgo permanece elevado hasta el tercer año postoperatorio (27) y hasta diez años según otros autores (28). Entre el 3 y el 10% de estos pacientes fallecen antes de ser dados de alta hospitalaria y uno de cada 4 pacientes (entre el 22 y el 29%) no sobrevive al primer año tras la fractura. Estas cifras de mortalidad no han sufrido importantes variaciones a lo largo de los años, como destaca un reciente estudio de revisión (29), a pesar de los avances técnicos alcanzados en el tratamiento de estos pacientes.

Los factores de riesgo relacionados con mayor mortalidad son:

- Edad superior a 85 años (30). Los pacientes más jóvenes presentan menos comorbilidades de base y menor mortalidad y recuperan su estado funcional con más rapidez que los pacientes de edades más avanzadas (31).
- Mayor comorbilidad de base, sobre todo insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (26, 32). Sin embargo otros autores no encuentran relación entre la mortalidad y las comorbilidades previas del paciente (33).
- Riesgo anestésico superior a II en la escala ASA (30, 34).
- Antecedente de enfermedad maligna (26, 30, 32).

- Dependencia funcional previa a la fractura (30).
- Deterioro mental previo al ingreso (26, 32).
- Vivir institucionalizado.
- Sexo masculino (7). Probablemente la causa de este mayor riesgo sea que los hombres suelen presentar más comorbilidades que las mujeres.
- Transfusión de sangre alogénica (35). Un reciente estudio (36) demuestra que la transfusión de sangre alogénica en el perioperatorio de una fractura de cadera incrementa el riesgo de muerte a partir de los 3 meses postoperatorios y no la mortalidad precoz.
- Desarrollo de complicaciones intraoperatorias (sobre todo infecciones) (30, 37).
- Raza distinta a la caucásica (32).
- Los pacientes que sufren la fractura en invierno y aquéllos que viven en zonas climáticas más frías tienen más mortalidad intrahospitalaria (5).
- Los pacientes que son ingresados en tiempo de vacaciones del personal hospitalario o durante un fin de semana tienen más mortalidad a los 30 días postoperatorios según un estudio de Foss y Kehlet (38), aunque estos resultados no han sido confirmados en publicaciones posteriores (39).
- No se ha demostrado de forma concluyente que la intervención precoz disminuya la mortalidad de estos pacientes, aunque reduce la estancia hospitalaria y la incidencia de complicaciones durante el ingreso (40-43). Un estudio reciente publicado por Hommel y cols. (44) no obtiene una reducción de la mortalidad al intervenir a los pacientes con fractura de cadera en las primeras 24 horas. En un meta-análisis publicado en 2008, Shiga y cols. (45) concluyen que el retraso de la intervención quirúrgica más de 48 horas tras el ingreso incrementa la mortalidad a los 30 días y al año de estos pacientes. Otros trabajos obtienen conclusiones similares (46, 47). Sin embargo, en estos estudios observacionales se ponen de manifiesto las dificultades de interpretación de sus resultados debidas sobre todo a la imposibilidad de definir las causas del retraso de la intervención quirúrgica (48). Posiblemente los pacientes con más comorbilidades son los que sufren mayores retrasos en su intervención y

éstos son los que tienen mayor mortalidad. Por eso actualmente se recomienda intervenir a estos pacientes en las primeras 24 horas, siempre que el paciente esté clínicamente estable y se hayan resuelto sobre todo trastornos hidroelectrolíticos, anemia severa o insuficiencia cardiaca (21). Probablemente la clave del éxito en el tratamiento de las fracturas de cadera en el anciano no esté tanto en los días transcurridos entre la producción de la fractura y la intervención quirúrgica, sino en que se consiga una óptima estabilización hidroelectrolítica y clínica de los pacientes antes de su intervención (49, 50).

- No existen suficientes pruebas que demuestren que la anestesia regional raquídea se asocie con menor mortalidad, aunque sí está demostrado que se asocia con menor incidencia de trombosis venosa profunda (51).
- No se ha demostrado relación entre el tipo de intervención realizada y la mortalidad.
- Los pacientes que son tratados por cirujanos con experiencia en las fracturas de cadera presentan menor mortalidad, menor número de complicaciones y menor estancia hospitalaria (52).

En la Tabla 1 se resumen los principales factores que han sido alguna vez relacionados con el aumento de mortalidad de los pacientes intervenidos de fractura de cadera.

Tabla 1: Factores de riesgo relacionados con la mortalidad.

FACTORES DE RIESGO RELEACIONADOS CON LA MORTALIDAD
Edad > 85 años.
Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
ASA > II.
Antecedentes de enfermedad maligna.
Dependencia funcional previa a la fractura.
Deterioro mental previo a su ingreso.
Institucionalización previa a la fractura.
Sexo masculino.
Transfusión de sangre alogénica.
Desarrollo de complicaciones infecciosas perioperatorias.
Raza no caucásica.
Fractura en zona climática o época fría.
Fractura en fin de semana o tiempo vacacional.
Demora de la intervención más de 24-48 horas.
Poca experiencia del cirujano.

Eritropoyesis.

Los eritrocitos o hematíes son células sanguíneas que tienen como misión principal el transporte de oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos y el de dióxido de carbono en el sentido inverso. El oxígeno es transportado por el hematíe unido a la hemoglobina, proteína de la que forma parte esencial el hierro porque de él depende su afinidad por el oxígeno.

La eritropoyesis es el proceso mediante el cual los precursores hematopoyéticos se diferencian hasta células sanguíneas maduras. Este proceso se lleva a cabo en la médula ósea, y en él tienen un papel importante las células que constituyen el estroma medular (fibroblastos, macrófagos, adipocitos, etc.) que además de fabricar la matriz extracelular que da soporte

físico a las células hematopoyéticas, sintetizan una serie de citokinas o sustancias que regulan de una forma autocrina o paracrina el funcionamiento celular.

En el complicado proceso de regulación de la eritropoyesis intervienen factores estimuladores como la eritropoyetina (EPO), el llamado *Stem cell factor* (SF), el factor de crecimiento semejante a insulina (*Insuline-like growth factor*), interleukina 3 (IL-3), angiotensina II, etc y factores inhibidores como factor de necrosis tumoral (FNT- α), factor transformador del crecimiento β (TGF- β), interferón γ y proteína inflamatoria del macrófago (MIP-1 α).

De todos estos factores, la eritropoyetina es la principal hormona estimuladora de la proliferación y diferenciación eritroide. Se trata de una glicoproteína sintetizada en las células peritubulares renales y en menor medida en el hígado y codificada por un gen en el cromosoma 7.

Vitaminas como el ácido fólico o la vitamina B12 también son esenciales para una correcta eritropoyesis y su déficit puede incluso hacer ineficaces los tratamientos con hierro intravenoso y eritropoyetina en pacientes con proceso inflamatorio intestinal crónico (53).

Anemia. Mecanismos compensatorios y manifestaciones clínicas.

La anemia consiste en un descenso de la masa celular de hematíes, lo que altera la capacidad de transporte de oxígeno y dióxido de carbono de la sangre. Clásicamente la anemia se define como la disminución de los niveles de hemoglobina por debajo de unos límites considerados normales para un grupo de individuos de igual edad, sexo y condiciones ambientales. Estos límites inferiores son definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS):

- 13 g/dl para varones adultos.
- 12 g/dl para mujeres adultas
- 11 g/dl para mujeres embarazadas, ancianos y niños hasta 6 años.

La anemia pone en marcha en el organismo una serie de mecanismos compensadores que representan una respuesta fisiológica adaptativa:

1. Los tejidos pueden disminuir el consumo de oxígeno o extraer más oxígeno de la hemoglobina.
2. Se produce un desplazamiento hacia la derecha de la curva de saturación de la hemoglobina, es decir, aumenta el porcentaje de hemoglobina con oxígeno ligado.
3. Aumenta el flujo sanguíneo por los vasos periféricos debido al descenso de la viscosidad de la sangre por el menor número de hematíes y a la vasodilatación provocada por la hipoxia tisular.
4. El mayor retorno de sangre al corazón y la estimulación del sistema nervioso simpático aumentan el gasto cardiaco y la frecuencia cardiaca.

Para que se produzcan estos cambios fisiológicos son precisas una normovolemia y una amplia reserva cardiaca, ya que es el corazón el que determina el mínimo de hemoglobina tolerable. Por eso los pacientes con reserva miocárdica disminuida (coronariopatía, estenosis aórtica, tratamiento con betabloqueantes) tienen una capacidad limitada a adaptarse a la anemia y pueden precisar una transfusión de sangre alogénica con niveles de hemoglobina más altos.

Las manifestaciones clínicas de la anemia o “síndrome anémico” son la consecuencia de la disminución de la concentración de hemoglobina y de la puesta en marcha de los mecanismos de compensación antes descritos. Sus principales características son:

- Palidez cutáneo-mucosa.
- Sintomatología general: astenia, disnea de esfuerzo, fatiga muscular.
- Trastornos renales: retención de líquidos, con edemas en extremidades y aumento de niveles de urea y creatinina.
- Manifestaciones cardio-circulatorias y neurológicas: aparecen en pacientes de edad avanzada o enfermedad cardiovascular, en los que la anemia puede provocar una descompensación en forma de insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia coronaria, accidentes cerebrales vasculares o claudicación intermitente.

Las manifestaciones clínicas de la anemia dependen, por tanto, de la rapidez de instauración del cuadro, de la edad del paciente y del estado de su sistema cardiovascular.

El paciente con fractura de cadera osteoporótica experimenta una importante pérdida hemática debida en primer lugar al sangrado de la propia fractura y en segundo lugar a la intervención quirúrgica a la que debe ser sometido. Unos niveles bajos de hemoglobina en estos pacientes aumentan su morbilidad y mortalidad, especialmente cuando coexisten disfunción cardiaca o pulmonar (54-56). No hay que olvidar que muchos de estos pacientes ya presentan anemia en el momento de su ingreso hospitalario, lo que les hace más vulnerables a las pérdidas que van a sufrir por la fractura y su reparación, además de influir negativamente en el resultado funcional tras la intervención quirúrgica (57).

Anemia del paciente crítico o intervenido quirúrgicamente.

Tras la intervención quirúrgica de una fractura de cadera, como en cualquier otra cirugía mayor, se produce una respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por mediadores inflamatorios como la interleukina, el interferón gamma o el factor de necrosis tumoral que interfiere en el metabolismo del hierro. Este trastorno es muy similar al que se produce en la llamada *anemia de trastornos crónicos* (58) y está caracterizado por:

1. Disminución de la producción de eritropoyetina por las células peritubulares renales.
2. Inhibición del efecto de la eritropoyetina sobre los precursores eritroides en la médula ósea.
3. Disminución de la absorción intestinal del hierro por aumento de la hepcidina, hormona que regula dicha absorción (59). La síntesis de hepcidina en el hígado disminuye en situaciones de anemia e hipoxemia, por lo que desciende su efecto inhibitor de la absorción intestinal de hierro. Los mediadores inflamatorios, sobre todo la IL-6, estimulan la síntesis de hepcidina, lo que produce una disminución de la absorción intestinal de hierro y un déficit de movilización de hierro desde los macrófagos y desde los depósitos hepáticos.
4. Aumento de la captación del hierro libre por los macrófagos del sistema retículo endotelial, que lo almacenan en forma de ferritina.

Esta situación se caracteriza por un descenso de los niveles séricos de hierro y de transferrina e incremento de los niveles de ferritina. Esto determina una **deficiencia funcional de hierro**, en la que existen depósitos normales de hierro unido a la ferritina en el hígado y en los macrófagos de la médula ósea pero este hierro no está disponible para la eritropoyesis (60-62).

Además, como la absorción intestinal del hierro está disminuida, la administración oral de hierro postoperatoria no es efectiva, lo que ha sido demostrado en cuatro estudios randomizados y controlados en cirugía ortopédica programada (63-66), quedando la administración de hierro intravenoso como única opción válida para aumentar el hierro disponible para la eritropoyesis.

En los pacientes críticos tratados con eritropoyetina, la deficiencia funcional de hierro puede verse empeorada por el estímulo de la eritropoyesis que esta hormona provoca, a pesar de la administración concomitante de hierro intravenoso (67).

La deficiencia funcional de hierro puede influir sobre el sistema inmunitario del paciente porque la respuesta inmune celular depende de la presencia de hierro. Por ello los pacientes con deficiencia de hierro pueden teóricamente estar más predispuestos a sufrir un mayor número de infecciones (68).

La capacidad de respuesta a la anemia del paciente anciano sometido a una intervención quirúrgica por fractura de cadera está además influenciada por otros factores aparte de la deficiencia funcional de hierro (69) que dificultan la puesta en marcha de los mecanismos fisiológicos compensadores. Estos factores son la rapidez de la pérdida sanguínea, la edad avanzada, la presencia de enfermedades cardiovasculares, respiratorias o neurológicas preexistentes o la toma de medicamentos con repercusión cardiovascular. Están aún por aclarar los posibles efectos que en este sentido puedan tener las técnicas anestésicas empleadas, por el efecto vasodilatador e inotrópico negativo que tienen la mayoría de los anestésicos. Por todo ello, en el ámbito quirúrgico se suele transfundir con niveles de hemoglobina más altos.

Necesidades transfusionales de los pacientes intervenidos de fractura de cadera.

La transfusión de sangre alogénica es el tratamiento habitual para la anemia aguda secundaria a una intervención quirúrgica no programada. Su finalidad es incrementar la capacidad de transporte de oxígeno en el paciente que padece una anemia, para evitar la hipoxia tisular. Tradicionalmente la Cirugía Ortopédica y Traumatología ha sido una de las especialidades más consumidoras de hemoderivados.

Entre el 30 y el 70% de los pacientes sometidos a reparación quirúrgica de una fractura de cadera necesitan una transfusión sanguínea alogénica (37, 70-72).

El factor de riesgo más directamente relacionado con la necesidad de transfusión de los pacientes sometidos tanto a intervención de fractura de cadera como a cirugía ortopédica electiva es la anemia preoperatoria (hemoglobina inferior a 12 g/dl en mujeres y a 13 g/dl en hombres) (70, 73-75).

La fractura extracapsular también ha sido identificada como factor de riesgo para la transfusión (72, 73, 75), sobre todo las fracturas multifragmentarias (31.A2 y 31.A3) y subtrocantéreas (76). Otros estudios también observan un aumento de la probabilidad de transfusión conforme aumenta el riesgo anestésico (35) y la edad del paciente (72, 77).

Sin embargo en un reciente trabajo de Pelavski y cols. (78) no se encuentran diferencias significativas en las cifras de hemoglobina y hematocrito postoperatorios entre pacientes centenarios y pacientes más jóvenes. Parece ser que las mujeres (35, 79, 80), los pacientes con peso inferior a 70 Kg (81) y los que reciben una artroplastia (82) también presentan más riesgo de necesitar una transfusión.

Otros posibles factores de riesgo para la necesidad de transfusión de estos pacientes son los relacionados con la técnica de osteosíntesis empleada. La comparación entre clavos intramedulares y placas extramedulares para las fracturas extracapsulares no es concluyente en cuanto a las pérdidas hemáticas que provocan, según la revisión de Parker para la Biblioteca Cochrane Plus (83). Mientras Foss y Kehlet encuentran unas mayores pérdidas

sanguíneas en los enclavados intramedulares (84), Little y cols. concluyen que la osteosíntesis extramedular provoca mayores necesidades transfusionales (85). El fresado intramedular femoral (86, 87) y las técnicas abiertas de osteosíntesis a través del vasto externo (88) pueden provocar pérdidas sanguíneas mayores, por lo que se recomiendan actualmente técnicas quirúrgicas poco agresivas o percutáneas siempre que sea posible.

Riesgos de la transfusión de sangre alogénica (89-92).

La escasez de donantes de sangre, el elevado coste económico de los concentrados de hematíes y sus efectos adversos son inconvenientes que se interponen al uso de la transfusión de sangre alogénica. Entre los efectos adversos más importantes se encuentran los siguientes.

1. Transmisión de enfermedades infecciosas:

Los controles actuales han reducido muchísimo este problema, pero no lo han eliminado completamente. El riesgo de transmitir un virus como los de la hepatitis B y C o el virus de la inmunodeficiencia humana se estima en un caso de cada dos millones de transfusiones actualmente. También se han descrito transmisiones de otros virus como el citomegalovirus o el Virus del Nilo Occidental (93).

La transmisión de infecciones bacterianas es más frecuente tras la transfusión de plaquetas por las condiciones de su almacenamiento, pero se estima que se transmiten 0,21 infecciones bacterianas por millón de concentrados de hematíes transfundidos. Se han descrito también la transmisión de otros agentes infecciosos como una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob o zoonosis como la malaria, el dengue, la enfermedad de Chagas o la babesiosis, cuyo aumento se debe al dinamismo y variados patrones de migración de la población actual. En definitiva, la transfusión alogénica es vulnerable a la potencial aparición de nuevos agentes infecciosos que tengan un periodo asintomático previo largo como sucedió con el VIH.

2. Reacciones hemolíticas agudas o subagudas:

Se producen por la transfusión de productos incorrectos debido a un fallo en el control de la transfusión. Están relacionadas con la incompatibilidad del sistema antigénico ABO y su frecuencia se estima en una de cada 76000 unidades transfundidas. Las reacciones hemolíticas agudas son graves y pueden llegar a ser mortales; esta mortalidad es de un caso cada 1,8 millones de unidades transfundidas. Las reacciones hemolíticas subagudas son más frecuentes (un caso por cada 6000 unidades transfundidas) pero más leves y más difíciles de diagnosticar, pues ocurren muchos días después de la transfusión. Se producen en pacientes previamente sensibilizados por embarazo o transfusiones anteriores.

3. Reacciones febriles:

Posiblemente relacionadas con anticuerpos frente a los leucocitos transfundidos. Se producen entre 1 y 16% de las transfusiones de glóbulos rojos y hasta en un 30% de las transfusiones de plaquetas.

4. Enfermedad *injerto contra huésped* relacionada con la transfusión:

Se produce por la activación de los linfocitos del donante contra los antígenos HLA de los leucocitos del receptor. Comienza entre los 4 y los 30 días tras la transfusión y el riesgo de su aparición no desaparece con la leucorreducción de las unidades transfundidas.

5. Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI) (94):

Se trata de un grave síndrome de distrés respiratorio, caracterizado por disnea, hipoxia y edema pulmonar no cardiogénico, que comienza entre una y dos horas tras la transfusión, aunque sólo sea de un concentrado. Su frecuencia es de un caso cada 5000 unidades transfundidas y su mortalidad es del 15%, siendo la causa de muerte más frecuente relacionada con la transfusión alogénica. Su fisiopatología ha sido explicada por dos teorías no excluyentes: una reacción mediada por anticuerpos del donante frente a los antígenos HLA de los leucocitos del receptor o una actuación de mediadores biológicos activos

contenidos en los productos sanguíneos almacenados contra el tejido pulmonar.

6. Inmunomodulación inducida por la transfusión de sangre alogénica (IMITA) (95):

Es el más importante de estos efectos adversos (35, 96, 97). Consiste en un efecto inmunomodulador, que determina una mayor incidencia de infecciones bacterianas de la herida quirúrgica (71, 79, 98), neumonías o infecciones del tracto urinario en los pacientes sometidos a intervención quirúrgica o ingresados en unidades de cuidados intensivos (99) que han precisado transfusión, así como un aumento de la recurrencia de lesiones tumorales resecaadas quirúrgicamente. La estancia hospitalaria y la mortalidad de estos pacientes pueden estar más relacionadas con los niveles bajos de hemoglobina al ingreso que con el hecho de haber recibido una transfusión (37, 100).

En un meta-análisis publicado en 2003 (101) se obtiene que el riesgo de sufrir una infección puede llegar a ser hasta cinco veces superior en los pacientes sometidos a cirugía traumatológica urgente transfundidos que el de los pacientes no transfundidos. Este riesgo es mayor en los pacientes traumatológicos que en los que reciben cirugía programada, donde es tres veces superior.

En el estudio OSTHEO (Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview) realizado con pacientes sometidos a cirugía ortopédica electiva se obtuvo un porcentaje significativamente inferior de infecciones de la herida quirúrgica en los pacientes que recibieron una transfusión de sangre autóloga que en los pacientes que fueron objeto de una transfusión alogénica (74). Sin embargo no todos los autores están de acuerdo con este aspecto. Johnson y cols. (102) publican un estudio de casos y controles de una serie de 3625 pacientes consecutivos intervenidos de fractura de cadera y en él no encuentran diferencias significativas respecto a la mortalidad, la morbilidad ni a la incidencia de infecciones entre el grupo de pacientes transfundidos y el de no transfundidos. Jover-Sáenz y cols. (103) publican un estudio similar en pacientes de cirugía ortopédica programada y tampoco encuentran que la transfusión sanguínea sea un factor de riesgo significativo de infección en estos

pacientes. No obstante, en este último estudio no se distingue entre transfusión autóloga y alogénica y no se diferencia según el volumen transfundido.

La aparición de una infección bacteriana en el postoperatorio de una fractura de cadera es el efecto secundario mortal más frecuente tras una transfusión alogénica (37). Son varios los mecanismos postulados responsables de este efecto:

- Los leucocitos del donante y sobre todo los linfocitos juegan un papel fundamental en este proceso (104). Sin embargo el efecto inmunomodulador se mantiene a pesar de la leucodepleción de los concentrados de hematíes transfundidos. En un meta-análisis publicado en 2002 no se encuentra una reducción del riesgo de infección postoperatoria en los pacientes a los que se les transfunde sangre autóloga respecto de los que reciben una transfusión alogénica (105), por lo que deben existir otros mecanismos distintos.
- También pueden tener parte de la responsabilidad mediadores biológicos procedentes de los leucocitos disueltos en el líquido sobrenadante de los glóbulos rojos durante su almacenamiento.
- Cuando los eritrocitos transfundidos llevan mucho tiempo almacenados, su capacidad de transporte de oxígeno está disminuida y su membrana está alterada, lo que disminuye la microcirculación y produce isquemia de los tejidos que favorece la aparición de infección de la herida quirúrgica.
- Los cambios en la membrana de los eritrocitos *viejos* estimula la fagocitosis de los macrófagos del receptor, lo que disminuye las defensas disponibles para la lucha contra la posible infección (106).

De cualquier manera el mecanismo inmunológico exacto no está aclarado del todo, ya que los resultados de los estudios controlados y aleatorizados publicados son contradictorios (107). Parece que la leucodepleción de la sangre transfundida no reduce las complicaciones infecciosas en los pacientes traumatizados y sí en los pacientes sometidos a intervención quirúrgica cardiaca y abdominal.

Por todos estos riesgos, en especial por la mayor predisposición a infecciones postoperatorias, se están revisando los criterios de transfusión y se están

buscando tratamientos alternativos. En la Tabla 2 se resumen los principales problemas y efectos secundarios de la transfusión de sangre alogénica.

Tabla 2: Problemas y efectos secundarios de la transfusión alogénica.

PROBLEMAS Y EFECTOS SECUNDARIOS RELACIONADOS CON LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA
Escasez de donantes
Coste de los procesos de control y almacenamiento
Transmisión de enfermedades infecciosas
Reacciones hemolíticas agudas o subagudas
Reacciones febriles
Enfermedad "Injerto contra huésped"
TRALI (Reacción pulmonar aguda relacionada con la transfusión)
IMITA (Inmunomodulación inducida por la transfusión de sangre alogénica)

Medidas de ahorro de sangre en pacientes quirúrgicos no programados.

La trascendencia de la transfusión de hemoderivados y la importancia de establecer medidas para poder ahorrarlos son la base para el nacimiento en los últimos años de una subespecialidad médica que se denomina *medicina transfusional* (108, 109). En ella un equipo multidisciplinar de hematólogos, anesthesiólogos, cirujanos y traumatólogos trabaja para establecer una estrategia transfusional adecuada que permita realizar menos transfusiones, mejor indicadas y con menor riesgo y coste.

En el contexto de una política de uso racional de la sangre se han ideado una serie de medidas de ahorro utilizadas y validadas en cirugía programada (110, 111). En el año 2006 un conjunto de expertos pertenecientes a cinco sociedades científicas recopiló este conjunto de medidas en un Documento de

Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica, que se ha denominado Documento “Sevilla” (112). Este documento está en pleno proceso de actualización actualmente. Sin embargo el grado de recomendación de la mayoría de estas alternativas es bajo y su aplicación en cirugía ortopédica no programada es escasa, no pudiendo utilizarse muchas de ellas en cirugía traumatológica urgente (113).

1. Preparación preoperatoria:

- Desde el ingreso del paciente se deben suspender e incluso revertir fármacos favorecedores del sangrado como antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, AINES, bloqueantes de la entrada del calcio, corticoides, etc.
- Se debe corregir la posible anemia preoperatoria ya que ésta es el principal factor predictor de transfusión de sangre alogénica en cirugía ortopédica y en traumatología. Debe intentarse corregir tanto el posible daño previo de la eritropoyesis como el trastorno debido al proceso inflamatorio asociado al traumatismo y la intervención quirúrgica. En este conjunto de medidas es donde encaja la utilización del hierro intravenoso solo o en combinación con eritropoyetina.

2. Disminución del sangrado quirúrgico:

- Es importante realizar una hemostasia quirúrgica cuidadosa.
- El uso de isquemia en intervenciones de miembros inferiores no ha demostrado disminuir el sangrado y las necesidades transfusionales.
- La utilización de anestesia espinal hipotensiva reduce hasta en un 30-40% el sangrado en artroplastia de cadera y rodilla debido al bloqueo simpático que produce.
- La hemodilución normo o hipervolémica consiste en extraer sangre al paciente antes de la intervención y restituirla con soluciones coloides o cristaloides al final, una vez controlado el sangrado. De esta manera la sangre perdida en el quirófano está más diluida y se pierden menos glóbulos rojos.

- La administración de fármacos que reduzcan el sangrado intra y postoperatorio como desmopresina (114), antifibrinolíticos sintéticos (como el ácido tranexámico y el ácido epsilon aminocaproico), aprotinina o factor VII activado recombinante. La mayoría de estos fármacos están contrastados en cirugía cardíaca pero no en traumatología y muchos no han demostrado su utilidad.
- Adecuada colocación del paciente: la posición en Trendelenburg de unos 20° y la posición en decúbito lateral durante una intervención de cadera disminuyen el sangrado debido a la gravedad.
- El mantenimiento de la normotermia disminuye el sangrado pues la hipotermia altera la función de las plaquetas y de los factores de la coagulación. Para ello se pueden utilizar calentadores de los gases ventilados y de los líquidos transfundidos y mantas de aire o agua caliente circulante.
- Los medios hemostáticos locales como las esponjas de gelatina absorbente (Espingostán®) o de celulosa oxidada (Surgicel®) se utilizan sobre todo en intervenciones vertebrales. En fracturas de cadera se han utilizado por algunos autores compresas de alginato cálcico al parecer con resultados prometedores.
- La embolización arterial selectiva puede ser útil previa a la intervención quirúrgica de fracturas o tumores pélvicos.
- Los distintos tipos de recuperadores intraoperatorios de sangre autóloga, además de ser caros tienen escasa utilidad en intervenciones traumatológicas urgentes, por lo que su relación coste-efectividad está aún por resolver.

3. Medidas postoperatorias.

- La reposición de volumen con soluciones cristaloides o coloides es el primer paso ante una pérdida de sangre aguda como la que se produce durante una intervención quirúrgica, quedando para un segundo plano la hemoterapia.

- Los recuperadores de sangre del drenaje postquirúrgico son empleados en cirugía ortopédica programada pero no hay referencias de su uso en cirugía traumatológica.
- Está en discusión la utilidad del propio drenaje postquirúrgico, ya que existen estudios que atribuyen a su utilización mayores necesidades transfusionales sin aportar beneficios concretos.
- Los vendajes compresivos tras la intervención, siempre que sean posibles, reducen la formación de hematomas y disminuyen la pérdida de sangre. Sin embargo se han probado sin éxito dispositivos neumáticos de compresión de la herida quirúrgica (115).
- Transportadores artificiales de oxígeno: se ha utilizado hemoglobina humana polimerizada en cirugía traumatológica urgente, pero su utilidad está aún por dilucidar, así como la de las hemoglobinas encapsuladas en liposomas o la de los perfluorocarbonos.
- Adecuación de la política transfusional: el establecimiento de protocolos de transfusión perioperatoria contribuye a la reducción de los porcentajes de transfusión y de sus efectos adversos. Se trata de individualizar el nivel de hemoglobina mínimo más adecuado para cada paciente (edad, enfermedad cardiovascular, baja estatura, anemia preoperatoria, etc.) y para cada situación clínica (taquicardia, hipotensión, signos de hipooxigenación cardiaca o cerebral, etc.), teniendo en cuenta además factores logísticos y geográficos (procedimientos disponibles para la monitorización de los pacientes, tiempo necesario para la preparación y envío de los productos sanguíneos requeridos, etc.) (116, 117). Además conviene reevaluar la necesidad de continuar la transfusión tras cada concentrado transfundido. Los trabajos publicados en el terreno de la cirugía traumatológica (37, 80, 118, 119) y de la cirugía ortopédica (120) encuentran que una política transfusional restrictiva es eficaz y tan segura como una estrategia liberal transfusional. La biblioteca Cochrane Plus publica un meta-análisis con las mismas conclusiones pero recomienda la realización de más estudios controlados y aleatorizados (121). La aplicación de unos criterios transfusionales restrictivos debe

ser la primera medida cuando se quiere establecer un programa de ahorro de sangre en cirugía traumatológica u ortopédica y por eso las medidas recomendadas por la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea van en esta dirección (122-124).

En la Tabla 3 se resumen las medidas de ahorro de sangre que pueden utilizarse en pacientes sometidos a intervención quirúrgica no programada.

Tabla 3: Medidas de ahorro de sangre en intervención quirúrgica no programada.

MEDIDAS DE AHORRO DE SANGRE EN PACIENTES QUIRÚRGICOS NO PROGRAMADOS
<p>Medidas Preoperatorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspensión de fármacos favorecedores del sangrado. • Corrección de anemia preoperatoria.
<p>Medidas Intraoperatorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemostasia quirúrgica cuidadosa. • Isquemia en MMII. • Anestesia espinal hipotensiva. • Hemodilución normo o hipervolémica. • Administración de fármacos que reducen el sangrado. • Adecuada colocación del paciente. • Mantenimiento de la normotermia. • Medios hemostáticos locales. • Embolización arterial selectiva. • Recuperadores de sangre intraoperatorios.
<p>Medidas Postoperatorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reposición de volumen. • Recuperadores de sangre del drenaje postquirúrgico. • Vendajes compresivos. • Transportadores artificiales de oxígeno. • Adecuación de la política transfusional.

Preparados de hierro intravenoso. Efectos adversos.

Existen distintos preparados de hierro para su administración intravenosa con pesos moleculares diferentes. Todos ellos poseen un núcleo central de hierro recubierto de una capa de carbohidratos.

El primero utilizado fue el hierro dextrano, el de mayor peso molecular, que se abandonó por la frecuencia de reacciones anafilácticas graves (125). Posteriormente surgieron preparados de menor peso molecular como el hierro gluconato, el actualmente recomendado hierro-sacarosa y el recientemente comercializado hierro carboximaltosa.

El complejo hierro-carbohidrato se metaboliza en el sistema retículo-endotelial; el hierro libre se une a la transferrina plasmática mientras que el carbohidrato es aclarado por el hígado. A los diez minutos de la administración de hierro-sacarosa se consiguen los niveles máximos de hierro plasmático y en una hora ya se produce su incorporación en la médula ósea para la eritropoyesis.

A continuación describimos los principales efectos adversos del hierro intravenoso:

1. Reacciones alérgicas y anafilácticas: Si la metabolización por el sistema retículo-endotelial se realiza con demasiada rapidez puede sobrepasarse la capacidad de transporte de la transferrina y el exceso de hierro libre en el plasma puede desencadenar reacciones anafilactoides, que no deben confundirse con reacciones anafilácticas, que son más graves. En este sentido, el hierro-sacarosa tiene un excelente perfil de seguridad (126), además de presentar menor toxicidad hepática que el hierro gluconato. La proporción de reacciones anafilácticas graves del hierro-sacarosa es de 0,6 casos por millón y de muertes debidas al fármaco de 0,11 casos por millón de pacientes tratados. Estas proporciones son inferiores a las de los efectos secundarios graves y muertes debidos a la transfusión de sangre alogénica (10 por millón y 4 por millón respectivamente) (127).

2. Hierro e infección: Es controvertida la relación entre los niveles de hierro plasmático y la predisposición a sufrir infecciones. Por una parte ya hemos

visto cómo el hierro colabora al buen funcionamiento de la inmunidad celular. Sin embargo estudios *in vitro* han descubierto una serie de mecanismos por los que el exceso de hierro plasmático puede favorecer las infecciones (128):

- La lactoferrina, una glucoproteína similar a la transferrina, tiene una acción antibacteriana (sobre todo frente a bacterias gram-negativas) en la barrera de la mucosa intestinal. Esta acción se ve reducida cuando la lactoferrina está saturada por exceso de hierro libre.
- La administración intravenosa de hierro-sacarosa induce un incremento del estrés oxidativo y la consiguiente liberación de factor de necrosis tumoral alfa, lo que favorecería fenómenos sépticos.
- La sobrecarga de hierro inhibe la capacidad de fagocitosis de los leucocitos polimorfonucleares.
- También es conocido el papel del hierro en el crecimiento bacteriano como nutriente esencial, sobre todo para bacterias gram-negativas como *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomona* o *Salmonella*. Este efecto se pone de manifiesto cuando la saturación de la transferrina excede su límite y el hierro libre está disponible para su utilización por las bacterias.

Sin embargo estos mecanismos descubiertos *in vitro* y en modelos animales no se han traducido en hallazgos clínicos consistentes en humanos. Los escasos trabajos realizados en humanos se dirigen a pacientes sometidos a tratamiento con hierro intravenoso a dosis elevadas y por un periodo de tiempo prolongado, como son los pacientes en hemodiálisis, que sufren anemias relacionadas con trastornos crónicos o con enfermedades malignas (129). Estos efectos no han sido confirmados en ningún estudio con pacientes quirúrgicos, probablemente porque en estos pacientes la administración de hierro intravenoso se realiza de forma puntual. Por el contrario, los estudios realizados en pacientes sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica y tratados con hierro intravenoso no encuentran relación entre la administración de hierro intravenoso y el desarrollo de infecciones (22) o demuestran un descenso de las infecciones por una menor necesidad de transfusión sanguínea.

3. Hierro y estrés oxidativo: el incremento del estrés oxidativo que se produce en pacientes sometidos a tratamientos prolongados y a dosis elevadas de hierro intravenoso, como sucede en pacientes en hemodiálisis, puede favorecer la arteriosclerosis y aumentar la morbi-mortalidad cardiovascular de estos pacientes. Por eso las principales guías de práctica clínica de tratamiento de pacientes en hemodiálisis desaconsejan la administración de hierro intravenoso a los pacientes con saturación de la transferrina superior al 50% o niveles de ferritina mayores de 800 microgramos por litro.

Uso del Hierro intravenoso en pacientes con fractura de cadera.

Existe abundante bibliografía publicada que demuestra la utilidad del tratamiento con hierro intravenoso, solo o asociado a eritropoyetina, en cirugía digestiva, cirugía ginecológica y obstétrica, cirugía vascular y cardíaca y en cirugía ortopédica programada (130-133).

Los dos primeros trabajos que estudiaron la eficacia y seguridad del hierro parenteral y la eritropoyetina en pacientes con fractura de cadera tenían un número de pacientes muy reducido y no incluían grupo control (54, 134). En el primero de ellos, publicado en 1996, se administra hierro dextrano más eritropoyetina intravenosos a una serie de nueve pacientes, valorando el recuento reticulocitario y el hematocrito antes y después del tratamiento. Siete de estos pacientes no precisaron transfusión de sangre alogénica. El segundo de estos trabajos, publicado en 1998, es aún más deficitario metodológicamente, pues sólo presentan cuatro pacientes a los que se les administra hierro y eritropoyetina intravenosos en el proceso de reparación de una fractura de cadera. Los autores encuentran mejorías en los parámetros analíticos de estos pacientes.

Posteriormente se han publicado una serie de trabajos con un número mayor de pacientes ancianos con fractura de cadera y con un grupo control, pero aún con limitaciones metodológicas.

Cuenca y cols. en 2003 publican un estudio pseudo-experimental (135) en el que comparan 66 pacientes con fractura pertrocantérea tratados con Venofer®

frente a un grupo histórico de 104 pacientes con el mismo tipo de fractura y que no recibió el tratamiento. A 23 pacientes se les administró una sola dosis de hierro intravenoso y a 43 pacientes se les administró 2 dosis. En el grupo tratado encuentran un menor porcentaje de pacientes transfundidos, una necesidad de menor número de concentrados, una disminución de las infecciones postoperatorias y una disminución de la mortalidad.

Los mismos autores publican otro trabajo en 2004 (136), donde administran una sola dosis de 100 mg. de hierro-sacarosa intravenoso a su ingreso a 23 pacientes con fractura pertrocantérea de cadera y comparan los resultados con un grupo histórico de 104 pacientes con el mismo tipo de fractura que no recibieron ferroterapia. Concluyen que los pacientes del grupo tratado tienen menores necesidades transfusionales, sufren menos infecciones y tienen menor mortalidad y estancia hospitalaria.

Un año después, Cuenca y cols. (137) vuelven a realizar un estudio con pacientes intervenidos de fractura pertrocantérea mayores de 65 años. A 55 pacientes les administra 100 mg. de hierro-sacarosa IV al ingreso y 100 mg. tras la intervención; además, si la hemoglobina al ingreso era inferior a 12 g/dl les administra otros 100 mg antes de la intervención. El grupo control lo constituye una serie anterior de 102 pacientes que no reciben hierro IV. Las conclusiones son que en el grupo tratado se transfunden menos pacientes, es necesario menor número de concentrados de hematíes y disminuye el número de infecciones. No encuentran diferencias en cuanto a la estancia hospitalaria ni en la mortalidad a los 30 días.

El mismo autor publica un estudio similar en pacientes intervenidos de fractura intracapsular (138). Compara 20 pacientes tratados con la misma pauta de tratamiento con hierro-sacarosa que en el estudio anterior con 57 pacientes sin ferroterapia, obteniendo las mismas conclusiones en cuanto a necesidades transfusionales e infecciones, pero encontrando además disminución de la mortalidad a los 30 días y estancia hospitalaria en el grupo tratado.

En estos tres trabajos los autores concluyen que son precisos estudios aleatorizados y controlados con un mayor número de pacientes para corroborar estos resultados.

En 2005 se publican dos trabajos en los que se estudia el efecto combinado de hierro-sacarosa intravenoso con eritropoyetina humana recombinante. En uno

de ellos (139), a 83 pacientes con fractura de cadera se les administran tres dosis de 200 mg de hierro-sacarosa separadas entre sí 48 horas, a las que se les asocia una dosis de eritropoyetina si la hemoglobina al ingreso es inferior a 13 g/dl. El grupo control constituido por 41 pacientes precisa más transfusiones y tiene más infecciones, aunque no se encuentran diferencias en cuanto a la estancia hospitalaria ni en cuanto a la mortalidad a los 30 días. En el segundo estudio (77) un total de 329 pacientes con fractura de cadera se separan en tres grupos: uno control, otro con hierro-sacarosa intravenoso y un tercero con hierro-sacarosa más eritropoyetina. La única diferencia significativa es que el grupo tercero se transfundió significativamente menos que el resto.

Muñoz y cols. publican en 2006 un artículo donde resumen sus resultados con el hierro intravenoso en cirugía traumatológica y ortopédica (140).

Izuel y cols. publican en 2007 un estudio (141) más orientado hacia el aspecto económico pero en el que también se comparan dos grupos de pacientes intervenidos de fractura de cadera osteoporótica. En un grupo de 43 pacientes se aplica un programa de ahorro de sangre consistente en criterios transfusionales restrictivos, tratamiento con hierro-sacarosa intravenoso (200 mg/48 horas hasta 600 mg) y una dosis de eritropoyetina (40.000 UI) si la hemoglobina al ingreso era inferior a 13 g/dl. Frente a él un grupo control histórico de 101 pacientes a los que no se les aplica ningún tratamiento o hierro oral. El grupo tratado tuvo significativamente menos necesidades transfusionales y menos infecciones, aunque no se encontraron diferencias en la estancia hospitalaria entre ambos grupos. El coste medio por paciente del grupo tratado fue significativamente superior al del grupo control, por lo que los autores no aconsejan aplicar sistemáticamente el protocolo descrito a todos los pacientes intervenidos de fractura de cadera, sino seleccionar a los pacientes en los que se prevea una mejor respuesta.

En la Tabla 4 se resumen todos los trabajos publicados hasta la fecha en pacientes intervenidos de fractura de cadera con hierro intravenoso solo o con eritropoyetina y las conclusiones a las que llegaron respecto a la reducción de necesidades transfusionales, la reducción de la tasa de infecciones, la disminución de la estancia hospitalaria y la reducción de las tasas de mortalidad de los pacientes.

Tabla 4: Estudios publicados con hierro intravenoso en pacientes con fractura de cadera.

Estudio	N	Tto	Red. Transf	Red. Infec	Dism.Est. Hosp	Red. Mort
Goodnough 1996(134)	9	Fe+EPO	SI	NO	NO	NO
Schmidt 1998(54)	4	Fe+EPO	NO	NO	NO	NO
Cuenca 2003 (135)	170	Fe	SI	SI	SI	SI
Cuenca 2004(136)	137	Fe	SI	SI	SI	SI
Cuenca 2004(137)	157	Fe	SI	SI	NO	NO
Cuenca 2005(138)	77	Fe	SI	SI	NO	NO
García- Erce,2005(139)	124	Fe+EPO	SI	SI	NO	NO
Izuel-Rami, 2005(77)	329	Fe+EPO	SI	NO	NO	NO
Izuel-Rami, 2007(141)	144	Fe+EPO	SI	SI	NO	NO

N: número de pacientes del estudio. Tto: tratamiento estudiado. Red.Transf: reducción de la necesidad de transfusiones. Red.Infec: reducción de la tasa de infecciones. Dism.Est.Hosp: disminución de la estancia hospitalaria. Red.Mort: reducción de la mortalidad.

En enero de 2007 un grupo multidisciplinario de expertos en anemia perioperatoria se reunió en Barcelona auspiciado por la Network for Advancement of Transfusion Alternatives (NATA) para revisar los niveles de evidencia de la administración de hierro intravenoso como medio de incrementar las cifras de hemoglobina y evitar la transfusión de sangre alogénica en pacientes que son objeto de intervención quirúrgica. Este trabajo

fue publicado en 2008 (142). Los autores concluyen que la administración de hierro intravenoso solo o en asociación con eritropoyetina puede ser beneficiosa, pero sólo es recomendable en el momento actual en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica programada, con un nivel de evidencia moderado o bajo. A las mismas conclusiones se llega en otros dos artículos de revisión sobre la eficacia y seguridad del hierro intravenoso publicados en 2008 (143, 144).

Justificación del estudio.

Dadas las limitaciones metodológicas de los estudios publicados hasta ahora sobre la utilidad del hierro intravenoso en los pacientes con fractura de cadera, los autores de la mayoría de estos trabajos concluyen que sus resultados deben ser confirmados mediante ensayos clínicos aleatorizados, controlados y con un amplio número de pacientes.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

Hipótesis

El tratamiento con hierro intravenoso durante el periodo perioperatorio reduce las necesidades transfusionales de los pacientes ancianos intervenidos de fractura de cadera osteoporótica, tanto en el porcentaje de pacientes que precisan transfusión como en el número de concentrados de hematíes que es necesario transfundir.

Objetivos

Objetivo principal:

- Evaluar la eficacia de la administración de hierro intravenoso en los pacientes con fractura de cadera osteoporótica para reducir las necesidades transfusionales, tanto en el porcentaje de transfusiones como en el número de concentrados de hematíes necesarios.

Objetivos secundarios:

- Comprobar si los pacientes tratados con hierro-sacarosa intravenoso incrementan sus cifras de hemoglobina, hematocrito y recuento de hematíes antes que los pacientes no tratados.
- Evaluar la seguridad de la administración de hierro-sacarosa intravenoso.

- Comparar el número de infecciones bacterianas (urinarias, respiratorias y de la herida quirúrgica) entre los pacientes tratados y los no tratados con el hierro intravenoso.
- Predecir si los pacientes tratados tienen menor tiempo de estancia hospitalaria que los no tratados.
- Estimar si el tratamiento disminuye la tasa de mortalidad a los 30 días de los pacientes del estudio.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio.

Ensayo clínico fase IV, controlado y aleatorizado, para comprobar la efectividad y seguridad del hierro-sacarosa intravenoso en pacientes ancianos con fractura de cadera osteoporótica.

Sujetos de estudio.

La población sujeto del estudio fueron los pacientes ancianos intervenidos quirúrgicamente de fractura de cadera osteoporótica en la Unidad de Traumatología del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Reina Sofía de Córdoba, entre Octubre de 2006 y Octubre de 2008.

Cálculo del tamaño muestral.

Se seleccionó una muestra de 200 pacientes, aleatorizados en dos grupos de 100 pacientes cada uno. El número de pacientes se ha calculado teniendo en cuenta que la proporción de pacientes intervenidos de fractura de cadera que se transfunden es del 50% aproximadamente y que en los trabajos publicados se obtiene un descenso de alrededor del 20% en la proporción de pacientes que necesitan transfusión con el hierro intravenoso. Se estimó que no habría pérdidas en el seguimiento y se aceptó un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.20.

Criterios de inclusión.

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con fractura de cadera osteoporótica que además:

- Tuvieran edad superior a 65 años
- No presentaran alteraciones de la coagulación o hematopoyesis (ya fuera por discrasia sanguínea, trastorno metabólico o tratamiento farmacológico anticoagulante).
- Prestaran su conformidad a participar en el estudio mediante firma del correspondiente Documento de Consentimiento Informado (ver Documento Anexo).

Criterios de exclusión:

No fueron incluidos en el estudio los pacientes que presentaban:

- Hemosiderosis o trastornos por exceso de hierro.
- Hipersensibilidad a preparados de hierro parenteral u oral.
- Asma u otras atopias severas
- Trastorno hepático con hipertransaminasemia.
- Insuficiencia renal crónica.
- Tratamiento con clopidogrel o AAS a dosis superiores a 150mg/24h.
- Infección o proceso neoplásico activos.
- No indicación quirúrgica de su fractura.

Aleatorización.

A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ningún criterio de exclusión se les informó acerca de su posible participación en el estudio y se les entregó y explicó el correspondiente Documento de Consentimiento Informado. Una vez aceptada la participación en el estudio y firmado dicho documento por el paciente o su representante legal (en caso de estar aquél incapacitado para hacerlo), el paciente se asignó aleatoriamente a uno u otro grupo de estudio. Esta aleatorización se realizó por bloques de 10

para garantizar el mismo número de pacientes en cada grupo, con ocultación de la secuencia aleatoria mediante el procedimiento de sobres numerados, opacos y cerrados para que ni el paciente ni el investigador conocieran el grupo al que pertenecía antes de su asignación.

La ausencia de enmascaramiento en el estudio se justificó por la complejidad que supondría en nuestra práctica clínica y por la dureza de la mayoría de las variables estudiadas (parámetros de laboratorio y actitudes totalmente protocolizadas). Ello se compensó mediante la evaluación ciega de los datos realizada por un tercer evaluador.

Tratamiento.

Ambos grupos se sometieron al protocolo de tratamiento que en nuestro hospital desarrollamos, según las recomendaciones del *Proceso Asistencial Integrado Fractura de Cadera en el Anciano* de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (21) en cuanto a coordinación multidisciplinar de profesionales, tipo de intervención según el tipo de fractura, profilaxis antibiótica y antitrombótica, realización de estudio preanestésico, etc.

Los criterios de transfusión también estuvieron protocolizados y consensuados con los Servicios de Hematología y de Anestesiología de nuestro hospital e inspirados por los establecidos por la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea (124):

- Hemoglobina preoperatoria < 10g/dl.
- Hemoglobina postoperatoria < 8g/dl en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardíaca o respiratoria.
- Hemoglobina postoperatoria < 9g/dl en pacientes con antecedentes cardio-respiratorios.
- Cualquier cifra de hemoglobina en pacientes con sintomatología anémica importante.

Los pacientes del grupo A (grupo no tratado) no recibieron tratamiento distinto a los protocolizados fuera de este estudio. Los pacientes del grupo B (grupo tratado) recibieron 600 mg de hierro-sacarosa (Venofer®) repartidos en tres dosis de 200 mg cada 48 horas, comenzando desde el día de su ingreso y

administrando dos ampollas de 100 mg diluidas en 250 cc de suero salino 0,9% pasadas lentamente durante 90 minutos.

Variables.

Los datos de cada paciente se anotaron en una “*Hoja de recogida de datos*” donde se incluían las siguientes variables:

Filiación del paciente: iniciales, número de filiación a la Seguridad Social, número de historia clínica y teléfono de contacto.

Fechas de ingreso y alta hospitalaria.

Número del paciente dentro del estudio: entre el 1 y el 200.

Grupo de tratamiento: Grupo A (no tratado) y Grupo B (tratado). Este dato no figuraba en la “*Hoja de recogida de datos*”, sino en un registro aparte.

Edad: años.

Sexo: Mujer / Hombre.

Comorbilidades: todas ellas categorizadas NO / SI.

- Diabetes no insulino dependiente
- Diabetes insulino dependiente
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
- Enfermedad cardiaca
- Hipertensión arterial (HTA)
- Demencia senil
- Enfermedad nefrológica
- Enfermedad reumática
- Enfermedad Neurológica
- Ulcus péptico
- Malabsorción intestinal
- Pancreatitis Crónica
- Toma de antiagregantes
- Alergias medicamentosas conocidas

Tipo de fractura: según clasificación AO.

- Pertrocantérea simple (31-A1)

- Pertrocantérea multifragmentaria (31-A2)
- Intertrocantérea (31-A3)
- Subtrocantérea (32)
- Subcapital (31-B)

Lateralidad de la fractura: derecha, izquierda o bilateral.

Fracturas asociadas: Todas NO / SI.

- Fractura de radio distal
- Fractura de húmero proximal
- Otras fracturas asociadas (vertebrales, ramas pélvicas, etc.)

Escala ASA (*American Society of Anesthesiology*) del riesgo anestésico (23):

- I: persona sana
- II: enfermedades leves acompañantes
- III: coronariopatía o EPOC
- IV: igual que III pero agravada por la edad del paciente o la urgencia del proceso
- V: contraindicación absoluta de tratamiento quirúrgico

Determinaciones analíticas: se realizaron hemograma, bioquímica con indicadores de función renal y hepática, estudio de coagulación y parámetros del metabolismo del hierro al ingreso. Se repitió el hemograma a las 24 horas y al 7º día de la intervención.

- Hematíes (Hem): unidades por μL
- Hemoglobina (Hb): g/dl
- Hematocrito (Hto): %
- Volumen corpuscular medio (VCM): fL
- Hemoglobina corpuscular media (HCM): pg
- Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM): g/dl
- Leucocitos: unidades por μL
- Plaquetas: unidades por μL
- Ratio del Tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa ratio): números absolutos
- Ratio internacional normalizada (INR): %
- Glucosa: mg/dl

- Urea: mg/dl
- Creatinina: mg/dl
- Sodio: mEq/l
- Potasio: mEq/l
- Cloro: mEq/l
- Transaminasa glutámico oxalacética (GOT): U/L
- Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT): U/L
- Ferritina: ng/mL
- Sideremia: µg/dl
- Transferrina: mg/dL
- Vitamina B12: pg/mL
- Folato eritrocitario: %
- Tiroxina (T4): ng/dL
- Hormona estimuladora del tiroides (THS): mU/L

Tipo de intervención:

- Prótesis total
- Prótesis parcial
- Prótesis bipolar
- Clavo deslizante corto
- Clavo deslizante largo
- Tornillo-placa deslizante
- Tornillos canulados
- Artroplastia de resección (Girdlestone)

Fecha de la intervención quirúrgica.

Tipo de anestesia:

- Raquianestesia
- Anestesia general
- Otras (especificar)

Duración de la intervención. (minutos).

Transfusión sanguínea preoperatoria. (NO / SI).

Transfusión sanguínea postoperatoria. (NO / SI).

Número de concentrados transfundidos preoperatorios.

Número de concentrados transfundidos postoperatorios.

Efectos secundarios tras la administración del hierro intravenoso: categorizados NO / SI.

- Sabor metálico
- Cefalea
- Mareo
- Dolor en el lugar de infusión
- Náuseas
- Fiebre
- Taquicardia
- Palpitaciones
- Disnea
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Erupción cutánea
- Prurito
- Otras (especificar)

Infecciones durante el ingreso hospitalario: todas categorizadas NO / SI.

- Infección superficial de la herida quirúrgica: diagnosticada cuando hubo secreción sero-hemática que manchó el apósito durante al menos dos días consecutivos.
- Infección profunda de la herida quirúrgica: diagnosticada cuando hubo secreción purulenta y/o se aisló en cultivo algún germen patológico.
- Infección urinaria: Diagnosticada cuando hubo síndrome miccional con sedimento de orina patológico y/o aislamiento de algún germen patológico en un urocultivo.
- Infección respiratoria: diagnosticada cuando hubo cuadro respiratorio de origen infeccioso según el Servicio de Medicina Interna.
- Otras infecciones.

Defunción del paciente. (NO / SI).

Fecha de salida del paciente del estudio: fecha de la primera revisión en consulta del paciente tras el alta o fecha del fallecimiento en su caso.

Morbilidad tras el alta: durante la primera revisión en consulta a los 30 días tras el alta hospitalaria del paciente se recogió cualquier complicación sufrida

por éste que el investigador consideró relevante, sobre todo problemas infecciosos o transfusiones por anemia.

Estancia Preoperatoria: (días) tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la intervención del paciente.

Estancia Hospitalaria: (días).

Tiempo de Seguimiento: (días): tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente hasta su salida del estudio, bien por su última revisión o bien por fallecimiento.

Análisis estadístico.

La recogida de los datos y su procesamiento estadístico la realizó un tercer evaluador ciego.

1. Análisis descriptivo:

Se calcularon frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas y media aritmética, desviación típica y valores mínimo y máximo para las variables cuantitativas.

El tiempo de seguimiento (días) se expresó mediante mediana (IC 95%) en función de diferentes variables cualitativas.

2. Análisis bivalente:

Para contrastar las variables cualitativas se aplicó el test Chi-Cuadrado de Pearson o test de Fisher si alguna frecuencia esperada fue menor de 5 para contrastes 2x2, y el test Chi-Cuadrado de Pearson para contrastes h x k. Para contrastar las variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student para datos independientes.

Posteriormente se realizó un Análisis de Varianzas de Medidas Repetidas con un factor entre sujetos con posterior ajuste de Sidak para comparar los valores medios de hematocrito al ingreso, hematocrito a las 24 horas postintervención y hematocrito al 7º día en función del grupo de tratamiento. Lo mismo se realizó con las cifras de hemoglobina y recuento de hematíes a los mismos tiempos de observación.

También se compararon las curvas de supervivencia del tiempo de seguimiento (días) mediante las curvas de Kaplan-Meier (test de Log-Rank).

3. Estudio multivariante:

Se realizó un modelo de Regresión Lineal Múltiple (RLM) para identificar los factores asociados al NÚMERO DE CONCENTRADOS POSTOPERATORIOS TRANSFUNDIDOS. Se incluyeron las siguientes variables potencialmente predictoras: grupo de tratamiento (A / B), edad (años), sexo (mujer / hombre), enfermedad cardíaca (NO / SI), broncopatía crónica (NO / SI), hemoglobina al ingreso (g/dl), tipo de fractura (extracapsulares / intracapsulares), intervención quirúrgica realizada (osteosíntesis sin fresado Intramedular / artroplastia / osteosíntesis con fresado intramedular) y estancia preoperatoria (días). Por el procedimiento de selección metódica hacia atrás, las variables con una $p \geq 0,015$ para el estadístico “t” de Student, fueron una a una eliminadas del modelo. La comparación del modelo reducido con el modelo que incluye las variables eliminadas se realizó mediante el test de la razón de verosimilitud. Mediante la prueba de Box Tidwell se comprobó la linealidad de las variables continuas. Se estudiaron las posibles interacciones entre las variables. Las variables con una significación superior a 0,05 fueron estudiadas como posibles factores de confusión, considerándolas como tales si el porcentaje de cambio de los coeficientes era mayor al 20%. La colinealidad entre las variables independientes se valoró mediante el factor de inflación de la varianza. La independencia, normalidad y homocedasticidad de los residuos del modelo se analizaron mediante la prueba de Durbin-Watson, Shapiro-Wilk y el diagrama de dispersión entre los residuos y los valores estimados, respectivamente. Como prueba diagnóstica de casos extremos se utilizó la distancia de Cook. El coeficiente de determinación corregido (R^2) se utilizó para valorar la bondad de ajuste, ya que expresa la proporción de varianza de la variable dependiente que queda explicada por las variables independientes.

También se realizó un Modelo de Regresión de Cox (Análisis de supervivencia) para identificar las posibles variables relacionadas con la mortalidad de los pacientes. Se consideró como variable dependiente a la variable TIEMPO DE SEGUIMIENTO (días).

Inicialmente se consideraron las siguientes variables independientes: grupo de tratamiento (A / B), sexo (Mujer / Hombre), edad (<85 años / ≥85 años), enfermedad cardíaca (NO / SI), EPOC (NO / SI), infecciones (NO / SI), estancia preoperatoria (≤4,1 días, >4,1 días), transfusión preoperatoria (NO / SI) y transfusión postoperatoria (NO / SI). Por medio del estadístico de Wald, las variables con una $p \geq 0,15$ (procedimiento de selección metódica) fueron una a una eliminadas del modelo, la comparación del modelo reducido con el modelo que incluye las variables eliminadas se realizó mediante el test de la razón de verosimilitud. Se estudiaron las posibles interacciones entre las variables, las variables con una significación superior a 0,05 fueron estudiadas como posibles factores de confusión, considerándolas como tales si el porcentaje de cambio de los coeficientes era mayor al 20%. Como prueba diagnóstica de casos extremos se utilizaron los valores $df\beta$. Se comprobó la condición de riesgos proporcionales del modelo final mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov de los valores tipificados de la función de supervivencia.

Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

Revisión bibliográfica.

Se utilizó el sistema de búsqueda PubMed, desarrollado y mantenido por el National Center for Biotechnology Information (NCBI) de la National Library of Medicine (NLM). Las búsquedas se realizaron a través del acceso online de la Biblioteca Virtual del SSPA (Sistema Sanitario Público de Andalucía), utilizándose varias entradas o encabezamientos MeSH (Medical Subjects Heading). Además se realizaron búsquedas en la Biblioteca Cochrane Plus en su versión inglesa y en su versión traducida al castellano, siempre por acceso online.

Software empleado.

- Programa GRANMO 5.2, MS WINDOWS VERSIÓN, Institut Municipal d'Investigació Mèdica.
- SPSS Versión 17.0.

5. RESULTADOS.

Análisis descriptivo.

De los 200 pacientes estudiados 160 fueron mujeres (80%) y su edad media fue de $83 \pm 6,75$ años (66-98 años).

Los tipos de fractura de cadera que sufrieron se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Tipos de fractura.

TIPO DE FRACTURA	Nº PACIENTES	%
Pertrocantérea Simple	36	18
Pertrocantérea Multifragmentaria	64	32
Intertrocantérea	10	5
Subtrocantérea	20	10
Subcapital	70	35
Total	200	100

99 pacientes (49,5%) tuvieron la fractura en la cadera derecha y 101 en la izquierda (50,5%). No hubo ningún paciente con fractura bilateral. Las fracturas asociadas a la fractura de cadera se recogen en la Tabla 6.

Tabla 6: Fracturas asociadas.

FRACTURA ASOCIADA	Nº PACIENTES	%
Ninguna	190	95
Húmero proximal	4	2
Radio Distal	3	1,5
Otras	3	1,5
Total	200	100

2 pacientes tuvieron fractura de rama isquio-pubiana y un tercero fractura de olécranon.

Las comorbilidades más frecuentemente asociadas fueron hipertensión arterial en 136 pacientes (68%), enfermedad cardíaca en 48 pacientes (24%), diabetes no insulino dependiente en 40 pacientes (20%) y demencia senil en 38 pacientes (19%). Estas comorbilidades basales se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7: Comorbilidades basales.

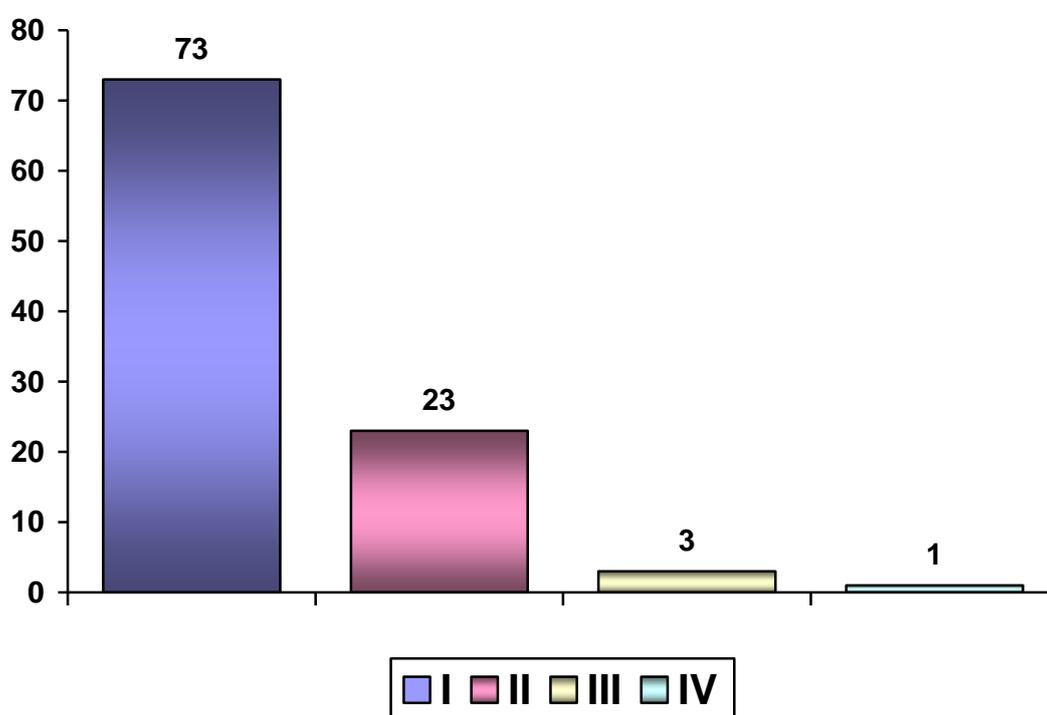
Antecedentes Médicos	N	%
Hipertensión Arterial.....	136	68
Enfermedad Cardíaca.....	48	24
Diabetes No ID.....	40	20
Demencia Senil.....	38	19
Enfermedad Neurológica.....	32	16
Broncopatía Crónica.....	18	9
Diabetes Insulino dependiente.....	12	6
Úlcus Péptico.....	9	4,5
Enfermedad Nefrológica.....	6	3
Enfermedad Reumatológica.....	4	2
Pancreatitis Crónica.....	1	0,5

N: número de sujetos. %: porcentaje del total de sujetos.

No hubo ningún paciente con malabsorción intestinal.

41 pacientes tomaban AAS a dosis no superiores a 150 mg/24h como tratamiento antiagregante (20,5%) y 18 pacientes declararon alguna alergia medicamentosa conocida (9%), mayoritariamente a antibióticos betalactámicos. En el Gráfico 2 se representa la distribución de los pacientes en cuanto al riesgo anestésico según la escala ASA.

Gráfico 2: Riesgo anestésico según la escala ASA.



En la Tabla 8 se resumen los principales parámetros analíticos al ingreso (basales). La analítica del metabolismo férrico basal se extravió en dos enfermos. Los niveles de folato eritrocitario se perdieron en 46 pacientes (28 del grupo A y 18 del grupo B) debido a la descoordinación entre el proceso de extracción de la muestra en planta de hospitalización y el laboratorio de análisis clínicos, al tratarse de una determinación analítica poco habitual y requerir un recipiente especial.

Tabla 8: Parámetros analíticos basales.

PARÁMETRO	N	MIN.	MÁX.	X	S
Hematíes (U/mcl)	200	2,26	5,91	4,03	0,59
Hemoglobina (g/dl)	200	6,5	16,1	11,96	1,74
Hematocrito (%)	200	21,4	49,2	36,49	4,96
V.C.M. (fL)	200	68,1	120,0	90,91	6,24
H.C:M. (pg)	200	20,1	39,7	29,78	2,31
C.H.C.M. (g/dl)	200	29,5	45,6	32,74	1,43
Leucocitos (U/mcl)	200	3,73	29,30	10,75	3,72
Plaquetas (U/mcl)	200	15	484	221,37	70,66
TTPa Ratio (%)	200	0,5	2,6	0,86	0,19
INR (%)	200	0,7	1,4	0,98	0,11
Ferritina (ng/ml)	198	7	688	147,33	133,28
Sideremia (mcg/dl)	198	8	288	49,76	38,98
Transferrina (mg/dl)	198	3	384	207,46	46,14
Vitamina B12 (pg/ml)	198	60	2000	287,68	245,89
Folato Eritrocitario (ng/ml)	154	46,56	1360,94	400,96	255,78
T.S.H. (mU/L)	198	0	998	7,43	71,69
Tiroxina (ng/dL)	198	0,61	2,57	1,22	0,24
G.O.T. (U/L)	198	8	613	25,41	43,52
G.P.T. (U/L)	198	5	436	19,26	31,42
Glucemia (mg/dl)	200	62	451	145,48	55,36
Uremia (mg/dl)	200	13	157	49,32	20,54
Creatinina (mg/dl)	200	0,3	2,2	0,86	0,35
Sodio (mEq/l)	200	14	147	136,09	10,35
Potasio (mEq/l)	200	2,4	6,4	3,99	0,57

N: número de pacientes. MIN: valor mínimo. MAX: valor máximo. X: media aritmética. S: desviación típica. V.C.M.: volumen corpuscular medio. H.C.M.: hemoglobina corpuscular media. C.H.C.M.: concentración de hemoglobina corpuscular media. TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activada. INR: ratio internacional normalizada. TSH: hormona estimuladora del tiroides. GOT: transaminasa glutámico oxalacética. GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

Se transfundió antes de la intervención quirúrgica a 26 pacientes (13%); a 16 (8%) de ellos se le transfundieron 2 concentrados, a 8 (4%) 1 concentrado y a 2 (1%) 3 concentrados.

La estancia media preoperatoria fue de $4,10 \pm 1,89$ días (0-13).

El tipo de anestesia más habitual fue la raquianestesia, empleada en 193 pacientes (98,5%). Sólo se utilizó anestesia general en 3 sujetos (1,5%).

El tipo de intervención quirúrgica se recoge en la Tabla 9.

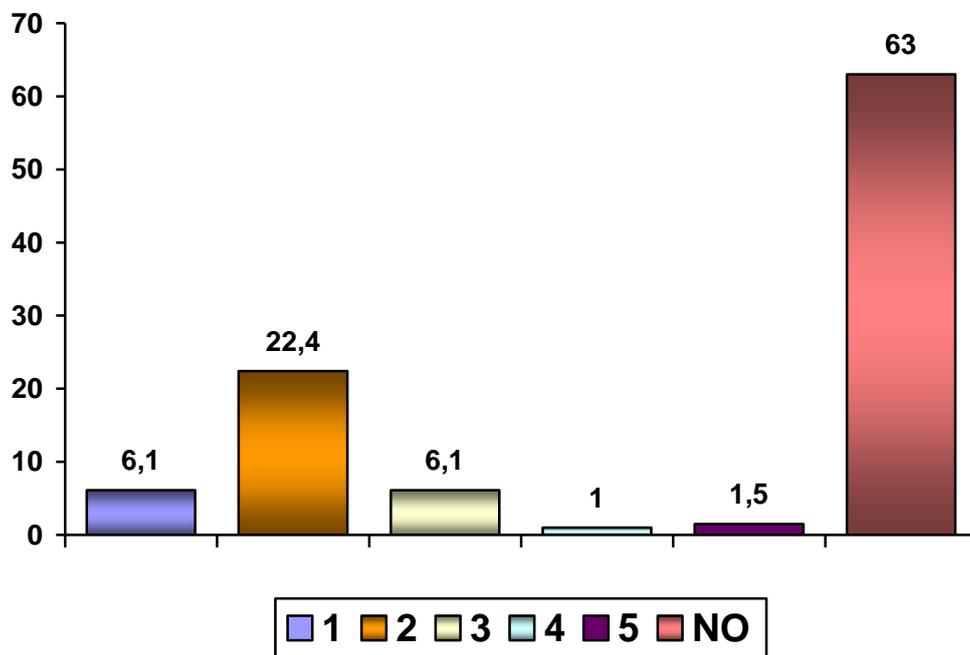
Tabla 9: Intervención quirúrgica realizada.

TÉCNICA QUIRÚRGICA	Nº PACIENTES	%
Prótesis Parcial	46	23,5
Prótesis Total	16	8,2
Prótesis Bipolar	5	2,6
Clavo Deslizante Corto	92	46,9
Clavo Deslizante Largo	4	2
Tornillo Placa Deslizante	30	15,3
Tornillos Canulados	2	1
Girdlestone	1	0,5
Total	196	98

La duración media de la intervención quirúrgica fue de $70,94 \pm 22,12$ minutos, con un rango entre 30 y 180 minutos.

La transfusión en el postoperatorio fue necesaria en 73 pacientes (37,1%). En el Gráfico 3 se representa el porcentaje de pacientes en función del número de concentrados postoperatorios que fueron necesarios.

Gráfico 3: Porcentaje de pacientes en función del número de concentrados transfundidos postoperatoriamente.



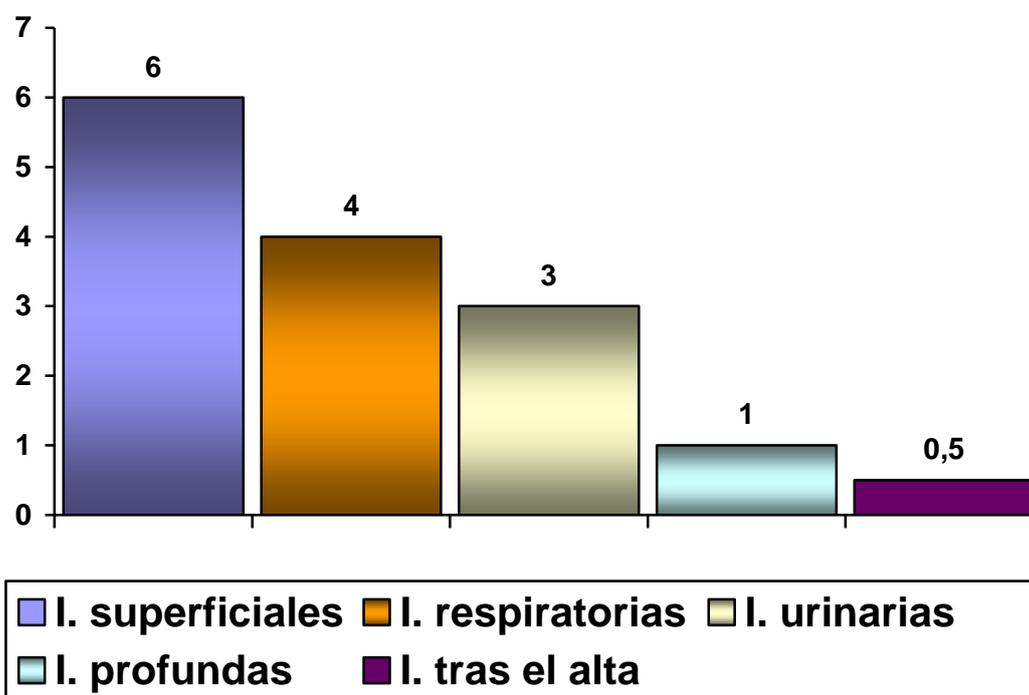
La transfusión tras el alta hospitalaria fue necesaria en 6 pacientes, de los cuales 4 ya habían sido transfundidos durante su hospitalización (dos de ellos recibieron 3 concentrados, uno 4 concentrados y otro 5 concentrados).

Durante su ingreso, 29 enfermos sufrieron algún tipo de problema infeccioso (14,5%). En el Gráfico 4 se representan el tipo y porcentaje de infecciones sufridas.

Un paciente (0,5%) sufrió un absceso colo-rectal.

De los 13 sujetos (7%) que sufrieron una infección tras el alta hospitalaria, 8 fueron de origen respiratorio, 4 de tipo urinario y 1 gastrointestinal.

Gráfico 4: Porcentaje y tipo de infecciones sufridas.



Sólo 3 enfermos (3%) del grupo tratado sufrieron algún tipo de efecto secundario con el tratamiento, lo que obligó a su abandono. Consistió en una erupción cutánea, acompañada de malestar general en dos de ellos.

Durante el estudio fallecieron 21 pacientes (10,5%). 14 de ellos (7%) durante el ingreso hospitalario y 7 tras el alta y antes de la primera revisión en consulta. 4 pacientes (2%) lo hicieron antes de intervenirlos quirúrgicamente.

El tiempo medio de estancia hospitalaria fue de $13,16 \pm 6,99$ días (2-70).

Análisis bivalente.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al contrastar los valores medios de la edad ($82,53 \pm 6,37$ versus $83,46 \pm 7,11$ años) en relación al grupo de tratamiento (A / B).

Tampoco se encontraron diferencias respecto al sexo y a los antecedentes médicos de los pacientes. Estos datos se resumen en la Tabla 11.

Tabla 10: Antecedentes personales según grupo de tratamiento.

	GRUPO A	GRUPO B	P
	N (%)	N (%)	
MUJER	80 (80)	80 (80)	NS
DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPEND.	20 (20)	20 (20)	NS
DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE	7 (7)	5 (5)	NS
ENFERMEDAD CARDIACA	20 (20)	28 (28)	NS
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	70 (70)	66 (66)	NS
DEMENCIA SENIL	19 (19)	19 (19)	NS
ENFERMEDAD NEFROLÓGICA	2 (2)	4 (4)	NS
ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA	1 (1)	3 (3)	NS
ULCUS PÉPTICO	7 (7)	2 (2)	NS
PANCREATITIS CRÓNICA	1 (1)	0 (0)	NS
T. ANTIAGREGANTE	22 (22)	19 (19)	NS
BRONCOPATÍA CRÓNICA	7 (7)	11 (11)	NS
ENFERMEDAD NEUROLÓGICA	16 (16)	16 (16)	NS
ALERGIAS MEDICAMENTOSAS	11 (11)	7 (7)	NS

N: número de pacientes. P: Significación estadística basada en la prueba Chi Cuadrado de Pearson. NS: no significativo.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al contrastar el tipo de fractura, su lateralidad y el porcentaje de fracturas asociadas.

Los valores medios de los parámetros analíticos al ingreso de los pacientes de ambos grupos tampoco mostraron diferencias. Estos valores se expresan en la Tabla 12.

Tabla 11: Parámetros analíticos basales según el grupo de tratamiento.

	GRUPO A X ± S	GRUPO B X ± S	P
HEMATÍES (U/mcl)	3,99 ± 0,06	4,10 ± 0,06	NS
HEMOGLOBINA (g/dl)	11,93 ± 0,18	12,08 ± 0,18	NS
HEMATOCRITO (%)	36,42 ± 0,50	36,79 ± 0,50	NS
LEUCOCITOS (U/mcl)	10,30 ± 3,48	11,20 ± 3,91	NS
PLAQUETAS (U/mcl)	213,91 ± 71,57	228,84 ± 69,29	NS
TTPa RATIO (%)	0,83 ± 0,14	0,89 ± 0,23	NS
INR (%)	0,98 ± 0,10	0,99 ± 0,12	NS
FERRITINA (ng/ml)	133,60 ± 121,26	161,06 ± 143,61	NS
SIDEREMIA (mcg/dl)	46,61 ± 35,07	52,92 ± 42,47	NS
TRANSFERRINA (mg/dl)	206,48 ± 44,53	208,43 ± 47,91	NS
VITAMINA B12 (pg/ml)	274,29 ± 218,06	301,07 ± 271,34	NS
FOLATO ERITROCITARIO (ng/ml)	391,04 ± 239,10	409,66 ± 270,74	NS
TIROTROPINA (mU/L)	1,77 ± 2,97	13,09 ± 101,28	NS
TIROXINA (ng/dl)	1,23 ± 0,27	1,20 ± 0,21	NS
GOT (U/L)	28,82 ± 60,44	22,01 ± 11,44	NS
GPT (U/L)	22,63 ± 43,75	15,89 ± 6,88	NS
GLUCEMIA (mg/dl)	143,29 ± 47,76	147,66 ± 62,20	NS
UREA (ng/dl)	47,73 ± 20,36	50,90 ± 20,71	NS
CREATININA (mg/dl)	0,82 ± 0,31	0,91 ± 0,38	NS
SODIO (mEq/l)	136,39 ± 12,79	135,79 ± 7,18	NS
POTASIO (mEq/l)	3,97 ± 0,51	4,02 ± 0,64	NS

P: Significación estadística basada en la prueba T de Student. NS: no significativo. X±S: *media aritmética más-menos desviación típica*. TTPa Ratio: *ratio del tiempo parcial de tromboplastina activada*. INR: *ratio internacional normalizada*. GOT: *transaminasa glutámico oxalacética*. GPT: *transaminasa glutámico-pirúvica*

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el porcentaje de pacientes transfundidos y el número de concentrados utilizados preoperatoriamente. La misma conclusión se obtuvo al contrastar la clasificación de los pacientes en la escala ASA del riesgo anestésico, tipo de anestesia recibida y tipo de intervención quirúrgica realizada, al igual que en la estancia preoperatoria entre los dos grupos.

En la Tabla 13 se muestran los resultados de las comparaciones de las variables transfusión postoperatoria, número de concentrados postoperatorios, infecciones durante el ingreso, morbilidad post alta, mortalidad y estancia hospitalaria. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de estos contrastes.

Tabla 12: Variables resultado en función del grupo de tratamiento.

		GRUPO A	GRUPO B	p
Transfusión Postop.	N (%)	41 (42,3)	33 (33,3)	NS *
Nº Concentrados Postop.	X±S	0,87 ± 1,21	0,76 ± 1,16	NS **
Infecciones durante el ingreso	Superficial N (%)	5 (5)	6 (6)	NS *
	Profunda N (%)	2 (2)	0 (0)	NS *
	Respiratoria N (%)	4 (4)	4 (4)	NS *
	Urinaria N (%)	1 (1)	5 (5)	NS *
	Otras N (%)	1 (1)	1 (1)	NS *
Morbilidad tras alta	Transfusión N (%)	5 (5,4)	1 (1,1)	NS *
	Infección N (%)	5 (5,4)	9 (9,7)	NS *
	Otras N (%)	11 (12)	10 (10,8)	NS *
Defunción	N (%)	10 (10)	11 (11)	NS *
Estancia Hospitalaria	(días)	12,9 ± 6,9	13,5 ± 7,1	NS **

* Significación estadística basada en la prueba Chi Cuadrado de Pearson. ** Significación estadística basada en la prueba T de Student. NS: no significativo. Postop: postoperatoria. X±S: media aritmética ± desviación típica. N: número de pacientes.

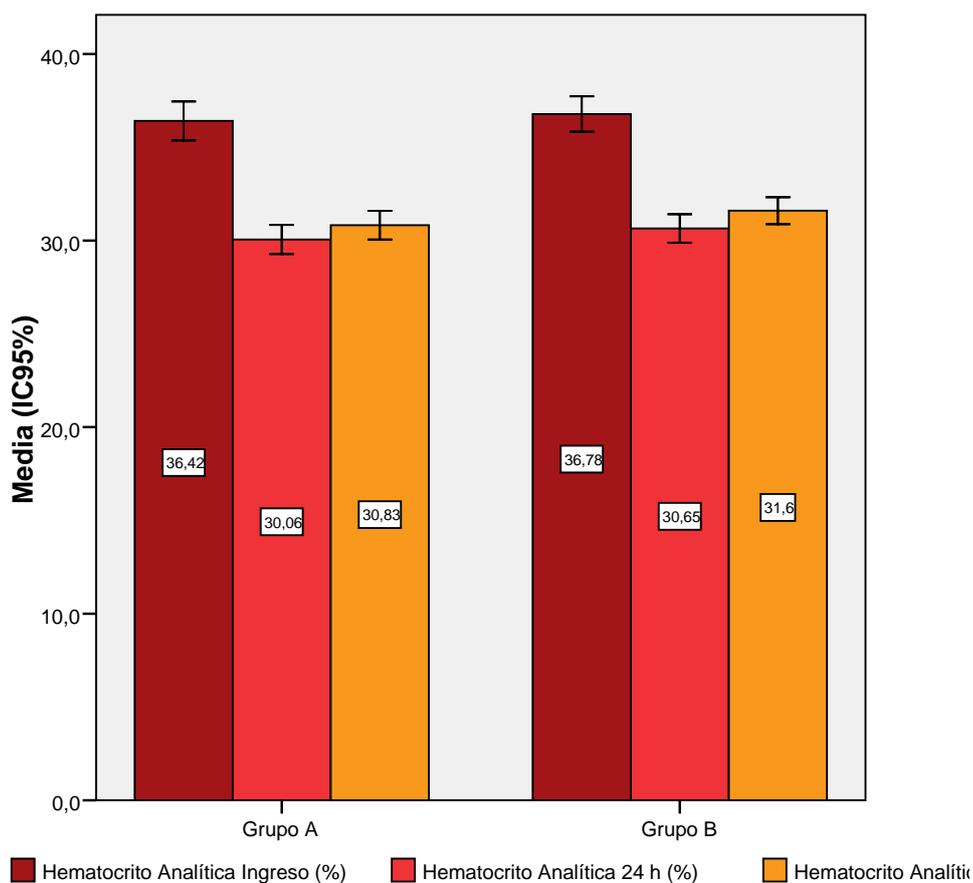
Se realizó un **análisis de varianzas de medidas repetidas** para contrastar los valores medios de Hto (%) al ingreso, a las 24 horas postintervención y al 7º día postoperatorio entre los dos grupos de tratamiento. En la Tabla 14 y en el gráfico 5 se recogen estos datos.

Tabla 13: Análisis de varianza de medidas repetidas para el hematocrito.

	Hto Ingreso (%)	Hto 24 h(%)	Hto 7º d(%)	P(*)
	X±S	X±S	X±S	
GRUPO A	36,42±0,50	30,06±0,39	30,83±0,38	(a) 0,000 (b) 0,000 (c) 0,130
GRUPO B	36,79±0,50	30,65±0,39	31,60±0,37	(a) 0,000 (b) 0,000 (c) 0,037
P(**)	0,603	0,284	0,146	

Análisis de varianzas de medidas repetidas con un factor entre sujetos y con ajuste de Sidak. (*) Contraste intrasujetos. (**) Contraste entre grupos. (a) Hto Ingreso-Hto 24 h. (b) Hto. Ingreso-Hto 7º d. (c) Hto 24 h-Hto 7º d. X±S: media aritmética ± desviación típica.

Gráfico 5: Análisis de varianza de medidas repetidas para el hematocrito.



No se obtuvieron diferencias significativas entre los pacientes tratados y no tratados a los distintos tiempos de evaluación. En ambos grupos los valores basales difirieron de los de las 24 horas y 7º día postquirúrgico. En el grupo tratado también difirieron el Hto de las 24 horas y el 7º día postoperatorio, incrementándose significativamente este último.

Este contraste también se realizó con las variables Hb (g/dl) y Hem (U/ μ L) a los mismos tiempos de evaluación. Aunque no se alcanzó la significación estadística, se observó una tendencia a la mejoría a lo largo del tiempo en los pacientes tratados. Los datos referidos se expresan en las Tablas 15 y 16 y en los Gráficos 6 y 7.

Tabla 14: Análisis de varianza de medidas repetidas para la hemoglobina.

	Hb Ingreso(g/dl)	Hb 24 h(g/dl)	Hb 7º d(g/dl)	P(*)
	X±S	X±S	X±S	
GRUPO A	11,93±0,18	9,86±0,14	10,06±0,13	(a) 0,000 (b) 0,000 (c) 0,440
GRUPO B	12,08±0,18	10,03±0,14	10,36±0,13	(a) 0,000 (b) 0,000 (c) 0,075
P(**)	0,553	0,378	0,087	

Análisis de varianzas de medidas repetidas con un factor entre sujetos y con ajuste de Sidak. (*) Contraste intrasujetos. (**) Contraste entre grupos. (a) Hb Ingreso-Hb 24 h. (b) Hb Ingreso-Hb 7º d. (c) Hb 24 h-Hb 7º d. X±S: media aritmética ± desviación típica.

Gráfico 6: Análisis de varianza de medidas repetidas para la hemoglobina.

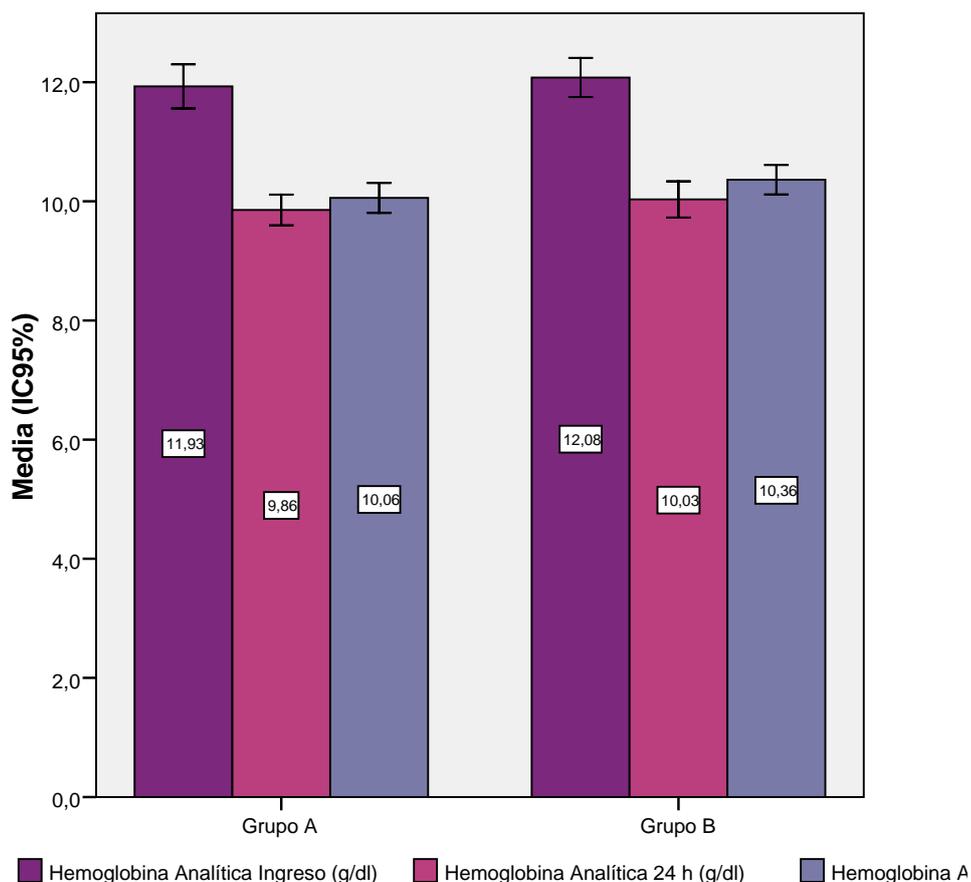
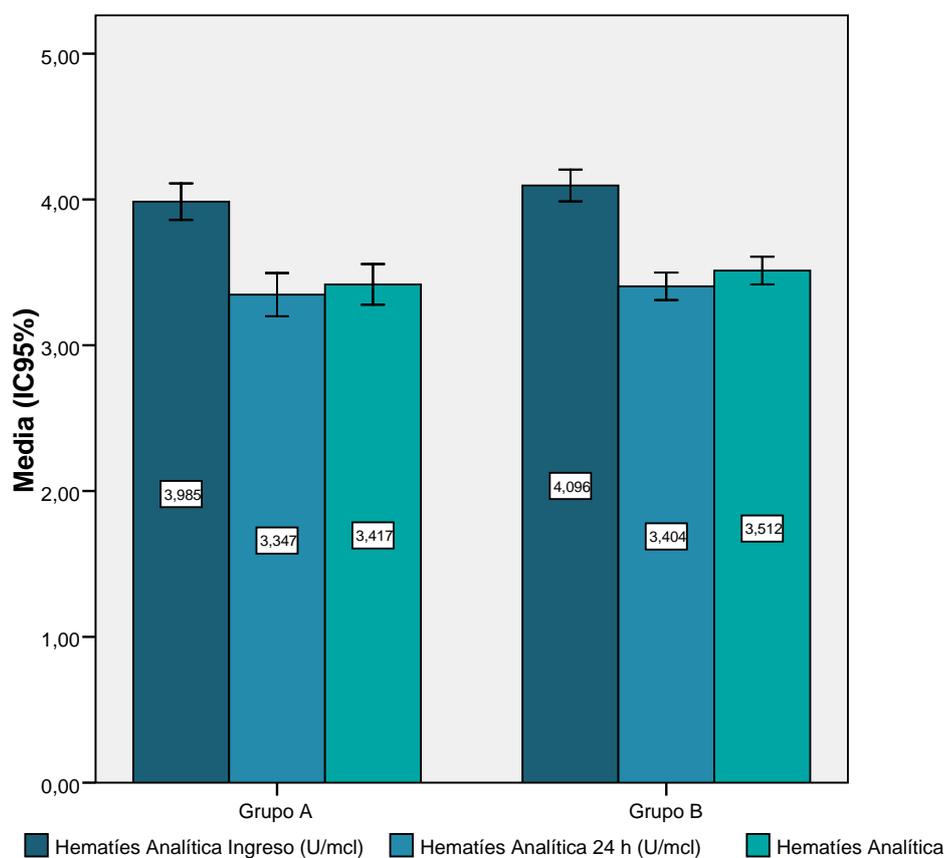


Tabla 15: Análisis de varianza de medidas repetidas para el recuento de hematíes.

	Hem Ingreso(U/mcl)	Hem 24h(U/mcl)	Hem 7ºd(U/mcl)	P(*)
	X±S	X±S	X±S	
GRUPO A	3,99±0,06	3,35±0,06	3,42±0,06	(a) 0,000 (b) 0,000 (c) 0,332
GRUPO B	4,10±0,06	3,40±0,06	3,51±0,06	(a) 0,000 (b) 0,000 (c) 0,051
P(**)	0,185	0,520	0,262	

Análisis de varianzas de medidas repetidas con un factor entre sujetos y con ajuste de Sidak. (*) Contraste intrasujetos. (**) Contraste entre grupos. (a) Hem Ingreso-Hem 24 h. (b) Hem Ingreso-Hem 7º d. (c) Hem 24 h-Hem 7º d. X±S: media aritmética ± desviación típica.

Gráfico 7: Análisis de varianza de medidas repetidas para el recuento de hematíes.



En la Tabla 10 se resumen los resultados del estudio de supervivencia (método de Kaplan-Meier) y la significación estadística del test de Log-Rank.

Tabla 16: Resumen del análisis de supervivencia (método de Kaplan-Meier).

VARIABLE		Mediana (IC95%)	Sup.10 d (%)	Sup.30 d (%)	P
Grupo	A	98 (93–103)	95,8	92,8	
	B	71 (64–79)	97,0	92,9	NS
Edad Rec.	<85 años	100 (96–104)	97,5	94,1	
	≥85 años	69 (61–78)	96,1	90,9	NS
Sexo	Mujer	91 (79–102)	96,2	93,0	
	Hombre	54 (50–57)	100	92,1	NS
Patol. Cardíaca	SI	88 (77–99)	95,7	84,8	
	NO	71 (65–77)	97,3	95,3	0,0248
EPOC	SI	51 (42–60)	94,1	88,2	
	NO	92 (81–103)	97,2	93,3	NS
Estancia Pre. Rec.	≤4,1 días	72 (63–80)	98,4	94,2	
	>4,1 días	96 (90–102)	94,7	90,7	NS
Transfusiones Pre.	SI	56 (48–64)	95,8	87,5	
	NO	98 (93–102)	97,1	93,6	0,0443
Transfusiones Post.	SI	88 (73–103)	95,6	91,9	
	NO	63 (60–65)	97,5	93,4	NS
Infecciones Rec.	SI	95 (84–106)	100	93,1	
	NO	72 (65–80)	96,4	2,8	NS

Sup. 10 d.: supervivencia a los 10 días. Sup.30 d.: supervivencia a los 30 días. P: Significación estadística basada en el test Log-Rank. NS: no significativo. Rec.: recodificada. Pre.: preoperatoria. Post.: postoperatoria. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los pacientes cardíopatas tuvieron un porcentaje de supervivencia menor que los que no tenían este antecedente médico.

Los pacientes que no necesitaron una transfusión preoperatoria tuvieron una supervivencia mayor que los que fueron transfundidos antes de la intervención quirúrgica

Análisis Multivariante.

Regresión Lineal Múltiple.

En el modelo de regresión lineal múltiple para identificar los factores asociados al NÚMERO DE CONCENTRADOS POSTOPERATORIOS TRANSFUNDIDOS se incluyeron inicialmente las siguientes variables: grupo de tratamiento (A / B), edad (años), sexo (Mujer / Hombre), enfermedad cardíaca (NO / SI), EPOC (NO / SI), Hb al ingreso (g/dl), tipo de fractura (extracapsulares / intracapsulares), intervención quirúrgica realizada (osteosíntesis sin fresado Intramedular / artroplastia / osteosíntesis con fresado Intramedular) y estancia preoperatoria (días). A continuación las variables grupo de tratamiento, edad, sexo, enfermedad cardíaca, broncopatía crónica y tipo de fractura fueron eliminadas una a una del modelo (Prueba parcial de F múltiple = 0,6746; P = 0,693, GL = 7,185) ya que no aportaban información significativa al mismo. La variable estancia preoperatoria (días) fue valorada como factor de confusión, saliendo finalmente también del modelo ya que el porcentaje de cambio de los coeficientes de las otras variables, no se modificaba más de un 20%. En el modelo final sólo quedaron las variables hemoglobina al ingreso y osteosíntesis con fresado Intramedular (frente a osteosíntesis sin fresado). Se cumplieron las condiciones de aplicación de una RLM (linealidad de las variables independientes y no colinealidad entre las mismas e independencia). Ningún paciente presentó una distancia de Cook superior a uno. El coeficiente de determinación corregido (R^2) del modelo fue del 5%. En la Tabla 17 se resumen los resultados de las regresiones múltiples univariantes y del modelo de regresión lineal múltiple.

Tabla 17: Resumen de la regresión lineal múltiple.

	A.UNIVARIANTE		A.MULTIVARIANTE	
Variable	β (95% CI)	P*	β (95% CI)	P*
Grupo (Ref. A)	-0,11 (-0,44/0,23)	0,523		
Edad (años)	0,02 (-0,01/0,04)	0,160		
Sexo (Ref. Mujer)	-0,03 (-0,45/0,40)	0,900		
P. Cardíaca (NO/SI)	0,08 (-0,32/0,47)	0,704		
EPOC (NO/SI)	0,08 (-0,52/0,67)	0,796		
Hb Ingreso (g/dl)	-0,14 (-0,23/-0,04)	0,006	-0,12 (-0,21/-0,02)	0,021
Tipo fractura (Ref. extra)	-0,19 (-0,53/0,15)	0,267		
Artroplastia (Ref. OSF)	-0,21 (-0,56/0,14)	0,228	-0,13 (-0,48/-0,22)	0,462
OCF (Ref. OSF)	1,39 (0,22/2,57)	0,020	1,25 (0,09/2,42)	0,035
Estancia pre. (días)	-0,05 (-0,14/-0,04)	0,271		

*: Significación estadística basada en la prueba t de Student. Ref: referencia. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. extra.: extracapsular. intra.: intracapsular. OSF: osteosíntesis sin fresado. OCF: osteosíntesis con fresado. pre.: preoperatoria.

A igualdad en el tipo de intervención quirúrgica, por cada g/dl de hemoglobina al ingreso de más se precisarán por término medio 0,12 concentrados de hematíes menos (IC 95%: 0,02-0,21).

El paciente que precisa una osteosíntesis con fresado Intramedular, a igualdad en las cifras de hemoglobina al ingreso, requiere por término medio 1,25 concentrados de hematíes más (IC 95%: 0,09-2,42) que el paciente que recibe una osteosíntesis sin fresado Intramedular.

Regresión de Cox (Análisis de supervivencia).

De los 200 pacientes de nuestro estudio falleció el 10,5% (21 pacientes). En el modelo de regresión de Cox para identificar las posibles variables relacionadas con el TIEMPO DE SEGUIMIENTO (días) se consideraron inicialmente las variables siguientes: grupo de tratamiento (A / B), sexo (Mujer / Hombre), edad (<85 años / ≥85 años), enfermedad cardíaca (NO / SI), EPOC (NO / SI), infecciones (NO / SI), estancia preoperatoria (≤4,1 días / >4,1 días), transfusión preoperatoria (NO / SI) y transfusión postoperatoria (NO / SI). Las variables grupo, sexo, EPOC, edad, estancia preoperatoria, infecciones y transfusión postoperatoria fueron una a una saliendo del modelo ya que no aportaban información significativa al mismo (Test de la razón de verosimilitud, $G = 1,528$, $GL = 7$ $P = 0,981$ NS). Se valoraron las posibles interacciones siendo todas ellas no significativas. No hubo que valorar ninguna variable como confusión. Ningún paciente fue considerado como dato extremo. En el modelo final quedaron las variables enfermedad cardíaca y transfusión preoperatoria. En la Tabla 18 se resumen los resultados de las regresiones univariantes y el modelo final de la regresión multivariante de Cox.

Tabla 18: Resumen de la Regresión de Cox.

Variable	A.UNIVARIANTE		A.MULTIVARIANTE	
	RR (IC 95%)	P*	RR (IC 95%)	P*
Grupo (A, B)	1,29 (0,49 / 3,41)	0,606		
Edad (<85 / >85)	2,05 (0,78 / 5,44)	0,148		
Sexo (Mujer/Hombre)	0,95 (0,27 / 3,35)	0,941		
P. Cardíaca (NO/SI)	2,84 (1,09 / 7,39)	0,032	2,89 (1,11 / 7,50)	0,029
EPOC (NO/SI)	2,47 (0,70 / 8,68)	0,158		
Estancia Pre. (días)	1,03 (0,82 / 1,30)	0,777		
Trans. Pre. (NO/SI)	2,81 (0,98 / 8,06)	0,054	2,86 (1,01 / 8,15)	0,049
Trans. Post. (NO/SI)	1,34 (0,51 / 3,50)	0,557		
Infecciones (NO/SI)	1,23 (0,88 / 1,72)	0,234		

* Significación estadística basada en el estadístico de Wald. RR: riesgo relativo. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Pre: preoperatoria. Post: postoperatoria. Test de la Razón de Verosimilitud del modelo final: G = 7,612, GL = 2, p = 0,022.

Los pacientes cardiopatas tienen 2,89 veces más riesgo de fallecer que los que no lo son (IC 95%: 1,11-7,50) a igualdad en los requerimientos transfusionales preoperatorios.

De la misma manera, los pacientes que precisan una transfusión de sangre antes de intervenir quirúrgicamente tienen un riesgo de morir 2,86 veces mayor que los que no precisan esta transfusión (IC 95%: 1,01-8,15), en igualdad de condiciones respecto a padecer o no una enfermedad cardiaca.

6. DISCUSIÓN.

Durante los últimos años se están buscando alternativas a la transfusión de sangre alogénica debido a la escasez de donantes, al coste económico de los procesos de control y almacenamiento de los productos sanguíneos y a los riesgos que dicha práctica provoca, sobre todo en los pacientes que deben ser sometidos a intervención quirúrgica. Estos tratamientos alternativos son más difíciles si la intervención quirúrgica a la que va a ser sometido el paciente no es programada, sino que se trata de una urgencia diferible. Es el caso de los pacientes ancianos que se intervienen de fractura de cadera, en los cuales se añade además una serie de antecedentes médicos y unas circunstancias fisiológicas que les hacen especialmente vulnerables a la pérdida hemática y que disminuyen la capacidad de respuesta de su organismo a la anemia. La administración de hierro intravenoso es una de esas alternativas a la transfusión de sangre alogénica que puede ayudar a la recuperación de la masa eritroide de forma rápida, segura y con escasos efectos secundarios desde la introducción en el mercado de los actuales preparados de hierro-sacarosa.

Este estudio tiene la finalidad de comprobar mediante un diseño prospectivo, aleatorizado y controlado la utilidad de la administración de hierro-sacarosa intravenoso a dosis máximas a los pacientes ancianos intervenidos quirúrgicamente de fractura de cadera para ver si este tratamiento reduce las necesidades transfusionales de dichos pacientes y, por ende, su morbimortalidad y su estancia hospitalaria. La originalidad de nuestro trabajo es ser el primero con estas características metodológicas, siendo los trabajos

publicados hasta ahora de tipo observacional, no aleatorizados y con un número reducido de pacientes.

Se estudiaron un total de 200 sujetos (100 pacientes cada grupo) cuyas características epidemiológicas son comparables a las de las series publicadas en la bibliografía (1, 6).

Respecto a la edad, y a semejanza de los datos epidemiológicos publicados (7), los pacientes con fracturas intracapsulares fueron algo más jóvenes ($81,70 \pm 7,12$ años) que los de fracturas extracapsulares ($83,72 \pm 6,44$ años) y los hombres tuvieron una edad media inferior ($81,93 \pm 6,68$ años) a la de las mujeres ($83,26 \pm 6,76$ años). La edad media de nuestros pacientes es ligeramente inferior a la del total de los pacientes con fractura de cadera atendidos en nuestro hospital porque el porcentaje de hombres es algo superior.

La proporción de fracturas extracapsulares e intracapsulares de nuestros pacientes es representativa del total de los sujetos intervenidos en nuestro hospital.

Los criterios de exclusión se establecieron para obtener una muestra lo más homogénea posible. Para ello se excluyeron los enfermos que no toleraran los preparados de hierro (problemas alérgicos o enfermedades por exceso de hierro), a los que por su morbilidad estaban más predispuestos a sufrir anemia y su capacidad de recuperación de la misma fuera limitada y a los que por tomar determinada medicación pudieran sangrar más o estuvieran obligados a esperas preoperatorias más largas. Estos criterios de exclusión dejaron fuera de nuestro estudio a sujetos que por su morbilidad de base o por su medicación suelen requerir con más frecuencia transfusiones y tienen esperas preoperatorias y estancias hospitalarias más largas. Esto es lo que justifica que en nuestros pacientes la estancia preoperatoria sea un día inferior y la estancia hospitalaria casi tres días más baja que las estancias medias del total de los pacientes intervenidos de fractura de cadera de nuestro hospital. Por el mismo motivo el porcentaje de transfusiones (37,8%) es inferior al de la mayoría de los trabajos publicados (70, 72), donde puede llegar hasta el 70%. Del mismo modo la incidencia de infecciones es inferior a la referenciada (22).

La mortalidad intrahospitalaria fue discretamente superior que la del total de pacientes de nuestro hospital, aunque equiparable a la de la mayoría de los estudios publicados (29, 30, 35, 40, 41, 45, 49, 50).

De cualquier manera pensamos que esta mayor mortalidad no guarda relación con el tratamiento con hierro intravenoso porque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto de la mortalidad entre ambos grupos de tratamiento.

No se han podido confirmar los resultados de los estudios previos publicados en los que el tratamiento con hierro intravenoso en el perioperatorio de los pacientes con fractura de cadera reduce sus necesidades transfusionales (135-138), pese a que las dosis de hierro-sacarosa empleadas en estos trabajos son inferiores a las nuestras. El porcentaje de pacientes transfundidos postoperatoriamente en el grupo tratado con hierro intravenoso fue del 33,3%, mientras que en el grupo no tratado fue del 42,3%. Sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Se precisó transfundir una media de 0,76 concentrados de hematíes en los pacientes tratados con hierro intravenoso y 0,87 concentrados en los no tratados. Esta diferencia tampoco resultó ser estadísticamente significativa. Como factores predictores del número de concentrados postoperatorios transfundidos en el análisis multivariante se mostraron sólo la hemoglobina al ingreso y la intervención quirúrgica con fresado intramedular. En la mayor parte de la bibliografía consultada una hemoglobina baja al ingreso es el principal factor de riesgo para que un paciente sometido a reparación quirúrgica de fractura de cadera precise una transfusión sanguínea alogénica (70, 73, 74). Al fresado intramedular se le atribuyen mayores necesidades transfusionales en los trabajos de Ferrer y cols. (86) y de Herrera y cols. (87) Es posible que el fresado intramedular no sea un factor de riesgo *per se*, sino que los pacientes a los que se le realiza dicha técnica son los que presentan fracturas pertrocantéreas más inestables o subtrocantéreas, que necesitan un enclavado intramedular largo. Probablemente estos tipos de fractura produzcan mayor pérdida hemática.

Tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de infecciones respiratorias, urinarias o de la herida quirúrgica durante el ingreso ni tras el alta hospitalaria entre los dos grupos de

tratamiento, hecho que casi todos los trabajos anteriores al nuestro describen en sus conclusiones (135-139, 141).

No obstante resultan coherentes nuestros datos, si tenemos en cuenta que la aparición de problemas infecciosos está relacionada con las necesidades transfusionales de los pacientes. Al no disminuir las necesidades transfusionales, tampoco hubo diferencias en la incidencia de infecciones entre ambos grupos. Además no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el número total de concentrados transfundidos y la incidencia de alguna complicación infecciosa, en concordancia con los hallazgos de los trabajos de Johnson y cols. (102) y de Jover-Sáenz y cols. (103).

La menor estancia hospitalaria en los pacientes del grupo tratado sólo se evidenció en los trabajos de Cuenca y cols. de 2003 (135) y 2004 (136). En este trabajo no hemos podido demostrar una reducción estadísticamente significativa en la estancia hospitalaria de los pacientes tratados con hierro intravenoso.

Lo mismo sucede con la disminución de la mortalidad a los 30 días de los pacientes tratados con hierro intravenoso, que sólo se describe en los dos trabajos citados antes (135, 136) y que no hemos podido confirmar, ya que sólo encontramos como factores predictores de la mortalidad la enfermedad cardíaca y las transfusiones preoperatorias.

Interpretamos que la presencia de cardiopatía puede aumentar la mortalidad *per se* y así se confirma en otros trabajos publicados (26, 32) donde ésta es superior en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo pensamos que la transfusión preoperatoria refleja realmente un proceso anémico y una morbilidad de base que son los causantes del aumento del riesgo de morir y no la transfusión en sí misma. La transfusión postoperatoria no incrementó el porcentaje de mortalidad, lo que apoya esta interpretación. Dado que las cifras de hemoglobina y hematocrito no han sido evaluadas como factores predictores de mortalidad en ningún trabajo publicado hasta la fecha, estos hallazgos deberían confirmarse en estudios futuros.

Estos resultados concuerdan con los de Engoren y cols. (36) ya que la transfusión de sangre alogénica no aumenta la mortalidad a corto plazo, sino a partir de los 3 meses.

A pesar de que Carson y cols. (37) demuestran que la aparición de una infección es la complicación mortal más frecuente en los pacientes intervenidos de fractura de cadera, no hemos encontrado relación entre las infecciones y la mortalidad de los pacientes.

Lo que sí se pudo confirmar y coincide con todos los trabajos publicados hasta la fecha es la ausencia de efectos secundarios graves y la escasez de efectos secundarios leves (que remitieron en todos los casos tras la suspensión del tratamiento) en los pacientes tratados con el hierro-sacarosa intravenoso. Estas reacciones leves han podido estar relacionadas con una mayor velocidad de perfusión de la recomendada.

El hallazgo más relevante ha sido la confirmación de que los pacientes tratados con el hierro-sacarosa presentan una recuperación de los parámetros de la serie roja más rápida que los pacientes no tratados. En el grupo tratado las cifras de hematocrito al séptimo día postoperatorio fueron significativamente mayores que sus cifras a las 24 horas tras la intervención. Sin embargo, los pacientes no tratados no tuvieron diferencias significativas entre estos dos parámetros. Al contrastar las cifras de hemoglobina y recuento de hematíes no se alcanzó la significación estadística, aunque estuvo muy cerca de ella en los pacientes tratados. Este dato es importante porque Lawrence y cols. (145) y Halm y cols. (146) han demostrado que niveles altos de hemoglobina mejoran la recuperación funcional de los pacientes sometidos a reparación quirúrgica de fractura de cadera.

Según los resultados obtenidos, parece que el hierro intravenoso necesita un tiempo que va más allá del periodo perioperatorio para estimular la eritropoyesis y recuperar los parámetros de la serie roja del paciente. Por eso los efectos de su administración se ponen de manifiesto más a largo plazo, lo que no modifica las necesidades transfusionales de los pacientes durante el breve periodo perioperatorio.

Creemos que serían necesarios nuevos estudios en los que se realizara un seguimiento más largo de los pacientes, evaluando otros parámetros que pudiesen estar relacionados con una recuperación más rápida de las pérdidas sanguíneas, como la mortalidad al primer año, la recuperación funcional o la valoración de la percepción del estado de salud.

7. CONCLUSIONES.

1. Las necesidades transfusionales de los pacientes ancianos intervenidos de fractura de cadera osteoporótica han resultado ser independientes del tratamiento con hierro -sacarosa intravenoso a dosis máximas, pero sí relacionadas con las cifras de hemoglobina al ingreso y la intervención quirúrgica con fresado intramedular.
2. Los ancianos tratados con hierro-sacarosa intravenoso a dosis máximas durante el perioperatorio de una fractura de cadera osteoporótica experimentan una recuperación más rápida de las pérdidas hemáticas sufridas por la fractura y por la intervención quirúrgica.
3. El tratamiento con hierro-sacarosa intravenoso es seguro, dada la escasez y poca relevancia de sus efectos secundarios.
4. No podemos afirmar que los ancianos intervenidos de una fractura de cadera osteoporótica que son tratados con hierro-sacarosa intravenoso a dosis máximas durante el periodo perioperatorio presenten menor incidencia de infecciones urinarias, respiratorias o de la herida quirúrgica que los no tratados.

5. El tiempo de estancia hospitalaria de los ancianos intervenidos de fractura de cadera osteoporótica no está relacionado con el tratamiento con hierro-sacarosa intravenoso a dosis máximas durante su perioperatorio.
6. La mortalidad a los 30 días de los ancianos intervenidos de fractura de cadera osteoporótica no depende del tratamiento con hierro-sacarosa intravenoso, aunque sí de la presencia de enfermedad cardíaca y de la necesidad de transfusión sanguínea preoperatoria.

8. DOCUMENTO ANEXO.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO DE HIERRO INTRAVENOSO EN EL PACIENTE ANCIANO CON FRACTURA DE CADERA

El sangrado propio de la fractura que Ud. padece, unido a la pérdida de sangre producida durante la intervención quirúrgica a la que va a ser sometido puede producirle anemia, siendo probable la necesidad de una transfusión de sangre de donante. Debe saber que esta transfusión, aunque bastante segura, conlleva una serie de riesgos adicionales, afortunadamente poco frecuentes pero en ocasiones graves como transmisión de enfermedades infecciosas, reacciones alérgicas, lesión pulmonar aguda, disminución de las defensas del organismo o fiebre entre otras.

El tratamiento con hierro por vía intravenosa puede ser aplicado antes y después de la intervención quirúrgica con el objetivo de aumentar las reservas de sangre y así disminuir las probabilidades de transfusión de sangre de donante. Debe saber que se trata de un medicamento autorizado y ampliamente utilizado en pacientes con otras enfermedades e intervenciones quirúrgicas.

Objetivo del estudio y características del estudio:

En nuestro Hospital estamos realizando un estudio para demostrar la eficacia del empleo de hierro intravenoso en la disminución de las necesidades de transfusión sanguínea y con ello de los efectos indeseados que esta conlleva en los pacientes con fractura de cadera. Para que usted pueda incluirse en este estudio es imprescindible su consentimiento, que nos otorga mediante la firma

de este documento y que puede retirar en cualquier momento del estudio, si así lo desea, sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en sus cuidados médicos.

Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el estudio de distribuirán en dos grupos: un grupo al que se le administrará hierro intravenoso y otro grupo (llamado grupo control) al que no se le administrará. La administración o no del hierro intravenoso será la única característica que diferencie a los pacientes de ambos grupos, ya que el resto de tratamientos y medidas empleadas serán idénticos y serán las habituales en este tipo de pacientes, incluida la posibilidad de transfusión sanguínea de donante si ésta es necesaria.

Una vez otorgado su consentimiento usted será asignado aleatoriamente (al azar) a uno u otro grupo, sin que ni usted ni su médico sepan con antelación a qué grupo pertenecería en caso de aceptar participar en el estudio.

Toda la información que se obtenga de este estudio será estrictamente confidencial y usted y sus datos en ningún caso estarán identificados en cualquier informe que se emita. Los datos del estudio podrán ser publicados en revistas científicas pero su identidad permanecerá confidencial. En todos los casos se cumplirá lo establecido en la legislación vigente sobre la protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal).

Este estudio ha sido sometido a la supervisión del Comité Ético de Investigación Clínica de este Hospital y aceptado para su realización, y se ajusta al Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos en España.

Si usted desea tener más información sobre este estudio podrá preguntarla en cualquier momento a alguno de los investigadores responsables del estudio o de los médicos que le atiendan.

Información sobre el Hierro Intravenoso:

A los pacientes asignados al grupo tratado se administrarán 200 mg. de hierro intravenoso cada 48 horas, hasta un total de 3 dosis. Cada administración consiste en dos viales de 100 mg. (200 mg.) diluidos en 250 cc. de suero fisiológico al 0,9% a pasar en 90 minutos. La dosis total de hierro administrada será de 600 mg.

Los posibles efectos adversos del medicamento son:

- Reacciones adversas más frecuentes (entre 0,5 y 1,5% de los pacientes tratados): alteraciones transitorias del gusto (sabor metálico), hipotensión, fiebre, temblores, náuseas y reacciones en el punto de inyección.
- Reacciones adversas poco frecuentes: dolor de cabeza, mareo, taquicardia, palpitaciones, dificultad respiratoria, dolor abdominal, diarrea, urticaria, erupción cutánea, calambres o dolores musculares, fiebre, opresión en el pecho.
- Reacciones adversas muy raras: pueden producirse reacciones alérgicas graves, con shock o colapso cardio-circulatorio. La frecuencia de estas reacciones se estima en un 0,0046% de los enfermos tratados.

Otras alternativas al tratamiento:

Como alternativas al tratamiento con hierro intravenoso en pacientes con fractura de cadera, está la eritropoyetina o los recuperadores de sangre intraoperatoria, métodos no utilizados habitualmente en este tipo de intervenciones por su complejidad. Otras opciones como la autotransfusión no son posibles en los pacientes con fractura de cadera.

Declaración de Consentimiento:

He leído la hoja de información que se me ha entregado y he comprendido las explicaciones que se me han facilitado, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas y preguntas que le he planteado. También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto. Por ello, manifiesto que me considero satisfecho/a con la información recibida y que comprendo la indicación y los riesgos de este tratamiento. Y en tales condiciones CONSIENTO en participar en este estudio.

En Córdoba, a de.....de

Fdo. EL DOCTOR

Fdo. PACIENTE o REPRESENTANTE LEGAL

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sosa. La fractura osteoporótica de cadera en España. REEMO. 1993;2:41-4.
2. Hoffmann R HN. Fémur Proximal. In: GE F, editor. Principios de la AO en el tratamiento de las fracturas. Barcelona: Masson; 2003. p. 445-58.
3. Mann E IA, Haastert B, Meyer G. Hip fracture incidence in the elderly in Austria: an epidemiological study covering the years 1994 to 2006. BMC Geriatrics. 2008;8:35-9.
4. Lyritis G. Epidemiology of hip fracture: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 1996;6 Suppl 3:11-5.
5. Alvarez-Nebreda ML JA, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. Bone. 2008;42:278-85.
6. Herrera A MA, Fernández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fracture in Spain. Int Orthop. 2006;30:11-4.
7. Holt G SR, Duncan K, Hutchinson JD, Gregori A. Gender differences in epidemiology and outcome after hip fracture. Evidence from the Scottish hip fracture audit. J Bone Joint Surg Br. 2008;90:480-3.
8. de Pina MF AS, Barbosa M, Barros H. Hip fractures cluster in space: an epidemiological analysis in Portugal. Osteoporos Int. 2008;19:1797-804.
9. Parker M JA. Hip fracture. BMJ. 2006;333:27-30.
10. Hossain M NV, Andrew JG. Results of non operative treatment following hip fracture compared to surgical intervention. Injury. 2009;40:418-21.
11. Parker MJ HH, Bhargara A. Tratamiento conservador versus quirúrgico para las fracturas de cadera (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus. 2008;Número 2(Oxford: Update Software Ltd.).

12. Metcalfe D. The pathophysiology of osteoporotic hip fracture. *MJM*. 2008;11:51-7.
13. Fardellone P. Predicting the fracture risk in 2008. *Joint Bone Spine*. 2008;75:661-4.
14. Vidal M RG. Problemática del anciano con fractura de cadera. In: A FLYH, editor. *Fracturas Osteoporóticas*. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2006. p. 293-304.
15. Vidán M SJ, Moreno C, Riquelme G, Ortiz J. Efficacy of a comprehensive geriatric intervention in older patients hospitalized for hip fracture: a randomized, controlled trial. *JAGS*. 2005;53:1476-82.
16. Montero E HC, López J. Efecto de la adscripción de internistas a un servicio quirúrgico. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:332-5.
17. Pioli G GA, Barone A. Orthogeriatric care for the elderly with hip fractures: Where are we?. *Aging Clin Exp Res*. 2008;20:113-22.
18. Pedersen S BF, Schousboe B, Pedersen BD, Jorgensen HL, Duus BR, Lauritzen JB. A comprehensive hip fracture program reduces complication rates and mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1831-8.
19. Miura LN DA, Homer LD. Effects of a geriatrician-led hip fracture program: improvements in clinical and economic outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:159-67.
20. Auron-Gomez M MF. Medical management of hip fracture. *Clin Geriatr Med*. 2008;24:701-19.
21. Guerado E C. *Proceso Asistencial Integrado Fractura de Cadera en el Anciano*. Sevilla: Consejería de Salud, Junta de Andalucía; 2002.
22. Izuel-Rami M G-EJ, Gómez-Barrera M, Cuenca , Abad R, Rabanaque MJ. Relación de la transfusión y la ferropenia con la infección nosocomial en pacientes con fractura de cadera. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:647-52.
23. Wolters U WT, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesthesia*. 1996;77:217-22.
24. García-Álvarez F A-GR, García-Álvarez I, López-Baisson A, Bernal M. Risks factors for postoperative infections in patients with hip fracture treated by means of Thompson arthroplasty. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;20.

25. Edwards C CA, Boulton C, Moran CG. Early infection after hip fracture surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90:770-7.
26. de Luise C BM, Pedersen L, Sorensen HT. Comorbidity and mortality following hip fracture: a population-based cohort study. *Aging Clin Exp Res.* 2008;20:412-8.
27. Paksima N KK, Aharanoff G, Walsh M, Kubiak EN, Zuckerman JD, Egol KA. Predictors of mortality after hip fracture. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66:111-7.
28. Tsuboi M HY, Suzuki S, Wingstrand H, Thorngren KG. Mortality and morbidity after hip fracture in Japan. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89:461-6.
29. Haleem S LL, Mayahi R, Grice JE, Parker MJ. Mortality following hip fracture: trends and geographicals variations over the last 40 years. *Injury.* 2008;39:1157-63.
30. Aharanoff GB KK, Skovron ML, Zuckerman JD. Hip fracture in the elderly: predictors of one year mortality. *J Orthop Trauma.* 1997;11:162-5.
31. Holt G SR, Duncan K, Hutchinson JD, Gregori A. Epidemiology and outcome after hip fracture in the under 65s- Evidence from the Scottish Hip Fracture Audit. *Injury.* 2008;39:1175-81.
32. Penrod JD LA, Hawkes WG, Magaziner J, Doucette JT, Koval KJ, Silverzweig SB, Egol KA, Siu AL. The association of race, gender and comorbidity with mortality and function after hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63:867-72.
33. Vestergaard P RL, Mosekilde L. Increased mortality in patients with a hip fracture-effect of pre-morbid conditions and post-fracture complications. *Osteoporos Int.* 2007;18:1583-93.
34. Peterson MGE CC, Paget SA, Allegrante JP. Five-year survival in a cohort of hip fracture patients: the predictive role of pre-fracture health status. *HSSJ.* 2008;4:43-7.
35. Cuenca J G-EJ, Martínez AA, et al. Infección postoperatoria en las fracturas de cadera: la transfusión y su efecto modulador. *Rev Esp Cir Osteo.* 2003;38:151-5.
36. Engoren M ME, Perring P, Sferra J. The effect of erythrocyte blood transfusions on survival after surgery for hip fracture. *J Trauma.* 2008;65:1411-5.

37. Carson JL DA, Berlin JA, Lawrence VA, et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA*. 1998;279:199-205.
38. Foss NB KH. Short-term mortality in hip fracture patients admitted during weekends and holidays. *Br J Anaest*. 2006;96:450-4.
39. Hillyard S C. Short-term mortality in hip fracture patients. *Br J Anaest*. 2007;98:149.
40. Beaupre LA JC, Saunders LD, Jonston DWC, Buckingham J. Best practices for elderly hip fractures patients. *J Gen Intern Med*. 2005;20:1019-25.
41. Rodríguez Fernández P. Estudio comparativo de la morbi-mortalidad en pacientes con fractura de cadera en relación al momento de su tratamiento. Córdoba: Facultad de Medicina de la Univerdidad de Córdoba; 2006.
42. Sircar P GD, Mahgerefteh S, Chambers K, Niranjana S, Cucco R. Morbidity and mortality among patients with hip fractures surgically repaired within and after 48 hours. *Am J Ther*. 2007;14:508-13.
43. Rae HC HI, McEvoy L, Todorova T. Delay to surgery and mortality after hip fracture. *ANZ J Surg*. 2007;77:889-91.
44. Hommel A UK, Bjorkelund KB, Norrman PO, Wingstrand H, Thorngren KG. Influence of optimised treatment of people with hip fracture on time to operation, length of hospital stay, reoperations and mortality within 1 year. *Injury*. 2008;39:1164-74.
45. Shiga T WZ, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Can J Anaesth*. 2008;55:146-54.
46. Novack V JA, Etzion O, Porath A. Does delay in surgery after hip fracture lead to worse outcomes?. A multicenter survey. *Int J Qual Health Care*. 2007;19:170-6.
47. Vidal EI M-FD, Coeli CM, Camargo Jr KR, Fukushima FB, Blais R. Hip fracture in the elderly: does counting time from fracture to surgery or hospital admission to surgery matter studying in-hospital mortality?. *Osteoporos Int*. 2008;7.
48. Bryson GL. Waiting for hip fracture repair. Do outcomes and patients suffer?. *Can J Anaesth*. 2008;55:135-9.
49. Lyons AR. Clinical outcomes and treatment of hip fractures. *Am J Med*. 1007;103:51S-63S.

50. Zohman GL LJ. Perioperative aspects of hip fractures. Guidelines for intervention that will impact prevalence and outcome. *Am J Orthop.* 1995;24:666-71.
51. Rodgers A. WN, Schug S., McKee A. & cols. Reduction on postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Br Med J.* 2000;321:1493-7.
52. Browne JA PR, Olson SA. Hip fracture outcomes: does surgeon or hospital volume really matter?. *J Trauma.* 2009;66:809-14.
53. Bisbe E SM, Pérez C, Castillo J, García-Erce JA. Retraso en la mejoría de la anemia en paciente de artroplastia de cadera tratado con hierro endovenoso y epoetina alfa. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2005;52:507-9.
54. Schmidt AH TD, Kile RF. Blood conservation in hip trauma. *Clin Orthop.* 1998;357:68-73.
55. Shander A KK, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116:58S-69S.
56. Wu WC ST, Henderson WG, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2007;297:2481-8.
57. Hagino T SE, Tonotsuka H, Ochiai S, Tokai M, Hamada Y. Prediction of ambulation prognosis in the elderly after hip fracture. *Int Orthop.* 2006;30:315-9.
58. Handelman GJ LN. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev.* 2008;13:393-404.
59. Ganz T NE. Iron imports. IV. Heparin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G199-G203.
60. Van Iperen CE KR, Biesma DH, Beguin Y, et al. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg.* 1998;85:41-5.
61. Andrews N. Disorders of iron metabolism. *N Eng J Med.* 1999;341:1986-95.
62. Biesma DH VdWA, Beguin Y, Deraaijenhagen RJ, Marx JJM. Postoperative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism. *Eur J Clin Invest.* 1995;25:383-9.

63. Zauber NP ZA, Gordon FJ, Tillis AC, et al. Iron supplementation after femoral head replacement for patients with normal iron stores. *JAMA*. 1992;267:525-7.
64. Weatherall M MT. Oral iron therapy for anaemia after orthopaedic surgery randomized clinical trial. *ANZ J Surg*. 2004;74:1049-51.
65. Sutton PM CT, Livesey JP, Speed K, Bagga T. Treatment of anaemia after joint replacement. A double blind, randomised, controlled trial of ferrous sulphate versus placebo. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86:31-3.
66. Mundy GM BS, Power RA. The effect of iron supplementation on the level of haemoglobin after lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87:213-7.
67. Van Iperen CE GC, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, Van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2000;28:2773-8.
68. Muñoz M CA, García-Erce JA, Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Nefrología*. 2005;25:9-19.
69. García-Erce JA LS, Tirado G, Villar I, Muñoz M. Transporte y consumo de oxígeno. Respuesta fisiológica a la anemia. In: Salinas R, editor. *Alternativas prácticas a la transfusión sanguínea*. Madrid: Acción Médica; 2005. p. 53-73.
70. García-Erce JA CJ, Solano VM. Factores predictivos de la necesidad de transfusión en la fractura subcapital de cadera en pacientes mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:161-6.
71. Levi N ST. Blood transfusion and postoperative wound infection in intracapsular femoral neck fractures. *Bull Hosp Inf Dis*. 1998;57:69-73.
72. Swain Dg NP, Patel JV. Blood transfusion requirements in femoral neck fracture. *Injury*. 2000;31:7-10.
73. Cuenca J G-EJ, Martínez AA, Solano VM, Herrera A. Valores hematimétricos preoperatorios y tipo de fractura como factores de riesgo transfusional en fracturas trocántreas de cadera en pacientes mayores de 65 años. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2004;51:515-22.
74. Rosencher N KH, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, Cremers S, Abraham IL. Orthopaedic Surgery Transfusion Hemoglobin

European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*. 2003;43:459-69.

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

76. Cuenca J MA, 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 Trauma*. 2002;46:54-7.

77. Izuel-Rami M CEJ, García-Erce JA, Gómez-Barrera M, Carcelén Andrés J, Rabaneque Hernández MJ. Efectividad de distintas pautas de tratamiento de la anemia perioperatoria en pacientes ancianos con fractura de cadera. *Farm Hosp*. 2005;29:250-7.

78. Pelavski AD CM, De Miguel M, Roigé J. Centenarians versus patients within the most frequent age range for hip fractures: transfusion practice. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;129:685-9.

79. Cuenca J G-EJ, Solano VM, Martínez AA, Modrego FJ, Herrera A, Giralt M. Postoperative infections in hip fractures: immunomodulatory effects of transfusion?. *TATM*. 2003;5:48.

80. Goodnough LT RJ, Verbrugge D, Marcus RE. Blood transfusions in hip fracture patients: implications for blood conservation programs. *J Orthop Trauma*. 1993;7:47-51.

81. Aderinto J BI. Pre-operative predictors of the requirement for blood transfusion following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86:970-3.

82. Odumala A AC, Packer G. Predictors of excessive blood loss during operative treatment of hip fractures. *J R Coll Surg Edinb*. 2002;47:552-6.

83. Parker MJ HH. Clavos gamma y otros clavos intramedulares cefalocondilares versus implantes extramedulares para la fractura extracapsular de cadera en adultos (Revision Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus*. 2008;Número 2(Oxford Update Software Ltd.).

84. Foss NB KH. Hidden blood loss after surgery for hip fracture. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88:1053-9.

85. Little NJ VV, Fernando C, Elliott DS, Khaleel A. A prospective trial comparing the Holland nail with the dynamic hip screw in the treatment of intertrochanteric fractures of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90:1073-8.
86. Ferrer M CR, Matas JA. Tratamiento de las fracturas de la región trocantérea con clavo gamma. Revisión de 116 casos. *Rev Ortop Trauma.* 1995;39:99-103.
87. Herrera A DL, Calvo A, Martínez A, Cuenca J. A comparative study of trochanteric fractures treated with the gamma nail or the proximal femoral nail. *Int Orthop.* 2002;26:365-9.
88. Martinez AA HA, Cuenca J, Panisello JJ. Estudio comparativo de dos abordajes quirúrgicos para la colocación del tornillo placa deslizante de cadera. *Rev Ortop Trauma.* 2001;45:123-5.
89. Otsubo H YK. Current risks in blood transfusion in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2008;61:427-33.
90. Alter HJ KH. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood.* 2008;112:2617-25.
91. Rawn J. The silent risks of blood transfusion. *Current Opinion Anaesth.* 2008;21:664-8.
92. Raghavan M MP. Anemia, allogenic blood transfusion and immunomodulation in the critically ill. *Chest.* 2005;127:295-307.
93. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. *Crit Care Med.* 2003;31:S678-S86.
94. Marik PE CH. Acute lung injury following blood transfusion: Expanding the definition. *Crit Care Med.* 2008;36:3080-4.
95. Flohé S KP, Nast-Kolb D. Immunological reactions secondary to blood transfusion. *Injury.* 2007;38:1405-8.
96. Carson JL AD, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, et al. Risk of bacterial infection associated with allogenic blood transfusión among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion.* 1999;39:694-700.
97. Koval KJ RA, Zuckerman JD, Aharonolf GB, et al. Does blood transfusion increase the risk of infection after hip fracture? *J Orthop Trauma.* 1997;11:260-5.
98. Weber EW SR, Prins MH, Schaaf DB, Durieux ME, Strümper D. Perioperative blood transfusions and delayed wound healing after hip

replacement surgery: Effects on duration of hospitalization. *Anesth Analg.* 2005;100:1416-21.

99. Shorr AF JW. Transfusion practice and nosocomial infection: assessing the evidence. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:468-72.

100. Gruson KI AG, Egol KA, Zuckerman JD, Koval KJ. The relationship between admisión hemoglobin level and outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma.* 2002;16:39-44.

101. Hill GE FW, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogenic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP Allogenic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis *J Trauma* 2003; 54: 908-14. 2003;54:908-14.

102. Johnson P W-JH, Chakravarty D, Boyle A, Phil M, Parker J. Is perioperative blood transfusion a risk factor for mortality or infection after hip fracture?. *J Orthop Trauma.* 2006;20:675-9.

103. Jover-Sáenz A B-GF, Torres-Puig-Gros J, Prats-Gispert L, Garrido-Calvo S, Porcel-Pérez JM. Factores de riesgo de infección de prótesis total articular: estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc).* 2007;128:493-4.

104. Leal SR JI, Román MJ. Transfusión de concentrado de hematíes e infección postquirúrgica en pacientes críticos. *Med Clin (Barc).* 2000;115:625-9.

105. Vamvakas EC. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing the risk of postoperative infection between recipients of allogenic and autologous blood transfusion. *Vox Sanguinis.* 2002;83:339-46.

106. Muñoz M BE, García-Erce JA, Cuenca J. Allogenic blood transfusion and wound healing disturbance after orthopaedic surgery. *Anesth Analg.* 2005;101:1889-90.

107. Pereira A VE, Blajchman A. Deleterious consequences of allogenic blood transfusion on postoperative infection: really a transfusion-related inmunomodulation effect?. *Blood.* 2001;98:498-500.

108. Llau JV. Medicina transfusional perioperatoria. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2001;48:103-5.

109. Goodnough LT SA, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet.* 2003;361:161-69.

110. García Fernández C MF. El valor del profesional comprometido en el ahorro de sangre. La visión del traumatólogo. In: Salinas R, editor. Alternativas prácticas a la transfusión sanguínea. Madrid: Acción Médica; 2005. p. 255-66.
111. Muñoz M G-EJ, Villar I, Thomas D. Blood conservations strategies in major orthopaedic surgery: efficacy, safety and European regulations. *Vox Sanguinis*. 2009;96:1-13.
112. Alberca I AM, Bóveda JL, Carpio N, Contreras E, Fernández-Mondéjar E, Forteza A, García-Erce JA, et al. Documento "Sevilla" de Consenso sobre alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. *Med Clin (Barc)*. 2006;127 (supl 1):3-20.
113. García-Erce JA CJ, Carcelén J, Izuel M, Solano VM. Medidas de ahorro de sangre en Cirugía Ortopédica y Traumatológica no programada. In: M MG, editor. Actualización en medicina transfusional perioperatoria. Málaga: Servicio de publicaciones de la Universidad de Málaga (SPUM); 2004. p. 183-97.
114. Carless PA HD, Moxey AJ, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D. Desmopresina para la disminución de la transfusión sanguínea perioperatoria (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus*. 2008;Número 2:Oxford: Update Software Ltd.
115. Apelqvist A WM, Larsson G, Atroshi I. Pneumatic wound compression after hip fracture surgery did not reduce postoperative blood transfusion. A randomized controlled trial involving 292 fractures. *Acta Orthopaedica*. 2009;80:26-31.
116. Marcucci C MC, Spahn DR. Allogenic blood transfusions: benefit, risks and clinical indications in countries with a low or high human development index. *Br Med Bull*. 2004;70:15-28.
117. García-Erce JA CJ, Solano VM. Transfusión en pacientes ancianos con fractura de fémur: ¿se puede prevenir?. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:478-9.
118. Carson JL TM, Barton FB, Aaron R, Greenburg AG, Heck DA, Magaziner J, Merlino FE, Bumce G, McClelland B, Duff A, Noveck H. A pilot randomized trial comparing symptomatic vs. hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion*. 1998;38:522-9.
119. Foss NB KM, Jensen PS, Palm H, Krashennikoff M, Kehlet H. The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery. *Transfusion*. 2009;49:227-34.

120. Grover M TS, Casbard A, Boralessa H, Contreras M, Brett S, Goldhill DR, Soni N. Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: a randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty. *Vox Sanguinis*. 2006;90:105-12.
121. Hill SR CP, Henry DA, Carson JL, Herbert PC, McClelland DBL, Henderson KM. Umbrales de transfusión y otras estrategias para determinar la transfusión de eritrocitos alogénicos (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus. 2008;Número 2:Oxford: Update Software Ltd.
122. Algora M FA, Gómez JL, Martín C, Prats I, Puig N, Pujol M, Vesga MA. Guía sobre la indicación de la transfusión de glóbulos rojos, plaquetas y productos plasmáticos lábiles. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:471-4.
123. SETS. Guía sobre la indicación de la transfusión de glóbulos rojos, plaquetas y productos plasmáticos lábiles. 3ª Edición;2006:http://www.sets.es/sets/web/documentos/1/documento_4536.pdf.
124. Ortiz P MA, Lozano M, Vesga MA, Grifols LR, Castrillo A, Algora M, Romón I, Cárdenas JM. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:389-96.
125. Chertow GM MPV-NO, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:378-82.
126. Juncá J. Actualización de la ferroterapia parenteral. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:300-2.
127. Stainsby D JH, Asher D, et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev*. 2006;20:273-82.
128. Maynor L BD. Risk of infection with intravenous iron therapy. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1476-80.
129. Katodritou E VE, Zervas K. Intravenous iron: A useful therapeutic tool but not a panacea. *Am J Hematol*. 2008;83:521-3.
130. Bisbe E RC, Ruiz A, Sáez M, Castillo J, Santiveri X. Uso preoperatorio de hierro endovenoso. Una nueva terapéutica en medicina transfusional. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2005;52:536-40.
131. Muñoz M NE, Seara J, Palmer JH, Cuenca J, García-Erce JA. Role of parenteral iron in transfusion requirements after total hip replacement. A pilot study. *Transfus Med*. 2006;16:137-42.

132. Theusinger OM LP, Schanz U, Seifert B, Spahn DR. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits. *Anesthesiology*. 2007;107:923-7.
133. Muñoz M G-EJ, Díez-Lobo AI, Campos A, Sebastianes C, Bisbe E, AWGE. Utilidad de la administración de hierro sacarosa intravenoso para la corrección de la anemia preoperatoria en pacientes programados para cirugía mayor. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:303-6.
134. Goodnough LT MK. Parenteral iron and recombinant human erythropoietin therapy to stimulate erythropoiesis in patients undergoing repair of hip fracture. *Hematology*. 1996;1:163-6.
135. Cuenca J G-EJ, Martínez AA, Herrera A. Parenteral iron useful in the management of trochanteric hip fracture. *TATM*. 2003;5:63.
136. Cuenca J G-EJ, Martínez AA, Solano VM, Modrego FJ. Seguridad y eficacia del hierro intravenoso en la anemia aguda por fractura trocantérea de cadera en el anciano. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:281-5.
137. Cuenca J G-EJ, 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;44:1-6.
138. Cuenca J G-EJ, Martínez AA, Solano VM, Molina J, Muñoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2005;125:342-7.
139. García-Erce JA CJ, Muñoz M, Izuel M, Martínez A, Herrera A, Solano VM, Martínez F. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusión requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sanguinis*. 2005:235-43.
140. Muñoz M G-EJ, Cuenca J, Izuel M, Martínez AA, Solano VM. Is there a role for perioperative intravenous iron therapy in orthopedic and trauma surgery? Clinical experience in major lower limb surgery. *TATM*. 2006;8:58-67.
141. Izuel-Rami M GM, Villar I, Rabanaque MJ, Cuenca J, García-Erce JA. Análisis del impacto presupuestario de la implantación de medidas de ahorro de sangre en cirugía de urgencia. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:7-11.

142. Beris P MM, García-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Liden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaest.* 2008;100:599-604.
143. Muñoz M BC, García-Erce JA, Gómez-Ramírez S, Comin J, Bisbe E. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an alternative/adjunct to allogenic blood transfusion. *Vox Sanguinis.* 2008;94:172-83.
144. Auerbach M GL, Picard D, Maniatis A. The role of intravenous iron in anemia management and transfusion avoidance. *Transfusion.* 2008;48:988-1000.
145. Lawrence VA SJ, Cornell JE, Pederson T, Noveck H, Carson JL. Higger Hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. *Transfusion.* 2003;43:1717-22.
146. Halm EA WJ, Boockvar K, Penrod J, Silverzweig SB, Magaziner J, Koval KJ, Siu AL. Effects of blood transfusion on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *Transfusion.* 2003;43:1358-65.

