

Efectividad de distintas pautas de tratamiento de la anemia perioperatoria en pacientes ancianos con fractura de cadera

M. Izuel-Rami, J. Cuenca Espiérrez¹, J. A. García-Erce², M. Gómez-Barrera, J. Carcelén Andrés, M. J. Rabanaque Hernández³

Servicios de Farmacia, ¹Cirugía Ortopédica y Traumatología y de ²Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. ³Área de Conocimiento de Medicina Preventiva. Universidad de Zaragoza. Zaragoza.

Resumen

Objetivo: Analizar la efectividad de distintas pautas de tratamiento de la anemia perioperatoria en pacientes mayores de 64 años con fractura de cadera.

Método: Se compararon tres grupos de pacientes: Grupo 1: sin feroterapia o con hierro oral. Grupo 2: con hierro intravenoso a bajas dosis. Grupo 3: tratados según protocolo de ahorro de sangre con criterios transfusionales restrictivos, hierro intravenoso y epoetina alfa. Se estudió si los grupos eran homogéneos en sexo, edad, tipo de fractura, ASA, tiempo prequirúrgico y consumo de fármacos que pueden afectar al sangrado. La efectividad de los tratamientos se determinó mediante el porcentaje de pacientes transfundidos, los valores de hemoglobina postoperatorios, la estancia postoperatoria y la presencia de infección hospitalaria.

Resultados: Se estudiaron 329 pacientes, que se consideraron comparables en las variables estudiadas. Los pacientes del grupo 3 se transfundieron significativamente menos que el resto (el 36,5 de los pacientes frente al 52,0% de los del grupo 1 y el 67,6% de los del grupo 2, $p = 0,002$). El porcentaje de pacientes con infección hospitalaria y la estancia postoperatoria media fue menor en el grupo 3 que en el resto de grupos aunque no alcanzó significación. Los valores de hemoglobina a las 48 h tras la intervención fueron mayores en el grupo 1 pero los niveles a los siete días fueron similares en los tres grupos.

Izuel-Rami M, Cuenca Espiérrez J, García-Erce JA, Gómez-Barrera M, Carcelén Andrés J, Rabanaque Hernández MJ. Efectividad de distintas pautas de tratamiento de la anemia perioperatoria en pacientes ancianos con fractura de cadera. Farm Hosp 2005; 29: 250-257.

Los resultados del presente trabajo se presentaron de forma parcial como póster en el XLIX Congreso Nacional de la SEFH celebrado en Huelva en octubre de 2004 donde obtuvieron el premio a la 2ª mejor comunicación original.

Recibido: 13-01-2005
Aceptado: 23-05-2005

Correspondencia: Mónica Izuel-Rami. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica, 1-3. 50007 Zaragoza. e-mail: mizuel@salud.aragon.es

Conclusiones: El protocolo de ahorro de sangre se ha mostrado efectivo en disminuir las necesidades transfusionales sin aumentar la morbilidad. Sin embargo son necesarios estudios más amplios, de carácter prospectivo, que establezcan su papel en la disminución de las infecciones postransfusionales, en la disminución de la estancia hospitalaria y que definan el coste-efectividad del programa.

Palabras clave: Anemia. Transfusión. Fractura de cadera. Hierro intravenoso. Epoetina alfa. Alternativas transfusión sanguínea. Transfusión de sangre. Cirugía de cadera. Artroplastia de cadera.

Summary

Objective: To describe and study the effectiveness of the perioperative anaemia treatment patterns for patients older than 64 with hip fracture.

Method: Three groups of patients were compared: Group 1: Oral iron or without iron therapy. Group 2: low doses of intravenous iron. Group 3: treated according to a blood saving programme including intravenous iron, alfa epoetin and restrictive transfusional criteria. The homogeneity of gender, age, type of fracture, ASA, preoperative period and perisurgical bleeding affecting drug consumption within the groups was analyzed. The effectiveness of the treatments was determined by means of transfusional rate, postoperative haemoglobin levels, and postoperative length of stay and infection rate.

Results: 329 patients were checked. Patients were comparable. Patients included in Group 3 were transfused less than the rest (36.5 of patients in group 3 vs. 52.0% in group 1 and 67.6% in group 3, $p = 0,002$). Decreases in the infection rate and mean postoperative stay in group 3 were not significant. Haemoglobin levels at 48 hours post surgery were higher in group 1 but haemoglobin levels at the seventh day post surgery were similar for the three groups.

Conclusions: The above mentioned blood saving programme has been observed to be effective in decreasing transfusional requirements without increasing morbidity. However, further prospective studies are needed in order to define the cost-effectiveness of this programme and to determine its role in the reduction of postransfusional infections and postoperative length of stay.

Key words: Anaemia. Transfusion. Hip fracture. Intravenous iron. Alfa epoetin. Transfusion alternatives. Blood transfusion. Hip surgery. Hip arthroplasty. Hip replacement.

INTRODUCCIÓN

La fractura de cadera (FRC) constituye una patología con elevada incidencia entre la población anciana que conlleva un elevado coste tanto económico como social. En España se calcula que en el año 2002 se registraron en torno a 60.000 FRC y sólo en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza fueron tratados 650 casos en el año 2003.

El sangrado propio de la FRC y la intervención quirúrgica favorecen el desarrollo de una anemia perioperatoria, que se ha relacionado con un aumento de la morbimortalidad, especialmente en los pacientes de edad avanzada, dada la limitada capacidad de respuesta de sus mecanismos compensadores¹. Esta anemia ha demostrado tener un componente marcadamente inflamatorio con elevación de los valores séricos de citoquinas inflamatorias como la proteína C reactiva (PCR) y diversas interleuquinas². La cuantía del sangrado va a depender, entre otros factores, del tipo de FRC y de la técnica quirúrgica utilizada para su reducción, así como del consumo de fármacos antiagregantes y anticoagulantes frecuentes en esta población. Las FRC se pueden dividir en intracapsulares o subcapitales y las que afectan a la zona trocánterea (pertrocántereas, subtrocántereas). Estas, al ser extracapsulares, están asociadas a un mayor sangrado preoperatorio³. Además no se puede obviar la presencia frecuente de anemia carencial en esta población que se va a agravar con el cuadro anémico propio de la FRC⁴.

La presencia y el grado de la anemia postoperatoria en pacientes con FRC se ha relacionado recientemente con una mayor tasa de reingreso, un incremento en la utilización de recursos, una menor capacidad de deambulación, un incremento en la utilización de recursos y mayores complicaciones intrahospitalarias, incluido mayor riesgo de muerte^{5,6}.

El tratamiento clásico de la anemia crónica se basa en la corrección de la causa y la reposición de los factores hemáticos o eritropoyéticos carentes o descendidos, mientras el de la anemia aguda ha sido la mera transfusión sanguínea. Esta opción no está exenta de riesgos. Además de los conocidos de transmisión de enfermedades infecciosas, reacciones febriles no hemolíticas, sobrecarga de volumen, aloinmunización, reacciones alérgicas, inhibición de la eritropoyesis⁷, recientemente se ha descrito un estado de inmunomodulación asociado a la transfusión que favorecería una mayor incidencia de infecciones bacterianas en el periodo postransfusional^{8,9}. Este hecho, unido a la falta de sangre para realizar transfusiones, frecuente en nuestro medio, hace que sea necesaria la búsqueda de alternativas encaminadas a disminuir la tasa transfusional y a tratar esta anemia perioperatoria.

Entre las alternativas que se han mostrado efectivas está la utilización de "criterios restrictivos de transfusión", que implican transfundir cuando el paciente presente síntomas o signos de hipoxia tisular o si se objetivan niveles de hemoglobina (Hb) "bajos" (inferiores a 7 g/dl en pacientes no cardiopatas). Estos criterios transfusionales restrictivos

han demostrado, no sólo no aumentar la morbilidad, ni la mortalidad, ni los costes ni las estancias en pacientes quirúrgicos, sino incluso, en determinados subgrupos de pacientes, ser menos deletéreos^{10,11}. Otra medida alternativa eficaz en cirugía ortopédica programada es la utilización de fármacos que reduzcan el sangrado perioperatorio o que permitan corregir la anemia o estimular la eritropoyesis. Sin embargo, apenas hay bibliografía sobre la aplicación de alguno de estos fármacos en los pacientes afectados de FRC. En esta patología con alto riesgo hemorrágico, alta prevalencia de anemia perioperatoria y elevado riesgo transfusional parecería lógico utilizar algunos fármacos como la epoetina alfa (EPO) y el hierro. La EPO se utiliza en cirugía ortopédica programada desde hace varios años mientras que en cirugía no programada o urgente sólo hay experiencias aisladas en pacientes que han rechazado la transfusión sanguínea¹². El hierro intravenoso parece constituir el soporte de elección en el tratamiento de la anemia perioperatoria para asegurar un suministro de hierro rápido, directo y eficaz a la médula ósea^{13,14}. Se ha descrito en los últimos años su efectividad en diferentes contextos clínicos (ginecología, obstetricia, cirugía correctora de columna vertebral, etc.), incluidos los pacientes con fractura de cadera¹⁵⁻²⁰.

El objetivo del trabajo es describir los tratamientos de la anemia perioperatoria aplicados en las FRC, así como determinar y comparar la efectividad de los mismos en términos de porcentaje de pacientes transfundidos, valores de Hb postoperatorios, estancia hospitalaria postoperatoria y porcentaje de pacientes con infección hospitalaria.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyó a los pacientes mayores de 64 años intervenidos quirúrgicamente de FRC de origen osteoporótico desde el 1 de marzo al 30 de septiembre de 2003 en un complejo hospitalario universitario con una dotación de 1.300 camas. El hospital atendía un área asistencial de unos 500.000 habitantes. Se excluyó a los pacientes con FRC patológica, los politraumatizados y aquellos de los que no se pudo obtener la historia clínica.

En el presente estudio se describen las características de los pacientes y se analiza la efectividad de los diferentes tratamientos de la anemia perioperatoria.

Los datos fueron obtenidos de la historia clínica, la historia farmacoterapéutica y la base de datos del banco de sangre del hospital.

Las variables analizadas se presentan a continuación:

1. *Variables sociodemográficas*: sexo y edad al ingreso.
2. *Variables clínicas*: tipo y subtipo de FRC (clasificación AO)²¹, tiempo prequirúrgico y consumo de fármacos que pueden afectar al sangrado periquirúrgico (antiagregantes, anticoagulantes y/o bloqueantes de canales del calcio). Los tratamientos domiciliarios de anticoagulan-

tes, antiagregantes y antiinflamatorios no esteroideos fueron suspendidos al ingreso en todos los pacientes y se demoró al menos cinco días la intervención quirúrgica según el protocolo del hospital. El riesgo quirúrgico de los pacientes se evaluó mediante la escala de la *American Society of Anesthesiology* (ASA).

3. *Presencia de anemia perioperatoria*: valores de Hb al ingreso y postoperatorios. En caso de existir más de un valor de Hb en un día se registró el valor menor. Para determinar la existencia o no de anemia se consideraron los criterios de la OMS (valores de Hb inferiores a 12 g/dl en mujeres y 13 g/dl en varones)²².

4. *Tratamiento farmacológico de la anemia perioperatoria*: dosis administradas y momento de la administración (previo y/o posterior a la cirugía) de hierro oral, hierro intravenoso y epoetina alfa 40.000 UI (EPO).

5. *Transfusión de sangre alogénica (TSA)*: concentrados de hematíes (CH) transfundidos y número de bolsas a las que se realizó pruebas cruzadas de compatibilidad de grupo por paciente. Los CH disponibles fueron todos leucorreducidos, mayoritariamente por filtración a cabecera de paciente.

Los "criterios transfusionales" fueron los establecidos por la Comisión de Transfusión del Hospital²³. Según los mismos la TSA estaba indicada si los pacientes presentaban clínica de anemia o unos niveles de Hb inferiores a 8 g/dl (9 g/dl si tenían antecedentes cardiológicos o neurológicos).

Se procedió a clasificar a los pacientes en 3 grupos en función del tratamiento de la anemia perioperatoria que habían recibido con objeto de comparar la efectividad de las diferentes pautas terapéuticas.

Los tres grupos de pacientes fueron:

Grupo 1: pacientes que no habían recibido tratamiento farmacológico efectivo dirigido a disminuir las TSA. En este grupo se incluyó a los pacientes que no habían recibido tratamiento farmacológico con hierro o sólo habían recibido hierro oral.

Grupo 2: pacientes que habían recibido al menos 100 mg de hierro intravenoso antes de la intervención acompañados o no posteriormente de hierro oral.

Grupo 3: pacientes que habían sido incluidos en un protocolo de ahorro de sangre (PAS) y habían sido tratados con criterios transfusionales restrictivos, hierro intravenoso y EPO. El PAS marca la siguiente pauta terapéutica:

—Hierro intravenoso (Venofer®) 200 mg/48 h (máximo 600 mg/semana) al menos 3 dosis. A los pacientes, excepto si existe contraindicación al tratamiento, se les tratará con hierro intravenoso desde el ingreso hasta conseguir unos niveles de Hb postoperatorios en torno a 10-12 g/dl.

—Ácido fólico (Acfol®) 1 comprimido/24 h. Durante todo el ingreso hospitalario.

—Vitamina C (Cebion® 1 g) 1 sobre/24 h. Durante todo el ingreso hospitalario.

—Epoetina alfa 40.000 UI subcutánea (Eprex® 40.000

UI o Epopen® 40.000 UI según disponibilidad en el servicio de farmacia) en el preoperatorio siempre que la Hb del paciente sea menor de 13 g/dl (dosis única).

El PAS fue aceptado por la Comisión de Tecnología y Adecuación de Medios Diagnósticos y Terapéuticos de nuestro hospital.

Se excluyó del análisis de efectividad a los pacientes que recibieron dos dosis de EPO (o más) posteriores a la cirugía.

La técnica quirúrgica utilizada en cada tipo de fractura fue similar en los diferentes grupos de tratamiento.

Las medidas de la efectividad del tratamiento de la anemia fueron: porcentaje de pacientes transfundidos, la evolución de los niveles de Hb postquirúrgicos, la estancia postoperatoria y el porcentaje de pacientes con infección hospitalaria. Se consideró que existía infección si existía cultivo de muestra biológica positivo. En el caso de las infecciones urinarias, en pacientes sin cultivo positivo pero con sedimento urinario patológico, clínica de infección urológica y tratamiento antibiótico se consideró igualmente que presentaban infección urinaria.

En el análisis descriptivo se han calculado proporciones y medias con su desviación estándar y los intervalos de confianza al 95%. Se ha utilizado el test de Chi-cuadrado para el contraste de proporciones en las variables cualitativas y ANOVA para la comparación de medias en las cuantitativas que siguieran distribución normal e igualdad de varianzas. Para las que no lo hicieron se utilizó la prueba Kruskal-Wallis. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando la p resultante del contraste de hipótesis era inferior a 0,05. La normalidad de las variables se evaluó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis de los datos se ha utilizado el programa SPSS 11.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

RESULTADOS

Se estudió un total de 329 FRC correspondientes a 328 pacientes: 254 mujeres (77,2%) y 75 hombres (22,8%). Las mujeres eran significativamente de mayor edad que los varones (82,3 ± 7,1 años frente a 78,9 ± 8,3 p = 0,002). El 55,3% de los pacientes presentaban FRC pertrocantérea, el 41,9% fractura subcapital y 2,7% fractura subtrocantérea. No se encontraron diferencias según el tipo de fractura ni en sexo ni en edad entre los pacientes con FRC pertrocantéreas y subcapitales. Se excluyeron de la comparación los pacientes con FRC subtrocantéreas por ser un número pequeño y por corresponder a un perfil de paciente diferente. Las características de los pacientes se recogen en la tabla I.

La Hb media al ingreso fue 12,4 ± 1,6 g/dl. En el momento del ingreso el 36,6% de las mujeres y el 52,7% de los varones presentaban anemia. Durante su estancia en el hospital únicamente nueve pacientes (2,7% del total) mantuvieron sus niveles de Hb en valores superiores a la normalidad.

Tabla I. Características de los pacientes

ASA*	ASA I: 8 (2,4%) ASAII: 112 (34,0%) ASA III: 180 (54,7%) y ASA IV: 29 (8,8%)
Hemoglobina al ingreso Media \pm DE (IC 95%)	12,4 \pm 2,6 g/dl (12,3-12,6)
Consumo de fármacos que pueden afectar al sangrado quirúrgico	Global: 120 (36,5%) De ellos: Antiagregantes: 62,5% Anticoagulantes: 23,3% Antagonistas del calcio: 35,0%
Tiempo prequirúrgico Media \pm DE (IC 95%)	Global: 4,3 \pm 4,2 días (IC 95% 3,9-4,7)

ASA: valoración del riesgo quirúrgico según la "American Society of Anesthesiology".

Se transfundió a 173 pacientes (52,6%) con una media de 2,5 \pm 1,4 CH por paciente transfundido. Los pacientes con FRC trocantérea, de mayor edad y con menor nivel de Hb al ingreso presentaron significativamente mayor probabilidad de ser transfundidos. Los pacientes transfundidos no presentaron significativamente más infecciones que los no transfundidos.

La estancia hospitalaria media de los pacientes fue de 17,0 \pm 8,7 días (IC 95% 16,1-18,0) y la postoperatoria de 12,8 \pm 7,4 (IC 95% 11,9-13,6). Los pacientes con mayor riesgo quirúrgico y los que tomaban fármacos que alteran la hemostasia tuvieron una estancia prequirúrgica más prolongada, aunque la estancia postquirúrgica fue similar al resto de pacientes. Se encontraron diferencias significativas en la estancia postoperatoria entre pacientes transfundidos (13,7 \pm 7,2 días [IC95% 12,6-14,7]) y no transfundidos (11,8 \pm 7,6 días [IC95% 10,5-12,9]) ($p = 0,001$). Igualmente los pacientes que presentaron infección hospitalaria tuvieron una estancia postoperatoria significativamente mayor (17,9 \pm 9,1 días [IC95% 15,6-20,0]) que los que no la tuvieron (11,4 \pm 6,3 [IC95% 10,7-12,2]) ($p < 0,001$).

No se apreciaron diferencias significativas en el tratamiento de la anemia en función del tipo de fractura. Se trató con hierro intravenoso a 133 pacientes (el 40,4% del total) aunque de dos pacientes no pudo cuantificarse la dosis de hierro intravenoso que finalmente recibieron, por lo que los datos, que se reflejan en la figura 1, están referidos a 131 pacientes.

Setenta y seis pacientes (pertenecientes a los tres grupos de tratamiento) recibieron EPO de los que 71 (93,4%) recibieron 1 dosis, 4 (5,3%) recibieron dos y un paciente recibió 5. Dentro de los pacientes incluidos en el grupo 3, 61 recibieron una sola dosis de EPO y 2 recibieron dos. La mayoría de los pacientes (59, el 77,6%) recibieron la EPO previa a la cirugía (el 82,5% en pacientes del grupo 3 y 53,8% pacientes del grupo 1). Respecto al tipo de tratamiento con hierro de los pacientes con EPO, 2 (2,6%) no recibieron hierro junto a la EPO, 6 (7,9%)

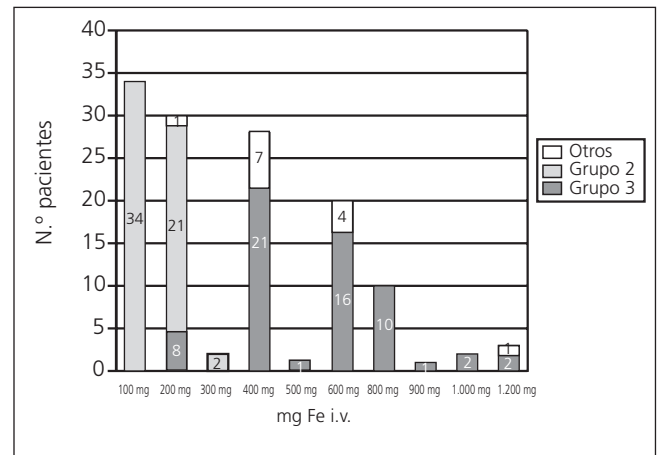


Fig. 1.- Miligramos administrados de hierro intravenoso, en función del grupo de tratamiento.

recibieron hierro oral y 68 (89,4%) recibieron hierro intravenoso.

Se excluyó a dos pacientes del análisis de efectividad por haber recibido más de una dosis de EPO postoperatoria tal y como se ha comentado en el apartado de pacientes y método.

Los tres grupos de pacientes fueron comparables en variables demográficas y clínicas. En la tabla II quedan reflejadas dichas características.

Los pacientes tratados según el PAS recibieron significativamente menos transfusiones. Así el porcentaje de pacientes que recibieron TSA fue de un 36,5% en los pacientes del grupo 3 frente al 52,0% de los incluidos en el grupo 1 y el 67,6% de los incluidos en el grupo 2 ($p = 0,002$). Los porcentajes de TSA en los distintos tipos de FRC y tratamiento se reflejan en la tabla III. Destacar que en los pacientes transfundidos no hubo diferencia significativa entre el número medio de CH administrados en cada grupo, que fueron: 2,54 \pm 1,6 en el grupo 1, 2,48 \pm 1,15 en el grupo 2 y 2,39 \pm 0,8 en el grupo 3 ($p = 0,891$).

Los valores de determinaciones de Hb postquirúrgicas fueron mayores en los pacientes del grupo 1 (no tratados) excepto los niveles de Hb a la semana de la intervención que fueron mayores en los pacientes PAS (grupo 3). Las diferencias no alcanzaron significación, excepto los niveles de Hb a las 48 horas tras la intervención, que fueron significativamente menores en el grupo del PAS y el grupo 2 que en los pacientes del grupo 1 (Tabla IV).

La estancia hospitalaria postoperatoria tendía a ser menor en los pacientes tratados según el PAS con 11,9 \pm 7,4 (IC 95% 10,0-14,1) días frente a 13,1 \pm 7,4 (IC 95% 10,8-14,5) de los pacientes del grupo 1 y 12,7 \pm 7,5 (IC 95% 10,0-13,8) de los incluidos en el grupo 2 ($p = 0,431$).

El porcentaje de pacientes con infección hospitalaria fue menor en el grupo del PAS (12,7%; $n = 8$) que en el resto de los grupos: 22,4% ($n = 44$) en el grupo 1 y 22,1%

Tabla II. Características demográficas y clínicas de los pacientes según el grupo de tratamiento

	Grupo 1 Fe oral o no tratamiento	Grupo 2 Fe i.v.+ Fe oral	Grupo 3 PAS	p
Número	196	68	63	
Sexo	Mujeres 155 (79,1%) Varones 41 (20,9%)	Mujeres 51 (75,0%) Varones 17 (25,0%)	Mujeres 47 (74,6%) Varones 16 (25,4%)	0,663 ^a
Edad Media ± DE (IC 95%)	81,1 ± 7,6 (80,0-82,2)	81,8 ± 7,2 (80,1-83,6)	82,8 ± 7,7 (80,8-84,7)	0,292 ^b
ASA	I o II: 74 (37,8%) III o IV: 122 (62,2%)	I o II: 29 (42,6%) III o IV: 39 (57,4%)	I o II: 17 (27,0%) III o IV: 46 (73,0%)	0,158 ^a
Tipo de fractura	PTC: 101 (55,8%) SBC: 90 (45,9%) SBT: 5 (2,6%)	PTC: 37 (54,4%) SBC: 29 (42,6%) SBT: 2 (2,9%)	PTC: 43 (68,3%) SBC: 18 (28,6%) SBT: 2 (3,2%)	0,204 ^{*a}
Hb al ingreso Media ± DE (IC 95%)	12,5 ± 1,7 (12,2-12,7)	12,4 ± 1,6 (12,1-12,8)	12,3 ± 1,3 (12,0-12,6)	0,824 ^b
Tiempo pre-quirúrgico (días) ± DE (IC 95%) Mediana	4,1 ± 3,4 (3,6-4,6) 4	4,4 ± 5,4 (3,1-5,7) 3,5	4,1 ± 3,1 (3,3-4,9) 3	0,977 ^c

ASA: valoración del riesgo quirúrgico según la "American Society of Anesthesiology"; PTC: fractura pertrocantérea; SBC: fractura subcapital; SBT: fractura subtrocantérea; Hb: hemoglobina; PAS: protocolo de ahorro de sangre.

*Resultado obtenido tras comparar la frecuencia de presentación de FRC PTC y SBC y excluir del análisis las FRC subtrocantéreas debido a su baja frecuencia de presentación. Resultados obtenido tras analizar los datos mediante la prueba de: ^aChi cuadrado, ^bANOVA, ^cKruskall- Wallis.

Tabla III. Porcentajes de pacientes con transfusión sanguínea según el tratamiento de la anemia, en función del tipo de fractura

		Grupo 1 Fe oral o no tratamiento	Grupo 2 Fe i.v.+ Fe oral	Grupo 3 PAS	p
Fracturas pertrocantéreas*	Transfusión	Sí: 63 (62,4%) No: 38 (37,6%)	Sí: 27 (73,0%) No: 10 (27,0%)	Sí: 17 (39,5%) No: 26 (60,5%)	0,006+
Fracturas subcapitales #	Transfusión	Sí: 35 (38,9%) No: 55 (61,1%)	Sí: 17 (58,6%) No: 12 (41,4%)	Sí: 4 (22,2%) No: 14 (77,8%)	0,038+

PAS: protocolo de ahorro de sangre. +Test de chi cuadrado. *Test de Chi cuadrado p = 0,017 grupo 3 vs. grupo 1; p = 0,004 grupo 3 vs. grupo 2. #Test de Chi cuadrado: p = 0,282 grupo 3 vs. grupo 1; p = 0,019 grupo 3 vs. grupo 2.

Tabla IV. Evolución en los niveles de hemoglobina postquirúrgicos en los tres grupos de tratamiento

	Grupo 1 Fe oral o no tratamiento	Grupo 2 Fe i.v.+ fe oral	Grupo 3 PAS	p
Hb post 24 h*	N: 157 Media ± DE (IC 95%)	N: 46 9,7 ± 1,7 (9,2-10,2)	N: 47 9,2 ± 1,2 (9,6-10,2)	0,234+
Hb post 48 h#	N: 83 Media ± DE (IC 95%)	N: 46 9,6 ± 1,1 (9,3-9,9)	N: 19 9,1 ± 1,4 (8,5-9,8)	0,003+
Hb post 6-8 día ^a	N: 49 Media ± DE (IC 95%)	N: 49 10,3 ± 1,6 (9,7-10,9)	N: 41 10,8 ± 1,1 (10,4-11,1)	0,195+

Hb: hemoglobina. +Test: "Kruskall- Wallis". *Prueba U de Mann-Whitney: p = 0,861 grupo 3 vs. grupo 1; p = 0,187 grupo 3 vs. grupo 2. #Prueba U de Mann-Whitney: p = 0,004 grupo 3 vs. grupo 1; p = 0,167 grupo 3 vs. grupo 2. ^aPrueba U de Mann-Whitney: p = 0,598 grupo 3 vs. grupo 1; p = 0,056 grupo 3 vs. grupo 2.

(n:15) en el grupo 2, aunque la diferencia no fue significativa ($p = 0,233$).

DISCUSIÓN

La incidencia de la FRC está aumentando en las últimas décadas en los países occidentales, afectando principalmente a pacientes ancianos y a mujeres^{5,24}. Esta distribución de la FRC se asocia fundamentalmente a la disminución brusca de estrógenos producida a partir de la menopausia, lo que se traduce en una aparición más temprana de osteoporosis en las mujeres respecto a los varones²⁵.

Los pacientes del presente estudio tenían una media de edad de 81,5 años y más de las tres cuartas partes eran mujeres. Más de la mitad de los pacientes varones y más de un tercio de las mujeres presentaban anemia al ingreso y prácticamente la totalidad de ellos sufrieron un cuadro de anemia en el postoperatorio inmediato. La anemia preoperatoria ha sido identificada como el principal factor de riesgo transfusional, tanto en cirugía ortopédica programada^{26,27}, como en no programada, incluyendo las FRC subcapitales²⁸ y trocánteras²⁹. Este hecho se ha constatado en los pacientes estudiados que fueron transfundidos, pues presentaban niveles medios de Hb al ingreso significativamente menores que los no transfundidos.

La TSA ha sido y sigue siendo una estrategia habitual para asegurar el correcto aporte de oxígeno a los tejidos en cirugías no programadas, como muestra el hecho de que en este estudio se ha transfundido a más de la mitad de los pacientes. En pacientes con FRC que han sido transfundidos se ha descrito una mayor incidencia de complicaciones infecciosas^{10,11,30} y una estancia hospitalaria más prolongada³¹. En concreto, en los pacientes estudiados la estancia postquirúrgica fue casi dos días superior en los transfundidos que en los que no lo fueron, por el contrario, no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de aparición de infección entre los pacientes transfundidos y no transfundidos.

Se considera que la ferrotterapia es necesaria en los pacientes afectados de FRC porque estos desarrollan un estado carencial por la hemorragia, tanto perilesional como quirúrgica. Además, como se ha comentado, muchos de estos pacientes suelen presentar anemia al ingreso y posiblemente un número no despreciable de ferropenia, ya que ha sido descrito que es frecuente la presencia de una ferropenia latente en la población general aún sin anemia³². Por último, incluso en pacientes con depósitos de hierro normales, estos no estarían disponibles para la normal eritropoyesis por un bloqueo en la liberación del hierro desde los macrófagos hacia la médula ósea, debido al estado inflamatorio presente, situación semejante a la que presentan los afectados por una "anemia asociada a los procesos crónicos"^{2,33,34}. Puesto que, además, en anemias con un importante

patrón inflamatorio, la absorción de hierro oral se encuentra bloqueada, esta vía no debería considerarse como opción para corregir la anemia y disminuir las TSA en los pacientes estudiados. Esta vía ha demostrado ser ineficaz tanto en cirugía ortopédica como traumatológica³⁵⁻³⁷. Por todo ello, en el estudio de la efectividad de los tratamientos de la anemia se agrupó a los pacientes que únicamente habían recibido hierro oral con los que no habían recibido ningún tratamiento farmacológico de la anemia.

El tratamiento con hierro intravenoso sería de elección cuando el hierro oral es ineficaz, no es tolerado o está contraindicado³⁸ y, por tanto, su uso parece justificado en la anemia de los pacientes estudiados. La única presentación de hierro para administración intravenosa, actualmente disponible en nuestro país, es el hierro sacarosa (Venofer[®]), especialidad mucho más segura que las clásicas presentaciones de hierro dextrano^{39,40} y que ha demostrado su superioridad al hierro oral en el tratamiento de la anemia postquirúrgica en cirugía de escoliosis y 18 en la anemia del postparto¹⁷. La experiencia en su utilización en FRC todavía no es muy amplia pero trabajos preliminares han demostrado que es seguro y efectivo en disminuir la exposición a TSA, al menos en pacientes con mayores niveles de Hb al ingreso^{19,20}. Por otra parte consideramos que la administración concomitante de hierro intravenoso con hierro oral, fenómeno observado en 63 de los pacientes del grupo 2, se consideraría inadecuada pues su absorción estaría bloqueada por el efecto del hierro intravenoso y la propia inflamación³⁹.

Son necesarios estudios encaminados a determinar la dosis óptima de hierro intravenoso a administrar a los pacientes quirúrgicos. Las recomendaciones que figuran en su ficha técnica fueron elaboradas para el tratamiento de anemias ferropénicas establecidas y no estaría clara su aplicación en anemias con pérdidas de sangre agudas, como las de los pacientes aquí estudiados. En estos casos podría utilizarse para un paciente de 70 kg unos 150 mg de hierro para remontar la Hb al menos 1 g/dl³⁸. En los pacientes estudiados, en los que la Hb suele disminuir entre unos 3 a 4 g/dl desde el ingreso a las 24 horas tras la intervención, la dosis de 600 mg del PAS (grupo 3) podría ser la cantidad mínima a administrar a los pacientes afectados de FRC, tal como se hizo con el grupo del PAS. Esta dosificación pauta parecería adecuada, aunque no se aportaría el hierro necesario para reponer los depósitos en aquellos pacientes con estado de ferropenia previa a la fractura. En este contexto las dosificaciones utilizadas mayoritariamente en los pacientes incluidos en el grupo 2 (100 y 200 mg fueron las dosis recibidas por más del 80% de los pacientes) parecerían insuficientes para reponer las pérdidas hemáticas durante la pericirugía.

En los pacientes incluidos en el PAS (grupo 3) se ha asociado la EPO al hierro intravenoso para aumentar su efectividad, sobre todo en pacientes que presentaron anemia al ingreso²⁰. La experiencia en la utilización de EPO

en cirugía está circunscrita principalmente a pacientes incluidos en programas de autotransfusión de sangre autóloga, o pacientes a los que se va a someter a intervención ortopédica programada. En este contexto, el fármaco ha demostrado ser muy eficaz en aumentar la Hb de los pacientes y disminuir la TSA^{39,40}. Sin embargo no existe apenas bibliografía sobre la utilización de EPO en pacientes con fractura de cadera, aunque los trabajos iniciales de Goodnough y Schimdt^{15,16} que usaban la EPO junto a hierro dextrano arrojaron resultados esperanzadores.

En un principio podría dudarse de la justificación del tratamiento con EPO en cirugía no programada, como la de las FRC, pero en nuestro medio rara vez es una cirugía de urgencia sino demorada, siendo la estancia quirúrgica media superior a 4 días en los pacientes estudiados e incluso superior a los 5 días en aquellos con mayor riesgo quirúrgico y los que tomaban fármacos que pudieran afectar al sangrado. Esta demora quirúrgica, que no se ha demostrado que conlleve un peor pronóstico ni evolución⁴², permitiría que la acción de la EPO, con un soporte de hierro adecuado, estimulase adecuadamente la eritropoyesis, con la presencia de reticulocitosis a partir del tercer día e incremento de la Hb a partir del quinto día. Así, en los pacientes a los que se les administró la EPO al ingreso se empezaría a percibir su efecto ya en el postoperatorio inmediato (24-48 horas) que es cuando existe un mayor riesgo de TSA⁴².

La EPO en los pacientes con FRC debería utilizarse junto a una feroterapia adecuada ya que se ha descrito disminución importante de su efectividad si la médula ósea carece de hierro disponible para la eritropoyesis⁴³. Debido al componente inflamatorio de la anemia en pacientes con FRC este aporte efectivo de hierro sólo podría asegurarse con el hierro intravenoso, por lo que no nos parecería justificada la utilización de EPO junto a hierro oral o incluso sin soporte farmacológico de hierro como se ha hecho en 8 pacientes del grupo 1. Por esta razón no se excluyeron del análisis los pacientes incluidos en el grupo 1 que recibieron EPO junto a hierro oral.

El PAS se ha mostrado efectivo en reducir la TSA tanto en FRC pertrocantéreas como en subcapitales, a pesar de que más de la mitad de los pacientes no recibieron la dosis mínima de hierro intravenoso prevista (600 mg) por lo que deberían implementarse medidas para fomentar el cumplimiento del PAS para conseguir una mayor efectividad con este tratamiento. El porcentaje de TSA en los pacientes del grupo 2 fue significativamente superior a la de los pacientes del grupo 1, resultado que no coincide con un trabajo anterior recientemente publicado¹⁹ en el que el tratamiento con hierro intravenoso fue efectivo en disminuir, aunque la diferencia no fue significativa, la tasa transfusional en pacientes afectados de FRC pertrocantéreas. La razón de esta elevada tasa transfusional en los pacientes del grupo 2 se encuentra, posiblemente, en la utilización de

criterios transfusionales más liberales en este grupo de pacientes y quizás también en la escasa dosis de hierro intravenoso administrada.

Otras medidas de efectividad como la presencia de infección y la estancia postoperatoria fueron menores en pacientes tratados según el PAS, aunque estas diferencias no llegaron a ser significativas. Sería de gran interés poder demostrar una menor estancia postquirúrgica y menor tasa de infección en los pacientes del grupo 3 ya que probablemente el aumento del gasto farmacéutico que implica la utilización de EPO se vería compensado con la disminución de los costes en la estancia y un menor gasto en antibióticos puesto que está demostrado que las infecciones aumentan la estancia hospitalaria⁴⁴.

Los pacientes incluidos en el grupo 3, a pesar de presentar un nivel de Hb inferior a las 48 horas tras la intervención, presentaban a la semana unos niveles de Hb superiores a los pacientes de los grupos 1 y 2, posiblemente como reflejo de una posible inhibición por TSA en estos y a la estimulación eritropoyética de la EPO junto al hierro intravenoso. Sin embargo, estas cuestiones deberían ser corroboradas por estudios más amplios puesto que en el presente trabajo el número de pacientes con valores de Hb postquirúrgicas con las que se cuenta especialmente en el postoperatorio tardío en los grupos 1 y 2 es limitado al igual que el número de valores de Hb a las 48 horas en el grupo 3 y, por tanto, los valores podrían no ser totalmente representativos de cada grupo. En este contexto, la elevación de las Hb postquirúrgicas se considera un parámetro importante en la recuperación del paciente ya que recientemente se han relacionado con la duración de la estancia hospitalaria y la recuperación funcional⁵.

Para concluir, se considera que son necesarios estudios con mayor número de pacientes y, a ser posible, de carácter prospectivo, para determinar con mayor seguridad la efectividad del PAS en el tratamiento de la anemia perioperatoria en los pacientes con FRC, tanto en parámetros objetivos como disminución de estancia, y recuperación de la anemia, como en otros que evalúen la calidad de vida y la recuperación funcional de los pacientes. Además, puesto que el PAS implica la utilización de fármacos de precio elevado es necesario estimar su coste-efectividad así como determinar las características de los pacientes en los que su utilización sería más coste-efectiva.

AGRADECIMIENTOS

Desearíamos expresar nuestro agradecimiento a la Dra. Elena Urbieto del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Miguel Servet por su colaboración en el adecuado enfoque de la redacción final de este trabajo.

Bibliografía

- Aharonoff GB, Koval KJ, Skovron ML, Zuckerman JD. Hip fractures in the elderly: predictors of one year mortality. *J Orthop Trauma* 1997; 11: 162-5.
- Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJM, van de Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 1998; 85: 41-5.
- Cuenca J, Martínez AA, Panisello JJ, Herrera A, Sola A. Estudio de la evolución de la hemoglobina y el hematocrito según el tipo de fractura de cadera. *Rev Ortop Traumatol* 2002; 1: 54-7.
- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anaemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anaemia. *Blood* 2004; 104: 2263-8.
- Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magazines J, et al. Effects of blood transfusion on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *Transfusion* 2003; 43: 1358-65.
- Dunne JR, Malone D, Tracy K, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anaemia; an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res* 2002; 102: 237-44.
- García-Erce JA, Giral M. Riesgos de la transfusión sanguínea. En: Muñoz-Gómez M. (Coordinador). *Anemia y transfusión en cirugía*. Málaga: Servicio de publicaciones de la Universidad de Málaga, 2002. p. 187-227.
- Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonnenberg FA, et al. Risk of bacterial infection associated with allogenic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion* 1999; 39: 694-700.
- 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.
- Carson JL, Duff A, Berlin JA, Lawrence VA, Poses RM, Huber EC, et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA* 1998; 279: 199-205.
- Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DBL, et al. Umbrales de transfusión y otras estrategias para determinar la transfusión de eritrocitos alogénicos. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software
- Grasa JM, García-Erce JA, Herrero L, Giral M. Eritropoyetina y cirugía de cadera a un testigo de Jehová con espondilitis anquilopoyética, hepatitis crónica y enfermedad de Crohn. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2002; 49: 113-4.
- Beris P. Perisurgical intravenous iron therapy. *TATM* 1999; 4: 35-8.
- García-Erce JA, Urbiet E, Carcelén J, Cuenca J, Izuel-Rami M. Hierro intravenoso: otras consideraciones sobre su utilización. *Rev OFIL* 2004; 14: 39-44.
- Goodnough LT, Merkel K. Parenteral iron and recombinant human erythropoietin therapy to stimulate erythropoiesis in patients undergoing repair of hip fracture. *Hematology* 1996; 1: 163-6.
- Schmidt AH, Templeman DC, Kyle RF. Blood conservation in hip trauma. *Clin Orthop* 1998; 357: 68-73.
- Breyman C, Richter C, Hüttner C, Huch R, Huch A. Effectiveness of recombinant erythropoietin and iron sucrose vs. iron therapy only, in patients with postpartum anaemia and blunte erythropoiesis. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 154-61.
- Bernière J, Dehullu JP, Gall O, Murat I. Intravenous iron in the treatment of postoperative anaemia in surgery of the spine in infants and adolescents. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1998; 84: 319-22.
- Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Modrego J. Utilidad del hierro endovenoso en la anemia aguda por fractura peritrocantérea de cadera en el anciano. Datos preliminares. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 281-6.
- Cuenca J, García-Erce JA, Muñoz M, Izuel-Rami M, Martínez AA, Herrera A. Allogeneic blood transfusion and postoperative morbidity-mortality in peritrocantérea hip fracture. Effect of adjuvant treatment with intravenous iron. *Transfusion* 2004; 44: 1447-52.
- Müller ME, Nazarian S, Koch P. Classification AO des fractures. Springer, Berlín: Heilderberg, 1987.
- Stolzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the Use of Iron Supplementation to Prevent and Treat Iron Deficiency Anaemia. Genève: World Health Organization, 1998.
- Anónimo. Protocolo de consenso para la transfusión sanguínea y alternativas. Comité de transfusiones sanguíneas. Hospital Universitario Miguel Servet. En: Giral M, García-Erce JA (coord). *Métodos de ahorro de sangre homóloga: una visión práctica*. Zaragoza: Edición de los autores, 2002.
- Cuenca Espíerrez J. Estudio de las fracturas de tercio proximal de fémur en el anciano. Tesis doctoral. Universidad de Zaragoza 2001.
- Herrera A, Canales V, Peguero A. Fracturas trocantéreas en el anciano. En: Fernández L (coord). *Fracturas en el anciano*. Madrid: SECOT, 2001.
- Faris PM, Spence RK, Larholt KM, Sampson AR, Frei D. The predictive power of baseline hemoglobin for transfusion risk in surgery patients. *Orthopedics* 1999; 22 (Supl. 1): s135-40.
- Feagan BG, Wong CJ, Lau CY, Wheeler SL, Sue-A-Quan G, Kirkley A. Transfusion practice in elective orthopaedic surgery. *Transfus Med* 2001; 11: 87-95.
- García-Erce JA, Cuenca J, Solano VM. Factores predictivos de transfusión en pacientes mayores de 65 años con fractura subcapital de cadera. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 161-6.
- Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Herrera A. Valores hematimétricos preoperatorios y tipo de fractura como factores de riesgo transfusional en fracturas trocantéreas de cadera en pacientes mayores de 65 años. *Rev Esp Anest* 2004; 51: 515-22.
- Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Modrego JF. Infección postoperatoria en las fracturas de cadera: la transfusión y su efecto inmunomodulador. *Rev Esp Cir Osteoart* 2003; 16:151-6.
- Gruson KI, Aharonoff GB, Egol KA, Zuckerman JD, Koval KJ. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* 2002; 16: 39-44.
- Altés A, Ruiz MA, Castell C, Roue E, Tresserras R. Déficit y sobrecarga de hierro en la población adulta de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 131-4.
- Deicher R, Horl WH. Hpcidin: a molecular link between inflammation and anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 521-4.
- Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediate of anaemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-8.
- Zauber NP, Zauber AG, Gordon FJ, Tillis AC, Leeds HC, Berman E, et al. Iron supplementation after femoral replacement for patients with normal iron stores. *JAMA* 1992; 267: 525-7.
- Weatherall M, Maling TJ. Oral iron therapy for anaemia after orthopaedic surgery: randomized clinical trial. *ANZ J Surg* 2004; 74: 1049-51.
- Junca J. Actualización en feroterapia parenteral. (Editorial) *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 300.
- Vonfer®. Ficha técnica. Barcelona. Uriach. Marzo, 2004.
- Rohling RG, Zimmermann AP, Breyman C. Intravenous versus oral iron supplementation of preoperative stimulation of hemoglobin synthesis using recombinant human erythropoietin. *J Hematother Stem Cell Res* 2000; 9: 497-500.
- Rosencher N, Ozier Y. Érythropoïétine en péri-opératoire. *Transfus Clin et Biol* 2003; 10: 159-64.
- Grimes JP, Gregory PM, Noveck H, Butler MS, Carson JL. The effects of anesthetic technique on postoperative outcomes in patients following hip fracture repair. *Anesthesiology* 2000; 92: 947-57.
- Ramírez G, Moreno MJ, Pérez I. Eritropoyesis, hierro y eritropoyetina. En: Muñoz-Gómez M (coordinador). *Anemia y transfusión en cirugía*. Málaga: Servicio de publicaciones de la Universidad de Málaga, 2002. p. 33-49.
- Maddougall IC. Monitoring of iron status and iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 620-5.
- Lauria FN, Angeletti C. The impact of nosocomial infection on hospital care cost. *Infection* 2003; 31 (Supl. 2): 35-43.