

# **Eficacia del hierro endovenoso en los pacientes añosos con fractura de cadera.**

Trabajo de Doctorado para la obtención del nivel requerido de Suficiencia Investigadora.

**Autor:** Jacobo Moreno Garijo. *Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Clínic Provincial, Barcelona.*

**Correo Electrónico:** janubcn@gmail.com.

**Director del Trabajo de investigación:** Dr. Vicenç Artigas Raventós. *Profesor titular Dpt. Cirugía. Universidad Autónoma de Barcelona.*

**Co-director:** Dr. Alfonso Martínez López. *Anestesiólogo.*

*Universidad Autónoma de Barcelona. Departamento de Cirugía.*

*Trabajo de investigación propuesto para la convocatoria del 5 de Septiembre de 2012.*

## AGRADECIMIENTOS

*Este trabajo tampoco hubiera sido posible sin la ayuda de **Jose Antonio Fernández Nuñez**, consultor del servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital de la Sant Creu i Sant Pau de Barcelona; **María Victoria Moral García**, Jefa del servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital de la Sant Creu i Sant Pau de Barcelona y el **Dr. Ignasi Gich i Saladich**, miembro del Servicio de Epidemiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

*Muchas gracias a los tres.*

## RESUMEN

Como parte del proyecto A.P.A.T. (Asistencia y seguimiento al Paciente Anciano Traumatizado), desarrollamos un protocolo para optimizar la hemoglobina preoperatoria mediante ferroterapia endovenosa, en pacientes con fractura de cadera susceptible de intervención quirúrgica. Los objetivos del estudio fueron describir el perfil anémico de estos pacientes y determinar la influencia de la administración de hierro endovenoso sobre la transfusión de sangre alogénica (TSA), el número total de concentrados de hematíes administrados y la estancia media hospitalaria.

**Palabras Clave:** APAT, hierro endovenoso, fracturas de Cadera.

## RESUM

*Com a part del projecte A.P.A.T. (Assistència i seguiment al Pacient Ancià Traumatitzat), varem desenvolupar un protocol per optimitzar l'hemoglobina preoperatoria mitjançant ferroteràpia endovenosa, en pacients amb fractura de maluc susceptible d'intervenció quirúrgica. Els objectius de l'estudi van ser descriure el perfil anèmic d'aquests pacients i determinar la influència de l'administració de ferro endovenós sobre la transfusió de sang alogénica (TSA), el nombre total de concentrats d'hematies administrats i l'estada mitjana hospitalària.*

**Paraules Clau:** APAT, ferro endovenós, fractures de maluc.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
1.1. Programa APAT.....	5
1.2. Características poblacionales.....	6
1.3. Anemia en el paciente anciano.....	7
1.3.1. Prevalencia de la anemia en el anciano.....	8
1.3.2. Etiología de la anemia en el anciano.....	9
1.3.3. Anemia por déficit de Hierro.....	9
1.3.3.1 Introducción.....	9
1.3.3.2 Epidemiología.....	11
1.3.3.3 Causas.....	11
1.3.3.4 Diagnóstico.....	11
1.3.3.5 Morbilidad y mortalidad asociadas.....	12
1.4. Actividad quirúrgica en ancianos.....	12
1.5. Fracturas de fémur en ancianos.....	13
1.6. La transfusión sanguínea en ancianos.....	14
1.6.1. Riesgos y beneficios.....	14
1.6.2. Umbrales de transfusión.....	15
1.6.3. Estrategia transfusional.....	17
1.6.3.1.Preoperatoria.....	17
1.6.3.2.Perioperatoria.....	19
1.6.3.3.Postoperatoria.....	20
1.6.4. Normas transfusionales.....	20
<b>2. HIPÓTESIS.....</b>	<b>22</b>
<b>3. OBJETIVOS DEL TRABAJO.....</b>	<b>23</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>24</b>
4.1 Selección de Pacientes.....	24
4.2 Metodología.....	24
4.3 Variables.....	30
4.4 Análisis estadístico.....	31
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
5.1. Datos Poblacionales.....	32
5.2. Estudio Básico de Anemia.....	34
5.3. Transfusión de Sangre Alogénica.....	37
5.4. Núemro total de concentrados de hematíes administrados.....	42
5.5. Estancia Media Intrahospitalaria.....	46
<b>6. DISCUSIÓN. ....</b>	<b>50</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>53</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>54</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Programa APAT

Como parte de un programa desarrollado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, encargado de la asistencia y seguimiento al paciente anciano traumatizado (Programa APAT: Asistencia Perioperatoria al Anciano Traumatizado), se realizó un estudio para valorar el grado de optimización de la hemoglobina (Hb) preoperatoria mediante terapia férrica endovenosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ev) en pacientes ancianos ( $\geq 65$  años), que presentaron fractura de fémur susceptibles de intervención quirúrgica.

Debido a las características especiales de dichos pacientes y al número tan importante de asistencias urgentes que representan en nuestro medio, surgió la necesidad de crear el programa APAT, que se desarrolló a partir del año 2006 en nuestro centro, con unos objetivos claros:

- Optimización preoperatoria del estado clínico general de estos pacientes.
- Ajuste de su medicación habitual, con atención específica a los antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes.
- Valoración y tratamiento de la anemia preoperatoria, con especial atención al uso de hierro endovenoso sacarosa (Venofer®).
- Realización de la intervención quirúrgica en el menor plazo de tiempo posible, una vez dado por apto el paciente para su intervención.
- Técnica anestésico-quirúrgica orientada a reducir las necesidades transfusionales.
- Seguimiento y tratamiento postoperatorio orientado al ahorro transfusional y a la optimización de la Hb postoperatoria y al alta.
- Detección y tratamiento de complicaciones.
- Valoración de las necesidades transfusionales y de los resultados del programa.

El proyecto se realizó a través de la implicación principal de tres servicios del hospital, Traumatología, Hematología y Anestesiología:

- **Servicio de Traumatología:** encargado de la valoración, indicación, tratamiento quirúrgico y seguimiento postoperatorio de los pacientes. El traumatólogo responsable del paciente debería cursar antes de las primeras 8 horas una interconsulta con el servicio de Anestesiología de urgencias, pautar las órdenes médicas incluyendo hidratación, cursar analítica preformada APAT con estudio de anemia e incluir en la historia clínica del paciente una “hoja calendario” APAT, en la que quedarán señaladas las diferentes peticiones cursadas al paciente.

- **Servicio de Hematología:** De apoyo para valoración y/o tratamiento de las alteraciones de la coagulación, tratamientos que interfieran sobre las mismas y necesidades de hemoderivados.
- **Servicio de Anestesiología:** responsable de realizar la valoración preoperatoria del paciente en las primeras 8-12 horas tras el ingreso, confirmando los criterios de inclusión.  
Valoraría también la medicación habitual del paciente, con especial atención a los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios según un protocolo predefinido, siendo el responsable del tratamiento o no con hierro endovenoso en función de existir contraindicación o no, decidiendo el momento idóneo desde el punto de vista anestésico para la intervención quirúrgica y la técnica anestésica adecuada, preferentemente loco-regional, prestando apoyo en el manejo hematológico al servicio de traumatología, en las primeras 24-48 horas del postoperatorio.  
A su vez debería comprobar que las peticiones de la “hoja calendario” APAT, se realizaran de forma correcta e introducir la base de datos APAT.
- Otros servicios implicados fueron **Geriatría** y **UFISS** (Unidades Funcionales Interdisciplinarias Sociosanitarias, con actuación a nivel comunitario), que actuaron como consultores de la patología basal del paciente y en el seguimiento durante las primeras 48 -72 horas postoperatorias en coordinación con Anestesiología.

## 1.2. Características poblacionales.

Se entiende como “**anciano**”, aquellas personas de 65 años o mayores, según la Commission of the European Communities (CEC), siendo este criterio el más ampliamente utilizado en las diferentes investigaciones médicas, para referirse a la población anciana.

Existe un importante aumento de la población anciana en toda Europa según datos presentados por el tercer informe demográfico de la CEC en Bruselas el 1 de abril 2011, donde se constata dicho crecimiento en los últimos 20 años, conforme refleja la **tabla 1**.

**Tabla 1.**

Porcentaje de población (%)						
Edad	0-19 años		20-64 años		≥65 años	
Año	1990	2010	1990	2010	1990	2010
EURO-27	26,7	21,3	59,5	61,3	13,7	<b>17,4</b>
ESP	28,8	19,8	57,8	63,3	13,4	<b>16,8</b>

En dicho informe se hace referencia a que se espera que la población anciana de Europa, que actualmente supone el 17,4% (16,8% en España), llegué hasta el 29,9% en 2060 (**tabla 2**), con un incremento estimado de la vida media de la población europea, que actualmente se sitúa en 40,9 años (39,9 años en España), hasta los 47,9 años para el año 2060.<sup>1</sup>

**Tabla 2.**

Orientación futura poblacional en Europa					
Porcentaje de población (%)					
Edad		0-19	20-64	65-79	≥80
Año	2060	18,9	51,1	<b>17,8</b>	<b>12,1</b>
	2050	18,8	52.3	17.8	11
	2040	18,9	54.2	18.0	8,9
	2030	19,7	56.7	16.6	6,9
	2020	20,5	59.5	14.4	5,7
	2010	21,3	61.3	<b>12.7</b>	<b>4,7</b>
	2000	23,7	60.7	12.3	3,3
	1990	26,7	59.5	10.6	3,1

Muchos de los pacientes ancianos con fractura de cadera, presentan de comorbilidades que pueden afectar a su pronóstico de forma decisiva, con un incremento marcado de la morbi-mortalidad por el simple hecho de ser ancianos, con una mortalidad cuantificada superior al 10% a los 30 días de sufrir la fractura, que se incrementa hasta más del 40% en pacientes con riesgo quirúrgico ASA (Sociedad Americana de Anestesiología) IV.<sup>82</sup>

Todos estos pacientes presentan frecuentemente un déficit basal de hierro, una reducción de la ingesta asociado al entorno de la fractura, junto con una pérdida aguda de hierro debido a la hemorragia que por sí misma supone la fractura de fémur. Esto sumado a la pérdida hemática durante la cirugía y el déficit de absorción que acontece en el postoperatorio inmediato, dará como consecuencia primaria una alta tasa de transfusión, que puede llegar según algunas series, hasta un 75%.

### **1.3. Anemia en el paciente anciano.**

La anemia por sí misma, es común en las poblaciones ancianas, y a pesar de que lo más frecuente es que la anemia sea de tipo intermedio, se asocia con una importante morbilidad y mortalidad.<sup>2,3</sup>

Los criterios de anemia según la Organización Mundial de la Salud (OMS) quedan definidos como los niveles de hemoglobina (Hb) menores a la media menos dos desviaciones estándares, siendo los límites establecidos en hombres de < 13 g/dL y en mujeres de < 12 g/dL,<sup>4</sup> aunque esta definición no incluye las personas mayores de 65 años, no pudiendo aplicarse a ancianos.<sup>5</sup>

Esto es importante, ya que hay que tener en cuenta que los valores de Hb y hematocrito (Htco) en ancianos son habitualmente menores que aquellos de los adultos jóvenes, disminuyendo las diferencias existentes entre hombres y mujeres conforme avanza la edad.<sup>6</sup>

Por ello se han realizado diversos estudios para intentar determinar los rangos normales de Hb de la población anciana,<sup>5</sup> existiendo diferencias en función del sexo y la raza como muestra el **tabla 3** (*Modificada de Beutler, E, Waalen, J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? Blood 2006; 107:1747*).

**Tabla 3.**

GRUPOS		Hb (g/dL)
<b>Hombres Blancos</b>	20-59 años	13,7
	> 60 años	13,2
<b>Mujeres Blancas</b>	20-49 años	12,2
	> 50 años	12,2
<b>Hombres Negros</b>	20-59 años	12,9
	> 60 años	12,7
<b>Mujeres Negras</b>	20-49 años	11,5
	> 50 años	11,5

Existen estudios que han intentado determinar un valor mínimo recomendable de Hb en ancianos,<sup>7</sup> guiados por los datos obtenidos de las distintas causas de mortalidad, obteniendo valores medios de Hb de 14 g/dL en hombres y 13 en mujeres, pero esto no implica que dichos valores sean óptimos en términos de morbilidad y mortalidad.

Aunque no deberemos suponer que un valor bajo de Hb en pacientes ancianos sea normal, puesto que podría pasar desapercibido un posible trastorno hematológico tratable.<sup>8</sup>

### 1.3.1 Prevalencia de la anemia en el anciano.

La variabilidad en la prevalencia de la anemia en los ancianos es muy grande en los diferentes estudios, cosa nada extraña debido a la gran diversidad que existe a la hora de establecer unos criterios de anemia específicos para ancianos.

Los valores varían del 2,9 al 51% en varones y del 3,3 al 41% en mujeres,<sup>8,9</sup> siendo los valores más altos pertenecientes a residencias de ancianos y en mayor medida a pacientes ancianos hospitalizados.

Los rangos habituales de anemia hallados en pacientes ancianos son de carácter intermedio, con valores habituales de > 10g/dL, aunque en ancianos institucionalizados existe un importante porcentaje de hasta 11-19% con valores < 10 g/dL<sup>10</sup>



Esto es de gran importancia debido al envejecimiento global de la población, con un total de 98 millones de personas con  $\geq 80$  años en el año 2008<sup>11</sup> y una estimación de crecimiento para 2030 de hasta 216 millones de personas con  $\geq 80$  años,<sup>12</sup> lo que supondría una tasa total estimada en el mundo industrializado de 49 millones de pacientes ancianos anémicos y una tasa aún mayor en países en vías de desarrollo.<sup>13</sup>

### 1.3.2 Etiología de la anemia en el anciano.

Según los datos aportados por el estudio **NAHANES III** (Tercera encuesta nacional de salud y nutrición en los Estados Unidos),<sup>7</sup> las causas de anemia en el anciano se dividen en tres tipos fundamentalmente, déficit nutricional, insuficiencia renal crónica y/o enfermedad crónica asociada e idiopática (**tabla 4**).

**Tabla 4.**

<b>Causas de anemia en el anciano</b>		
<b>1/3</b>	<b>1/3</b>	<b>1/3</b>
Déficit nutricional	Enfermedades crónicas o insuficiencia renal crónica	Idiopática

Dentro de los déficits nutricionales, el más frecuente es el déficit de hierro, seguido del déficit de ácido fólico y vitamina B12.

Los trastornos crónicos, asociados o no, a la enfermedad crónica renal, son fundamentalmente la diabetes, artritis, proteína C reactiva (PCR) aumentada o un factor reumatoide positivo. Dentro de las causas de origen desconocido, destacó el hecho, de que más del 17% de estos pacientes cumplían un criterio o más, de síndrome mielodisplásico, con macrocitosis, neutropenia o trombocitopenia por ejemplo.

### 1.3.3 Anemia por déficit de Hierro.

#### 1.3.3.1 Introducción.

Como comentamos previamente, el déficit nutricional más frecuente es el déficit de hierro, que puede dar como consecuencia una anemia ferropénica, asociada a macrocitosis e hipocromía de glóbulos rojos, aunque puede ser una anemia con características normocíticas en sus etapas iniciales<sup>14</sup> o cuando se detecta asociada con otros tipos de anemia.<sup>10,15</sup>

El contenido normal de hierro en el organismo es de 3-4 gramos (10mg/kg), divididos en forma de Hb (2 gramos), proteínas contenedoras de hierro como la mioglobina, citocromos o catalasa (400mg), hierro plasmático unido a transferrina (3-7 mg) y el resto en forma de hierro almacenado (hemosiderina o ferritina).

Los depósitos de hierro se encuentran principalmente en el hígado, bazo y médula ósea.<sup>16</sup> Siendo estos depósitos menores en las mujeres que en los hombres y de forma muy significativa en mujeres con la menstruación, con hasta un 20% de ellas sin depósitos.<sup>17</sup>

Los depósitos de hierro están en relación directa con los niveles plasmáticos de ferritina, como refleja la fórmula: **Depósitos de Hierro (mg)  $\approx$  (8-10) x ferritina (ng/mL).**<sup>18</sup> Conforme bajan estos depósitos, hablaremos de déficit de hierro sin anemia, con anemia moderada o con anemia severa, según refleja la **tabla 5**, considerándose la transferrina la capacidad total de unión del hierro.

En los estadios iniciales, los depósitos de hierro almacenados en forma de hierro unido a hemosiderina y ferritina pueden depleccionarse por completo, sin llegar a causar anemia. Pero una pérdida mayor de hierro, con disminución de los depósitos de hierro plasmáticos, condicionará anemia, que inicialmente presentará un recuento normal de eritrocitos. Pero si la deficiencia continua, acabará apareciendo hipocromía (Hb corpuscular media (HCM) baja) y microcitosis (VCM bajo) debido a la eritropoyesis ineficaz por el déficit de hierro.

Cuando existe un déficit de hierro, se establecen una serie de mecanismos compensadores. Existe una proteinkinasa llamada inhibidor translacional hem-regulado (IHR), que se encargará de fosforilizar la unidad alfa del factor translacional iniciador, eIF2, que a su vez, regulará la síntesis de globina,<sup>19</sup> como mecanismo compensador para hacer frente a la anemia. La eritropoyetina estará aumentada y la producción de Hpecidina (proteína considerada como uno de los reguladores mayores en el balance de hierro en el organismo) en el hígado se parará, dando como consecuencia un aumento en la absorción gastrointestinal de hierro y aumento de la liberación de hierro desde los depósitos establecidos en los macrófagos. Por el contrario el recuento de eritrocitos no se encuentra aumentado en el déficit de hierro, porque el propio déficit limita la eritropoyesis.

**Tabla 5.**

	Normal	Déficit de Fe Sin Anemia	Déficit de Fe Con Anemia Moderada	Déficit de Fe Con Anemia Severa
<b>Hb (g/dL)</b>	>13 hombres o >12 mujeres		9-12	6-7
<b>Fe plasmático (μg/dL)</b>	60-150	60-150	<60	<40
<b>Transferrina (μg/dL)</b>	300-360	300-390	350-400	>410
<b>Saturación de Transferrina (Fe/Transf)</b>	20-50%	30%	<15%	<10%
<b>Ferritina (ng/ml)</b>	40-200	<40	<20	<10
<b>Morfología de los hematíes</b>	Normal	Normal	Normal o ligera hipocromía	Hipocromía y microcitosis

### 1.3.3.2 Epidemiología.

La anemia por déficit de hierro, se encuentra presente en el 1-2% de los adultos, con un 11% de deficiencia de hierro sin anemia en mujeres y un 4% en hombres.<sup>20</sup> Dentro de la población > 65 años, la prevalencia de anemia ferropénica se sitúa entre el 12-17%.<sup>21,22</sup>

### 1.3.3.3 Causas.

Las causas más frecuentes de déficit de hierro se resumen en la **Tabla 6.**<sup>23-26</sup>

**Tabla 6.**

CAUSAS MÁS FRECUENTES DE DÉFICIT DE HIERRO	
Pérdida Sanguínea	La causa más frecuente <sup>23</sup> .
Disminución de la absorción de hierro <sup>24</sup>	No se asocia a uso de inhibidores de la bomba de protones.
Alimentos y medicaciones <sup>25</sup> .	
Enfermedad celíaca	
Otras causas	Hemólisis intravascular Hemosiderosis Pulmonar Respuesta a eritropoyetina en la anemia por insuficiencia renal crónica <sup>26</sup> . Tras cirugía bariátrica de by-pass. Déficit congénito.

### 1.3.3.4 Diagnóstico.

Para su detección, el parámetro más frecuentemente usado en la práctica clínica suele ser la ferritina en suero, debido a que los depósitos de hierro se consideran depleccionados cuando los valores de Ferritina en sangre son < 12 microg/L.<sup>27,28</sup> La ferritina es un parámetro que por sí mismo, cuando es baja, indica déficit de hierro independientemente de la edad del paciente.<sup>28</sup> El problema surge en la población añosa, donde un nivel normal de ferritina no descarta un déficit de hierro debido al incremento con la edad de los niveles de ferritina.<sup>29</sup> Por ello hay algunos estudios que sugieren un punto de corte mayor para valorar el valor de ferritina por debajo del cual podemos considerar la existencia de un déficit de hierro en los pacientes ancianos, con valores < 50 microg/L.<sup>30</sup>

Existen procesos de tipo neoplásico o inflamatorio, que pueden influir en los niveles de hierro, donde observaríamos unos niveles de transferrina normales o bajos, acompañados de unos niveles de ferritina normales o elevados.<sup>31,32</sup>

Para los casos en los que existe un proceso inflamatorio concomitante, se ha demostrado que el cálculo obtenido de la división del receptor soluble de la transferrina (**RTs**) por el logaritmo de la ferritina (**RTs/log Ferritina**) puede ser muy útil en el diagnóstico de una anemia por déficit de hierro, con una sensibilidad mayor a la determinación de los propios niveles de hierro (88 contra el 16%)<sup>33</sup>, aunque la falta de una determinación estandarizada del RTs hace que la determinación del cociente RTs/log Ferritina sea complicada.<sup>34</sup>

### **1.3.3.5 Morbilidad y mortalidad asociadas.**

Las cifras de Hb asociadas a un incremento de la morbilidad y/o mortalidad en ancianos en los diferentes estudios realizados hasta el momento son aquellos < 12 g/dL o >15 g/dL.<sup>7, 35- 39</sup>

La anemia supone un incremento del gasto cardiaco con hipoxia a nivel tisular, lo que puede agravar el declive funcional de los pacientes ancianos, con importantes consecuencias, como la pérdida de la independencia para las actividades de la vida diaria o la disminución progresiva de la movilidad con ingreso en una residencia como consecuencia directa.<sup>40</sup> El deterioro cognitivo con tendencia a la depresión y disminución de la calidad de vida también se ven aumentado en este grupo de pacientes.<sup>41</sup> Otros síntomas frecuentemente asociados son el cáncer, la úlcera péptica y las infecciones.

Aunque realmente se desconoce si la asociación de anemia con morbi-mortalidad se debe a la propia anemia o a la causa subyacente que condiciona la anemia.<sup>42</sup>

Diferentes estudios recogen el incremento de mortalidad asociado a anemia en ancianos con Hb < 13 en hombres o < 12 en mujeres,<sup>43</sup> con un riesgo de mortalidad en ancianos anémicos, a pesar de no poseer otra comorbilidad, del doble con respecto a la de ancianos no anémicos. Otros estudios por contra demuestran un menor riesgo de mortalidad en ancianos con Hb>12g/dL comparado con aquellos que tenían una Hb <11g/dL.<sup>44</sup>

## **1.4 Actividad quirúrgica en ancianos.**

Existe una mayor prevalencia de intervenciones quirúrgicas en la población anciana respecto a la población general menor de 65 años, que se acompaña de una incidencia mayor de complicaciones y mortalidad,<sup>45</sup> con un incremento cuatro veces mayor de la mortalidad en aquellos pacientes mayores de 75 años.<sup>46</sup>

En Cataluña, el 32,9% de las intervenciones no cardíacas se realizaron en ancianos según el estudio ANESCAT del año 2003.<sup>45</sup> Dicho estudio prevé que los ancianos supondrán el 50% de la población quirúrgica en Cataluña en un futuro próximo, asistiendo al denominado fenómeno de geriatrización de los hospitales.

La tasa de hospitalización es de hasta el doble en la franja de edad entre los 75-85 años, con respecto a los pacientes que se hallan en la franja de edad comprendida entre los 55-

64 años de edad, triplicándose la tasa de hospitalización en aquellos pacientes mayores a los 85 años. A sí mismo, la incidencia de efectos adversos hospitalarios se ve duplicada en ancianos respecto a la población no anciana.

Siguiendo las recomendaciones de la OMS, la salud de las personas ancianas se debe medir en términos de pérdida de función, por lo que éstos presentarán mayor o menor nivel de salud según su capacidad funcional, dependiendo del grado de dependencia y/o discapacidad.<sup>47</sup> Por ello la OMS recomienda que se valoren los resultados de nuestra actividad médica sobre dicha población, en función de la influencia que estas actuaciones supongan sobre la capacidad funcional y el grado de dependencia de los mismos.

### **1.5 Fracturas de fémur en ancianos.**

La fractura de fémur, como patología frecuente en el anciano, determina un agravamiento de la patología basal de este grupo poblacional, incluyendo el deterioro en su calidad de vida, la aparición de incapacidad o dependencia y el aumento del riesgo de mortalidad.<sup>48</sup>

La mortalidad a los **3 meses** de producirse la fractura, se establece del **5 al 24%**, alcanzando unas cifras al año del 15 al 19% en mujeres o del 25 al 35% en hombres. Aunque se halle poco documentado, los expertos recomiendan para disminuir la incidencia de complicaciones y la mortalidad en dicho grupo de riesgo, el abordaje quirúrgico de la fractura en las primeras **48-72 horas**, siempre que el estado físico del paciente lo permita, ya que de esta manera se facilitaría la movilización precoz, reducción del dolor postoperatorio, la estancia hospitalaria y las complicaciones mayores.<sup>49</sup>

En estos pacientes, la incidencia de anemia al ingreso se establece en el **40%**, incrementándose en un 5% más, en el momento preoperatorio. Este porcentaje se eleva hasta un 93% en el postoperatorio inmediato, rozando el 84% al alta hospitalaria.<sup>49</sup> Esto se explica sumando al estado de anemia basal que ya padecen muchos de estos ancianos, el hecho de existir pérdidas por el foco de fractura establecido, pérdidas intraoperatorias en el contexto de la intervención quirúrgica y el potencial empeoramiento que existe sobre la eritropoyesis debido al proceso inflamatorio asociado a la fractura y la cirugía.

Hay que tener en cuenta, que tras la fractura, existe una marcada hemoconcentración endovenosa en los pacientes al ingreso y que la hidratación endovenosa reducirá sus niveles basales de hemoglobina.

La existencia de anemia al ingreso se ha asociado a un mayor índice de transfusiones, mayor estancia media hospitalaria, tasa de readmisiones y muertes. En cambio la existencia de anemia en el postoperatorio se asocia con una mayor estancia hospitalaria y tasa de readmisión. Para tratar de mitigar este efecto, se ha intentado el tratamiento de

dicha anemia por medio de feroterapia, con el objetivo de evitar así la transfusión sanguínea.

## **1.6 La transfusión sanguínea en ancianos.**

Los dos principales mecanismos compensadores para hacer frente a la anemia son el aumento del gasto cardíaco y el aumento de la extracción de oxígeno. Si a pesar de ello, el paciente presenta sintomatología de deficiencia en el transporte de oxígeno o signos de hipoxia tisular como consecuencia de un descenso en su masa eritrocitaria circulante, la transfusión de hematíes estará indicada como único método de aumentar de forma rápida los niveles de hemoglobina.

Teniendo en cuenta que hasta un 40% de los pacientes ancianos presentan anemia al ingreso tras una fractura de fémur y que estos pacientes presentan una reserva cardíaca reducida,<sup>50</sup> que le impedirá aumentar el gasto cardíaco de forma adecuada en respuesta a la anemia, acompañada de una alta prevalencia de coronariopatía subclínica que les limitará la posibilidad de vasodilatación coronaria con aumento de la extracción de oxígeno por el tejido cardíaco,<sup>51</sup> queda de manifiesto la escasa capacidad compensadora de esta población para hacer frente a la anemia.

La transfusión de hematíes tiene como objetivo principal aumentar esta capacidad de transporte de oxígeno por la sangre, mejorando así la oxigenación tisular, favoreciendo el metabolismo aeróbico de la mitocondria.<sup>50</sup>

La decisión de transfundir o no estará basada, no sólo en datos analíticos, sino también en una valoración clínica individualizada de cada paciente, puesto que el nivel de Hb no es el único factor que influye en el aporte y consumo de oxígeno por los tejidos.

A su vez, hay que tener en cuenta la respuesta esperada a la transfusión, así como las respuestas presentadas a transfusiones previas, sin ser nunca el objetivo final, alcanzar unas determinadas cifras concretas de Hb.

### **1.6.1 Riesgos y beneficios.**

A pesar de la existencia de efectos no deseables asociados al acto transfusional, el número de complicaciones asociadas a la subtransfusión es superior al asociado a la propia transfusión, como demuestran estudios llevados a cabo en Francia, donde se constató que la mayoría de las muertes asociadas a complicaciones cardiovasculares se asociaban a anemia y sangrado preoperatorios, con un retraso en la toma de la decisión de transfundir o una ausencia de transfusión, siendo mínimas las complicaciones postransfusionales, con una mortalidad del 38.4%, atribuida al retraso en la transfusión (por demora o por retraso en la ejecución) y del 30.8% asociado a un umbral de transfusión demasiado bajo.<sup>52</sup>

Estudios como los de *Conlon et al.*<sup>53</sup> demuestran la existencia de una correlación positiva entre los niveles de Hb al alta y la puntuación en las escalas de la calidad de vida, en pacientes >65 años sometidos a artroplastia de cadera.

Algunos de los riesgos más comunes asociados a la transfusión sanguínea son la transmisión de enfermedades infecciosas, la inmunomodulación (TRIM), la lesión aguda pulmonar asociada a transfusión (TRALI), la sobrecarga de volumen y los riesgos derivados de los errores en el proceso de transfusión. Los más frecuentes en la práctica diaria son la sobrecarga volémica y el error en la administración.

El riesgo por sobrecarga, es de especial importancia en el anciano, debido a la alta frecuencia de cardiopatías, especialmente si el paciente está normovolémico, con una incidencia de hasta el 15%, a pesar de recibir tratamiento preventivo depleitivo diurético en hasta un 40% de los casos.<sup>54</sup> A su vez el riesgo de error en la administración también es más frecuente en pacientes ancianos, sobretudo en las salas de hospitalización, debido a la alteración en sus funciones superiores o desorientación asociados al ingreso, con dificultad en la identificación o con cambio de ubicación por parte del paciente, siendo recomendable extremar las medidas de seguridad en estos pacientes.

Mientras que los riesgos asociados a la transmisión de enfermedades se han minimizado de forma importante en los países desarrollados, los riesgos inmunológicos han aumentado. La transfusión puede afectar la inmunomodulación y con ello, se aumentan el riesgo de infecciones y de diseminación y/o recidiva de procesos oncológicos. Este efecto, se asocia a la presencia de leucocitos del donante en los concentrados de hematíes,<sup>55</sup> lo que obligó a la introducción de una reducción de leucocitos en dichos concentrados, obteniéndose así una disminución en la mortalidad de estos pacientes. Sin embargo la reducción leucocitaria por filtrado parece ser insuficiente, proponiéndose la irradiación de los hematíes a transfundir.<sup>56</sup>

Otro factor determinante de resultados adversos como infección, fallo multiorgánico y muerte, son la edad de los concentrados de hematíes.<sup>57</sup> Siendo los eritrocitos los principales responsables de la progresión de cáncer relacionada con la transfusión, tanto autóloga como homóloga, cuando se administran hematíes de más de 9 días de almacenamiento.<sup>58</sup>

Finalmente, lo que se recomienda a la hora de tomar la decisión de transfundir, es que se utilicen criterios estrictos, teniendo en cuenta la conveniencia o no de transfundir sangre no envejecida, con el fin de evitar estos efectos negativos asociados.

### **1.6.2 Umbrales de transfusión.**

No quedan todavía claros cuales deben ser los umbrales transfusionales en el paciente anciano, ni la mortalidad real asociada a transfusión,<sup>59,60</sup> aunque sí existe consenso en la necesidad de no transfundir habitualmente con valores de Hb superiores a 10g/dL, con la posible excepción de los pacientes con infarto agudo de miocardio o angina inestable.<sup>61,62</sup>

La decisión de transfundir en el ámbito quirúrgico es compleja y debe tener en cuenta no sólo los valores de Hb, sino también el contexto clínico asociado al paciente, valorando la evolución del sangrado, la tolerancia clínica al mismo y la necesidad de corregir o no una situación de hipovolemia.<sup>63</sup>

A la hora de determinar una estrategia transfusional, se deberán tener en cuenta la previsión de las pérdidas sanguíneas y la tolerancia a las mismas de cada paciente de forma individualizada, junto a las condiciones clínicas, la Hb preoperatoria, la reposición de la volemia con fluidoterapia y las pérdidas permisibles de masa eritrocitaria antes de indicar la transfusión de hematíes.

Ante un sangrado activo, los valores de Hb son imprecisos a la hora de determinar la oxigenación tisular, debiendo priorizar la reposición de la volemia junto a otros parámetros adicionales, para valorar la necesidad de transfusión.

En una situación de **normovolemia y sangrado no activo**, dentro del ámbito quirúrgico, se deberán definir unos valores con un límite máximo y mínimo de Hb, dentro de los cuales se plantee la necesidad o no, de corregir la anemia mediante transfusión.

Entendemos por **Límite Máximo**, el valor de Hb por encima de la cual la transfusión de hematíes únicamente estaría indicada en pacientes muy concretos, incapaces de tolerar clínicamente niveles de Hb inferiores, especialmente acompañados de insuficiencia cardíaca grave y/o cardiopatía isquémica aguda. Habitualmente se corresponde con una Hb **igual o superior a 10 g/dL**.

Entendemos por **Límite Mínimo o Hb crítica**, el valor de Hb por debajo del cual estaría habitualmente indicada, no de forma obligada, la transfusión para mejorar la capacidad de transporte de oxígeno, debido a que los beneficios superarían los posibles riesgos. El establecimiento de este límite es controvertido, debiendo valorarse estrictamente la capacidad individual de tolerancia a la anemia en función de la comorbilidad asociada al paciente, especialmente las de tipo cardíaco, respiratorio, vasculares y neurológicas. El umbral habitual es de **7 g/dL** de Hb en pacientes sin antecedentes importantes y de **8-9 g/dL** en pacientes con comorbilidad asociada.

Los pacientes ancianos, quedarían habitualmente dentro del grupo de pacientes con comorbilidades asociadas, aunque se trata de un grupo muy homogéneo con diferencias de edades que van hasta los 30 años de diferencia, por lo que de no existir comorbilidades, se deberán considerar los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento con su repercusión sobre la capacidad de adaptación y compensación ante la anemia.

Por todo ello, se recomienda la división de los pacientes ancianos en tres grupos:

- **Ancianos Jóvenes (65-74 años):** En ausencia de comorbilidad, pueden tener unas condiciones físicas similares a individuos de edades inferiores, por lo que deberemos valorar el uso de umbrales transfusionales con Hb de 7-8 g/dL.



- **Ancianos (75-84 años):** Con capacidad de adaptación habitualmente reducida, por lo que se valorará el uso de umbrales de transfusión con Hb de 8-9 g/dL.
- **Muy Ancianos ( $\geq 85$  años):** Frágiles habitualmente, con elevado riesgo de deterioro funcional y discapacidad. Una vez han entrado en situación de disfunción orgánica, es difícil prever su capacidad de recuperación. Se deberán valorar umbrales transfusionales con Hb entre 9-10 g/dL.

### 1.6.3 Estrategia transfusional.

#### 1.6.3.1 Preoperatoria.

Teniendo en cuenta que los pacientes que presentan una anemia preoperatoria tienen un mayor riesgo de transfusión alodérmica<sup>64</sup> y que tanto la anemia como la transfusión preoperatoria se asocian a un incremento de la morbi-mortalidad,<sup>65</sup> se considera prudente retrasar, siempre que la indicación quirúrgica lo permita, toda cirugía programada con riesgo de sangrado, hasta que la causa de la anemia sea estudiada y de ser posible corregida.<sup>66</sup>

Esto es especialmente aplicable al paciente anciano, donde la anemia preoperatoria se asocia a un aumento importante de la fragilidad y de la mortalidad, independientemente del tipo de cirugía. Por lo que sería deseable tener establecida una estrategia preoperatoria que permita detectar, evaluar y tratar la anemia en este grupo de pacientes, siempre teniendo en cuenta factores añadidos como las alteraciones de la hemostasia y el tratamiento con fármacos que la alteran, especialmente frecuente en este grupo de edad.

En función del tipo de cirugía, la actitud respecto a la transfusión podría ser:

- **Cirugía electiva:** habitualmente no está justificada la transfusión preoperatoria con objeto de optimizar al paciente para la intervención quirúrgica, siendo necesaria la valoración de la necesidad de transfusión, de forma objetiva e individualizada, mediante el análisis de las circunstancias clínicas del paciente independientemente de que exista la previsión de una cirugía programada.
- **Cirugía urgente o preferente:** la decisión de transfundir en el periodo preoperatorio debe tener en cuenta además de los criterios establecidos anteriormente, la previsión del volumen de pérdidas sanguíneas y el ritmo al que se pueden producir dichas pérdidas.

Previo a la transfusión, existen varias medidas de tratamiento preoperatorias que se usan para disminuir el riesgo de transfusión:

- **Ferroterapia:** útil en el tratamiento de la anemia ferropénica y como ayuda en el diagnóstico diferencial en casos de difícil diferenciación entre anemia ferropénica y anemia inflamatoria y otras circunstancias clínicas diversas<sup>67</sup>.

El tratamiento oral puede ser mal tolerado, con alto índice de abandono y requiere un tiempo de tratamiento como mínimo de 1 a 2 meses. Además en las situaciones de déficit funcional de hierro, la vía oral no es eficaz en la absorción y disponibilidad del hierro para la hematopoyesis.

La **administración endovenosa** es una vía alternativa, bien tolerada con las nuevas fórmulas endovenosas de hierro, y puede dar resultados en una a dos semanas.

Dentro de los diferentes tipos de hierro endovenoso, destaca el **hierro dextrano** de bajo peso molecular, sin diferencia en la eficacia, ni en la toxicidad con las otras formas endovenosas de uso actual<sup>68</sup>, pero que permite la reposición de la dosis total calculada.

A pesar de su creciente uso, no existen evidencias científicas consistentes que permitan recomendar la administración de hierro endovenoso para aumentar los niveles de hemoglobina y reducir las necesidades transfusionales de forma global en el paciente quirúrgico.

Según un grupo multidisciplinar de expertos de la Network for Advancement of Transfusion Alternatives (NATA), esta recomendación es aplicable únicamente al paciente candidato a cirugía ortopédica, y apoyándose en evidencia de media a baja calidad.<sup>69</sup>

- **Epoetinas o agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA):** han despertado grandes expectativas en el tratamiento de la anemia en múltiples circunstancias clínicas, entre ellas, en el ámbito perioperatorio con el objetivo de incrementar los niveles de hemoglobina y reducir las necesidades transfusionales.

En el paciente anciano se han usado para prevenir y tratar la anemia de causa desconocida y la anemia asociada a otras enfermedades, con el objetivo de aumentar los valores de hemoglobina, mejorar la capacidad funcional y reducir la morbilidad y la mortalidad.<sup>70</sup>

Recientemente el uso de los ESA se ha asociado a una reducción de la supervivencia en pacientes oncológicos<sup>71,72</sup> y a un mayor número de efectos adversos en pacientes con insuficiencia renal, cuando la hemoglobina objetivo del tratamiento es superior a 12 g/dL<sup>73</sup>.

Los ESA también se han asociado a la reducción de la respuesta de algunas neoplasias, a determinados quimioterápicos.<sup>74</sup>

La US Food and Drug Administración (FDA) publicó en marzo del 2007 una alerta, revisada posteriormente en el mes de noviembre del mismo año,<sup>75</sup> recomendando valorar cuidadosamente los riesgos/beneficios del uso de los ESA frente a la transfusión sanguínea, limitando la hemoglobina objetivo a 12 g/dL, y señalando el aumento del riesgo tromboembólico en los pacientes que reciben tratamiento con ESA en el perioperatorio de cirugía ortopédica.

Existen también alertas al respecto de la European Medicines Agency (EMA)<sup>76</sup> y de la Agencia Española del medicamentos y productos sanitarios,<sup>77</sup> donde, entre otros conceptos, se afirma que en el paciente oncológico con buen pronóstico de la enfermedad, la transfusión sanguínea debe ser la opción preferente de tratamiento de la anemia, especificando los efectos negativos de los ESA, al provocar aumento de los riesgos de progresión de la enfermedad oncológica, trombosis, accidentes vasculares cerebrales, infartos y muerte.

Se mantienen las indicaciones en pacientes en programas de autodonación, con anemias moderadas (10 -13 g/dL) y cirugía prevista con pérdidas sanguíneas muy elevadas (**cuatro o más** unidades de sangre en mujeres y **cinco o más** en varones) y en optimización preoperatoria en cirugía ortopédica mayor en pacientes con hemoglobina entre 10 y 13 g/dL.

### 1.6.3.2 Perioperatoria.

En el periodo perioperatorio, se han de contemplar la instauración de medidas alternativas tanto profilácticas como terapéuticas adecuadas, con objeto de minimizar las pérdidas sanguíneas y/o la necesidad de transfusión de hematíes.

Tendremos también en cuenta los efectos adversos de las pérdidas sanguíneas sobre la evolución a corto y largo plazo del paciente anciano, valorando cuidadosamente los riesgos y beneficios de la transfusión de hemoderivados, intentando minimizar la pérdida funcional del paciente, que puede desembocar en la instauración de una discapacidad, influyendo negativamente en su calidad de vida y en un aumento del riesgo de muerte.

En caso de requerirse la transfusión, ésta se adaptará al volumen y ritmo de las pérdidas sanguíneas. Con el objetivo de mantener los valores de hemoglobina por encima del umbral transfusional y/o la corrección de las manifestaciones clínicas de la anemia y de los demás parámetros usados para la toma de la decisión de transfundir.

Durante la cirugía y en el postoperatorio inmediato, que será según el tipo de cirugía hasta las 48 horas, se puede producir un sangrado activo, siendo los niveles de hemoglobina una medida imprecisa de la oxigenación tisular, especialmente si se trata de un sangrado agudo y abundante.<sup>78</sup> En esta situación, la adecuada o inadecuada reposición de la normovolemia con fluidoterapia, tiene una influencia importante sobre las determinaciones analíticas de la concentración de hemoglobina<sup>79</sup>.

Apoyaremos las decisiones valorando los signos y síntomas de isquemia miocárdica y los signos hemodinámicos, tales como la taquicardia (frecuencia cardíaca superior al 120-130 % de la basal, o superior 110-130 latidos/minuto) y la hipotensión (presión arterial media inferior al 70-80% de la basal o inferior a 60-80 mmHg).

En estas circunstancias, y especialmente en los pacientes con una reserva cardíaca limitada o con vasculopatía arterial significativa, es deseable, siempre que sea posible, disponer de otros indicadores que permitan valorar de forma individualizada, la adecuada oxigenación tisular, resultando especialmente útiles las medidas del contenido de oxígeno en sangre venosa mixta ( $PvO_2$ ), la ratio de extracción de oxígeno ( $O_2ER$ ), la saturación venosa mixta de oxígeno ( $SvO_2$ ) y los cambios en el consumo de oxígeno ( $VO_2$ ).<sup>80</sup>

El tipo de técnica anestésica y el nivel de monitorización durante el procedimiento, influirá en la tolerancia a la anemia y en la necesidad de transfusión. Así podemos usar umbrales transfusionales inferiores en pacientes sedados y bajo ventilación mecánica, respecto a pacientes bajo técnica locorregional.

### **1.6.3.3 Postoperatoria.**

El umbral transfusional en el postoperatorio suele ser mayor, puesto que el paciente se encuentra menos monitorizado y vigilado, aumentando sus demandas de aporte de oxígeno, pudiendo aparecer clínica de intolerancia a la anemia. Por ello debemos recordar, que esta clínica puede ser confusa en el anciano y que es necesario poder iniciar precozmente la rehabilitación, con el objeto de reducir la pérdida funcional y el riesgo de la instauración o agravamiento de una incapacidad.

En el postoperatorio inmediato debe planificarse el mantenimiento del tratamiento de la posible anemia previa del paciente, valorando añadir el tratamiento de la anemia ferropénica inducida por las pérdidas hemáticas perioperatorias, especialmente en cirugía ortopédica mayor y traumatológica.

### **1.6.4 Normas transfusionales.**

Dentro del programa APAT se evalúan unos puntos clave, como norma general, ante cada decisión de transfundir:<sup>81</sup>

- Definición de las causas objetivas que motivan la transfusión y las metas que esperamos conseguir.
- Corrección de la causa desencadenante de la necesidad de transfundir.
- Valorar alternativas terapéuticas, eficacia y riesgos.
- Valorar posibles efectos indeseables de transfundir o no.
- Tener en cuenta que un concentrado de hematíes eleva, aproximadamente, los valores de hemoglobina en 1-1,5 g/dL y el hematocrito un 2-3 %.
- Si la situación lo permite, transfundir los concentrados de hematíes lentamente y de uno en uno, revalorando la situación clínica global tras cada concentrado.

- Recordar que la capacidad de reserva fisiológica para compensar la anemia, se ve reducida en el anciano, especialmente si existe patología asociada y en los muy ancianos. Así mismo, la tolerancia a la posible sobrecarga de volumen derivada de la transfusión también se puede ver comprometida.
- Tener en cuenta el momento del proceso asistencial en el que nos encontramos, valorando la influencia de la anemia sobre la capacidad de movilización y rehabilitación del anciano en el periodo postoperatorio.
- Recordar que el riesgo de error transfusional en el anciano es mayor, al tratarse de pacientes con posibles limitaciones sensoriales y de funciones superiores.
- No buscar corregir la anemia con la transfusión, el objetivo es evitar los valores críticos de hemoglobina, que serán individualizados en función de las circunstancia de cada paciente.
- En anemia crónica y sin sangrado activo, no transfundir con valores de hemoglobina igual o superior a 10 g/dL.
- No usar la transfusión como sustituto del tratamiento específico de una anemia concreta. La transfusión debe ser un tratamiento complementario.
- Tratamiento de la anemia ferropénica, siempre en las pérdidas hemáticas, independientemente de si es necesario transfundir o no.

## **2. HIPÓTESIS**

La administración de hierro endovenoso en pacientes añosos con fractura de cadera puede reducir las necesidades de transfusión de sangre alogénica y la estancia media hospitalaria de dichos pacientes.

### 3. OBJETIVOS DEL TRABAJO

El **objetivo principal** de este estudio fue valorar la influencia del uso de  $\text{Fe}^{2+}$  ev, administrado a partir del momento del ingreso, sobre los requerimientos de transfusión de sangre alogénica (TSA) y la estancia media hospitalaria, en pacientes añosos con fractura de cadera.

Como **objetivos secundarios**, describir el perfil anémico de los pacientes añosos con fractura de cadera y la tendencia natural preoperatoria hacia el estado anémico de estos pacientes.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 Selección de Pacientes.

Para realizar el estudio, se desarrolló una base de datos para la recogida prospectiva de la información, de un grupo de pacientes que ingresaron en Urgencias de nuestro Centro, durante el periodo comprendido entre Junio 2007 y Junio 2008, con un total de 111 pacientes (**N=111**).

Dichos pacientes cumplían los siguientes **criterios de inclusión**:

- Edad  $\geq 65$  años.
- Sufrir una fractura fémur (Subcapital, Pertrocantérea o Diafisaria).
- Requerimiento de tratamiento quirúrgico de dicha fractura, bien por osteosíntesis tipo DHS (OS DHS) , bien por hemiartroplastia bi-articular (HA Bi-articular) .

Quedando como **criterios de exclusión** todos aquellos pacientes que no cumplieren los tres requisitos descritos previamente.

### 4.2 Metodología.

Se realizó un estudio prospectivo, donde estos 111 pacientes se dividieron en dos grupos a su llegada a urgencias, siguiendo un criterio de aleatorización con asignación aleatoria pura, dividiéndose en un grupo que no recibiría hierro endovenoso (Fe\_0) y otro, que sí recibiría hierro endovenoso (Fe\_1).

Tanto a los pacientes del grupo Fe\_0 como a los del grupo Fe\_1, se les realizó una analítica con perfil anémico a su ingreso, que posteriormente sería evaluada por el servicio de Hematología en menos de 48h, subdividiendo a los pacientes a su vez en dos nuevos grupos, anémicos y no anémicos, con y sin tratamiento con hierro endovenoso.

Para clasificar a los pacientes en anémicos o no anémicos, se usaron los criterios de la OMS, quedando la anemia definida como los niveles de **Hb <13 g/dL** en hombres y en **mujeres <12 g/dL**,<sup>3,4</sup> con un hematocrito (Htco)  $\leq 40\%$  en hombres o  $\leq 35\%$  en mujeres.

Una vez se estableció qué pacientes eran anémicos, estos pacientes se subdividieron a su vez en función de la catalogación por parte del servicio de Hematología, en los **5 tipos** diferentes de anemia más frecuentes en nuestro medio, obteniendo así el EBA:



- Anemia Ferropénica
- Anemia por déficit de ácido fólico o Vitamina B12.
- Anemia de tipo Inflamatorio asociado a enfermedades crónicas.
- Anemia por Insuficiencia renal.
- Anemia Mixta.

Para realizar esta diferenciación, las analíticas iniciales incluyeron un hemograma junto a un recuento de reticulocitos (con valores normales entre 0-2% o 25-85 x10<sup>9</sup>/L).

El hemograma incluía las variables Hb (en g/dL), hematocrito (Htco, en %), hematíes (Hties), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) y ancho de distribución eritrocitario (RDW).

Partiendo del VCM, se subdividió a los pacientes anémicos en tres subgrupos:

- Anemia Microcítica (VCM<80 fl).
- Anemia Normocítica (VCM 80-96 fl).
- Anemia Macrocítica (VCM>96 fl).

Combinando estos tres subtipos de anemia junto con el recuento de reticulocitos (alto, normal o bajo); todo ello asociado a la determinación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), sideremia (µg/dL), capacidad de transporte de transferrina (µg/dL), índice de saturación de la transferrina (IST o Fe/Transf), capacidad total de transporte de hierro del suero (TIBC) y ferritina (ng/ml), con valores de función hepática y renal, permitieron el diagnóstico definitivo en cada uno de los 5 tipos diferentes de anemia más frecuentes, como refleja la **tabla 7**.

**Tabla 7.**

Anemia	Reticulocitos		Anemia Ferropénica	A. asociada a enfermedades crónicas
Microcítica	Disminuidos	Sideremia	↓	No ↓
		Fe/Transf	↓ ( $<15\%$ )	No ↓
		Ferritina	↓ ( $< 12 \text{ ng/ml}$ )	↑
		VSG	↓	↑
Normocítica	No ↓	A. asociada a enf. Crónicas (PCR $>1$ )	De causa renal o no. (Creatinina $>1,3 \text{ mg/dL}$ y consulta a Nefrología)	
	↑	Anemia hemolítica, por sangrado o hiperesplenismo.		
Macrocítica	Déficit nutricional		B12 ( $<200\text{pg/ml}$ ) o Fólico ( $4\text{ng/ml}$ )	
	Sin déficit asociado		Requiere estudio médula ósea	

Tras la división de pacientes, cada servicio asistencial siguió el protocolo de aplicación al proyecto APAT, consistente en:

**1. Pauta de órdenes médicas:**

- Mantener medicación habitual excepto antiagregantes y anticoagulantes.
- Mantener antihipertensivos el día de intervención.
- Analgesia endovenosa con Metamizol 2g/8 horas + Paracetamol 1g/8 horas.
- Protección gástrica con pantoprazol 40 mg/día endovenoso.
- Profilaxis tromboembólica con Hibor 3.500 UI/24 horas subcutánea (20:00 h).
- Profilaxis antibiótica con Cefazolina o Vancomicina si alergia.
- Valorar la necesidad de oxigenoterapia suplementaria para saturación basal de oxígeno superior al 95%.

**2. Pauta de fluidoterapia:**

- Si ingesta oral, administración de 1.000 ml de suero fisiológico al 0,9 % (SF 0.9%) cada 24 horas.
- Si paciente en ayuno previo a intervención quirúrgica o imposibilidad de alimentarse y más de 80 años, administración de 2.000 ml cada 24 horas.
- Si paciente en ayuno previo a intervención quirúrgica o imposibilidad de alimentarse y entre 65-80 años, administración de 1.500 ml de cada 24 horas.
- El suero a administrar en caso de ayuno será, si el paciente no es diabético, suero glucosalino con 10 mEq de CLK por suero administrado de 500ml.
- Por el contrario, si el paciente fuese diabético, de administraran 100ml de suero glucosado al 10% más suero glucosalino hasta completar el volumen total a administrar en 24 horas con 10 mEq de CLK por suero.

**3. Pauta de Hierro endovenoso:**

Para el manejo de la anemia, se decidió como tratamiento el uso de hierro endovenoso, optándose en nuestro caso por hierro sacarosa endovenoso (Venofer®), debido a que supone una forma más segura y eficaz de tratamiento para la anemia respecto a otros tipos de hierros, gracias a su rápida captación por la transferrina, apoferritina y células del sistema retículo endotelial del bazo y médula ósea.

Las **indicaciones** de este tipo de hierro son en situaciones que requieren disponibilidad y utilización rápida de grandes cantidades de Fe como son entre otras los:

- Programas autotransfusión.
- Tratamientos con EPO.
- Anemia pre y/o perioperatoria: en nuestro caso asociada a fractura de Fémur.
- Anemia postparto.

Las **contraindicaciones** a su administración son:

- Hipersensibilidad preparados de hierro.
- Historia de asma grave.
- Historia de atopia grave.
- Hepatopatía grave. Transaminasas > 3 veces valores normales.
- Infección aguda o crónica.
- Hemocromatosis.
- Anemia refractaria sideroblástica.

Las **reacciones adversas** más frecuentemente asociadas a su uso son:

- Fiebre.
- Sensación de rigidez en la piel.
- Dolor o quemazón temporal en la zona de venopunción.
- Sabor metálico o amargo.
- Cefalea, mareos, vómitos, hipotensión, sudoración, palpitaciones.
- Aumento deposiciones líquidas (enfermedad Inflamatoria Intestinal).
- Si existe extravasación: dolor, irritación, edema, ulceración y tatuaje de la piel.
- Reacciones anafilactoides 1: 20.000 dosis.

Según el protocolo definido por el servicio de Hematología, los pacientes Fe\_1, recibieron 100 mg endovenosos de hierro (Fe) sacarosa/día, administrándose a las 12:00 o a las 24.00 horas de cada día en función de la llegada del paciente a urgencias (1ª dosis en sala de urgencias), con una presentación en ampollas de 100mg en 5 mL (20 mg/mL) Venofer®.

La dosificación se realizaría siguiendo los criterios pautados por el servicio de Hematología:

- Dosis máxima total de tratamiento < 2 gramos.
- Valoración individualizada de dosis superiores a 1,2 gramos.
- Dosis máxima diaria de 100-200 mg.
- Dosis máxima semanal de 600 mg.
- Dosis total de Fe sacarosa = Déficit total de Fe (DTFe):

**DTFe(mg) = Peso corporal(Kg) x (Hb objetivo – Hb real) (g/L) x 0,24 + depósito de Fe(mg).**

Si peso corporal ≤ 35 Kg: Hb objetivo = 130 g/L y depósito de Fe = 15 mg/Kg.

Si peso corporal > 35 Kg: Hb objetivo = 150 g/L y depósito de Fe = 500 mg.

Ejemplo: 70 Kg y Hb real = 110 g/L

$$DTFe = 70 \times (150 - 110) \times 0,24 + 500 = 1,172 \text{ mg.}$$

Aproximadamente 200 mg de Fe ev permiten aumentar 10 g/L el valor de Hb, debiendo suspenderse el tratamiento con hierro si la **Hb > 110 g/L**.

La administración del Hierro se efectuó:

- Diluyendo siempre y sólo en SF 0,9 %.
- Administrado a concentración 1 mg/mL (100 mg en 100 mL).
- Sin dar más de 200 mg/día.
- Administración solo endovenosa y de forma lenta.
- Disponiendo de corticoides, adrenalina y material de reanimación en el lugar de administración, por la posibilidad de reacción adversa.
- Primera administración:
  - o Dosis test: Infusión 25 mL en 15 min.
  - o Resto en 30 – 50 min. Máximo 3 mL/min.
  - o Supervisión continua del paciente.
- Sigüientes administraciones: 100 mL en 30 – 60 min.
- Toma de constantes: al inicio y a los 10 minutos. Posteriormente cada 15 – 30 minutos, hasta el fin de infusión.

#### 4. Umbral Transfusional:

Se decidió hacer una valoración individualizada en función de la situación clínica del paciente, con Hb umbral para la transfusión inferior a:

- Sin comorbilidad: **8 g/dL**.
- Con comorbilidad: **9 g/dL**.

#### 5. Controles Analíticos:

Los controles analíticos quedaron recogidos en la “hoja calendario” APAT (**tabla 8**), basándonos en tres parámetros básicos a controlar:

- Metabolismo del Hierro (EBA):
  - Ingreso
  - A los 7 días postoperatorios.
  - A los 28 días postoperatorios.

- Valores de Hb:

- Ingreso y a las 48 horas.
- Preoperatorio y postoperatorio inmediato.
- A las 24 horas, 48 horas, 7 días, 14 días, 21 días y 28 días postoperatorios.

- Reticulocitos:

- Ingreso
- Preoperatorio inmediato.
- Postoperatorio: a las 48 horas, 7 días, 14 días, 21 días y 28 días.

**Tabla 8.**

Fecha	Ingreso	48 horas	Más de 6 días del ingreso	Preop Immed.	Postop Immed.	24 h	48 h	7 días	14 días	21 días	28 días
Analítica APAT*	☺							☺			☺
Analítica Estándar hemograma		☺	☺		☺	☺					
Analítica APAT control]**				☺			☺		☺	☺	
Hemograma urgente	☺				☺	☺					
Servicio responsable	COT	COT-ANEST	COT-ANEST	ANEST	ANEST	COT-ANEST	COT	COT	COT	COT	COT

### 4.3 Variables.

- **Cualitativas:**

- **Categóricas:**

- ♦ **Binarias o dicotómicas:** Sexo, pacientes anémicos o no, uso de hierro endovenoso o no, transfusión del paciente o no.
    - ♦ **Varias Categóricas:** Tipo de intervención quirúrgica, tipo de anemia (Ferropénica, déficit de ácido fólico o Vitamina B12, Inflamatoria, por Insuficiencia renal o Mixta).

- **Ordinales:** Clasificación del estado físico de la ASA.

- **Cuantitativas:**

- **Discretas:** Número total de concentrados de hematíes transfundidos.
  - **Continuas:** Edad, Peso, Talla, IMC, tiempo de intervención quirúrgica, Hb al ingreso, Hb a las 48h, Htco, Hties, VCM, HCM, CHCM, RDW, recuento de reticulocitos, TIBC, Fe/Transf, creatinina, PCR, niveles de vit B12 o ácido fólico, estancia media hospitalaria.

Las variables cuantitativas continuas referentes a parámetros analíticos, se categorizaron según los límites de referencia del laboratorio del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, de Barcelona.

#### 4.4 Análisis estadístico.

El análisis estadístico fue realizado mediante el programa informático SPSS (Statistical Package for Social Science) para Windows, versión 19.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU).

- Estudio analítico de tipo **prospectivo**:
  - En el caso de **variables categóricas**, la descripción se llevó a cabo facilitando el porcentaje así como el número de casos. La comparación entre los grupos o inferencia, se llevó a cabo mediante **test de chi-cuadrado** y **test exacto de Fisher**.
  - En las **variables cuantitativas**, la descripción consistió en facilitar el valor medio con su desviación típica. La comparación se llevó a cabo mediante un **test de “t” de datos independientes**, sin la asunción de igualdad de varianzas.
  - En aquellos casos que fue oportuno se facilitó la mediana, así como el rango de valores.
  - En todos los casos el nivel de significación fue el usual del 5% ( $\alpha = 0.05$ ), con una aproximación bilateral.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Datos Poblacionales.

De una muestra total de 111 pacientes, el porcentaje de mujeres fue mucho más elevado que el de hombres, alcanzando las mujeres el 80,2%, respecto al 19,8% de los hombres (tabla 9).

**Tabla 9.**

		Sexo			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Mujer	89	80.2	80.2	80.2
	Hombre	22	19.8	19.8	100.0
	Total	111	100.0	100.0	

La media de edad del grupo fue de  $84.3 \pm 7.1$  años, considerándose la gran mayoría de nuestra población pacientes ancianos o muy ancianos, con una mediana de índices de masa corporal (IMC) normales, de 23,4, rango entre 20,0-35,6 (tabla 10).

**Tabla 10.**

		Estadísticos	
		Edad	IMC
N	Válidos	110	99
	Pérdidos	1	11
Media		84.1052	24.222
Mediana		84.3190	23.413
Desv. típ.		7.11858	3.4358
Mínimo		59.51	20.0
Máximo		96.62	35.6

Para evaluar el estado de los pacientes previamente a la cirugía, se usó la clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA),<sup>82</sup> con una distribución mayoritaria de los pacientes entre las clases ASA II (41.3%) y III (54.1%) como se refleja en la **tabla 11**:



- ASA I: Paciente normal, sano.
- **ASA II:** Paciente con una enfermedad sistémica leve.
- **ASA III:** Paciente con una enfermedad sistémica grave.
- ASA IV: Paciente con una enfermedad sistémica grave cuya vida corre peligro.
- ASA V: Paciente moribundo que no se espera que viva sin la intervención.
- ASA VI: Paciente en muerte encefálica, cuyos órganos son donados.

**Tabla 11.**

ASA					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ASA 1	4	3.6	3.7	3.7
	<b>ASA 2</b>	45	40.5	<b>41.3</b>	45.0
	<b>ASA 3</b>	59	53.2	<b>54.1</b>	99.1
	ASA 4	1	.9	.9	100.0
	Total	109	98.2	100.0	
Perdidos	Sistema	2	1.8		
Total		111	100.0		

Con respecto al **tipo de fracturas de fémur** que sufrieron los pacientes, hubo un total de 47,8% tanto de fracturas subcapitales como de fracturas pertrocanteréas, quedando relegadas a un 4.4% en tercera posición, las fracturas de tipo diafisarias.

La **técnica quirúrgica** más utilizada fue la osteosíntesis femoral mediante “Dinamic Hip System” (DHS®), con un 60% del total de los casos. En segundo lugar, la técnica más usada fue la hemiartroplastia bi-articular, con un total del 40% de los casos.

El servicio de Traumatología de nuestro centro, consideró que la técnica de elección para la reparación quirúrgica de las fracturas femorales pertrocanteréas o subcapitales de tipo enclavadas, fuese la osteosíntesis femoral por DHS®, mientras que para el tratamiento de las fracturas subcapitales no enclavadas, se utilizó la hemiartroplastia bi-articular.

La mediana de **tiempo quirúrgico** se estableció en 111.6 minutos, con un rango entre los 75-170 minutos.

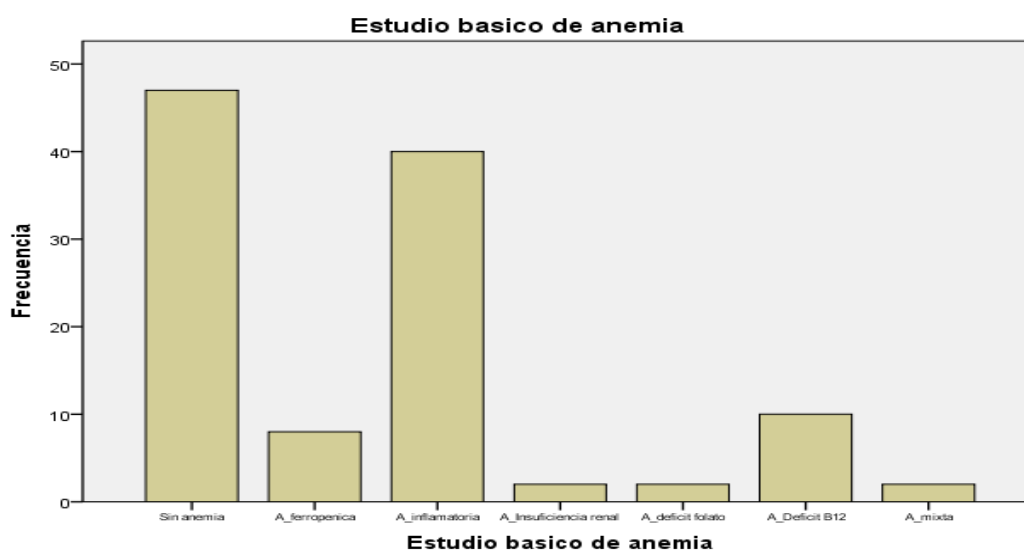
## 5.2 Estudio Básico de Anemia.

Gracias al **estudio básico de anemia (tablas 12 y 13)**, los pacientes se dividieron en anémicos (57,7%) y no anémicos (42,3%). Dentro del grupo de pacientes **anémicos**, la anemia más preponderante fue la anemia de tipo inflamatoria con un 36% de los casos, seguida de lejos por la anemia asociada a déficit nutricional, bien por déficit de vitamina B12 (9%) y/o de ácido fólico (1,8%), con un ligero menor porcentaje de la anemia ferropénica (7,2%). Tanto la anemia asociada a insuficiencia renal como la mixta, obtubieron unos porcentajes muy bajos, ambas con el 1,8% de los caos.

**Tabla 12.**

Estudio básico de anemia					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	<b>Sin anemia</b>	47	42.3	<b>42.3</b>	42.3
	A_ferropenica	8	7.2	7.2	49.5
	<b>A_inflamatoria</b>	40	36.0	<b>36.0</b>	85.6
	A_Insuficiencia renal	2	1.8	1.8	87.4
	A_deficit folato	2	1.8	1.8	89.2
	A_Deficit B12	10	9.0	9.0	98.2
	A_mixta	2	1.8	1.8	100.0
	Total	111	100.0	100.0	

**Figura 13.**



Para conocer mejor el estado en el cual los pacientes ingresaban en nuestro centro, efectuamos un estudio previo de la **distribución de las Hb al ingreso (tabla 14)**, donde destacó una **Hb media** de 120 g/L, con un 39,6% de los pacientes presentando una anemia con Hb <115 g/L, catalogada como importante.

En dicha distribución se puede observar una evolución natural hacia la agudización de la anemia durante las primeras 48h en el conjunto de pacientes, con una Hb media que se veía reducida a las 48h a 105,5 g/L, siendo este descenso de Hb **estadísticamente significativo ( $p<0.001$ )**, con una **diferencia media** de caída en las cifras de Hb en las primeras 48h de 14,5 g/L con un intervalo de confianza (IC) del 95% situado entre 10,9-17,9, en el contexto de una fractura de fémur (**tablas 15-19**).

**Tabla 14.**

<b>HB al ingreso Agrupada</b>					
g/L		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	< 100	11	9.9	9.9	9.9
	100- <b>115</b>	33	29.7	29.7	<b>39.6</b>
	116-120	8	7.2	7.2	46.8
	121-125	10	9.0	9.0	55.9
	126-130	17	15.3	15.3	71.2
	131-135	13	11.7	11.7	82.9
	> 135	19	17.1	17.1	100.0
	Total	111	100.0	100.0	

**Tabla 15.**

<b>Estadísticos de muestras relacionadas</b>					
		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	Hgb_día del ingreso	<b>120.05</b>	85	17.036	1.848
	Hgb_48h preoperatorio	<b>105.55</b>	85	18.213	1.975

**Tabla 16.**

Correlaciones de muestras relacionadas			
	N	Correlación	Sig.
Par 1 Hgb_día del ingreso y Hgb_48h preoperatorio	85	.578	<b>.000</b>

**Tabla 17.**

Prueba de muestras relacionadas			
	Diferencias relacionadas		
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1 Hgb_día del ingreso - Hgb_48h preoperatorio	<b>14.494</b>	16.232	1.761

**Tabla 18.**

Prueba de muestras relacionadas				
		Diferencias relacionadas		t
		95% Intervalo de confianza para la diferencia		
		Inferior	Superior	
Par 1	Hgb_día del ingreso - Hgb 48h preoperatorio	10.993	17.995	8.233

**Tabla 19.**

Prueba de muestras relacionadas		
	gl	Sig. (bilateral)
Par 1 Hgb_día del ingreso - Hgb_48h preoperatorio	84	.000

### 5.3 Transfusión de Sangre Alogénica.

La tasa global de transfusión en nuestra muestra fue del 68,5%, como refleja la **tabla 20**.

**Tabla 20.**

TSA					
Transfundidos		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	35	31.5	31.5	31.5
	Sí	76	68.5	<b>68.5</b>	100.0
	Total	111	100.0	100.0	

Separados los grupos en función de si los pacientes tomaron o no hierro endovenoso, la tasa de **TSA para el grupo Fe\_0** fue del 64,1%, mientras que para el **grupo Fe\_1** fue mayor, con un porcentaje del 71,8%, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,518$ ), reflejadas en las **tablas 21 y 22**.

Llama poderosamente la atención, el hecho de que los pacientes que recibieron tratamiento con hierro endovenoso mostrasen una tendencia a recibir un porcentaje de transfusiones más elevado que aquellos pacientes que no tomaron el hierro, como reflejan numerosos estudios.<sup>83,84</sup>

**Tabla 21.**

Tabla de contingencia TSA * Protocolo_F(no/si)					
			Protocolo_F(no/si)		Total
			No	Si	
TSA	No	Recuento	14	20	34
		% dentro de Protocolo_F(no/si)	35.9%	28.2%	30.9%
	Sí	Recuento	25	51	76
		% dentro de Protocolo_F(no/si)	<b>64.1%</b>	<b>71.8%</b>	69.1%
Total		Recuento	39	71	110
		% dentro de Protocolo_F(no/si)	100.0%	100.0%	100.0%

**Tabla 22.**

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.704 <sup>a</sup>	1	.401	.518	.265
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	.389	1	.533		
Razón de verosimilitudes	.696	1	.404		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	.698	1	.404		
N de casos válidos	110				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12.05.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Por otro lado, si tenemos en cuenta la tasa de **TSA entre los grupos de pacientes anémicos y no anémicos** al ingreso, el porcentaje mayor de transfusiones fue para el grupo de pacientes anémicos, con un 76,6%, respecto al 57,4% del grupo de pacientes no anémicos, siendo esta diferencia **estadísticamente significativa (p=0,040)**, resultados reflejados en las **tablas 23 y 24**.

**Tabla 23.**

Tabla de contingencia TSA * ANEMIA					
			ANEMIA		Total
			No	Sí	
TSA	No	Recuento	20	15	35
		% dentro de ANEMIA	42.6%	23.4%	31.5%
	Sí	Recuento	27	49	76
		% dentro de ANEMIA	57.4%	76.6%	68.5%
Total		Recuento	47	64	111
		% dentro de ANEMIA	100.0%	100.0%	100.0%

**Tabla 24.**

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.587 <sup>a</sup>	1	.032	.040	.027
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3.744	1	.053		
Razón de verosimilitudes	4.563	1	.033		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	4.545	1	.033		
N de casos válidos	111				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 14.82.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Sabiendo que existe una tendencia a transfundir más frecuentemente a los pacientes que tomaron hierro, respecto a los que no tomaron hierro, y teniendo en cuenta que los pacientes anémicos de inicio se transfunden más que los que no lo eran, queda la duda de cuál es la tasa de TSA de los pacientes tanto anémicos, como no anémicos, teniendo en cuenta si tomaron o no hierro endovenoso.

Para ello se realizó una comparación cruzada entre la tasa de TSA del grupo de los pacientes no anémicos, en función de si tomaron o no hierro, y el grupo de los pacientes anémicos, también en función de si tomaron o no hierro endovenoso, observándose que los resultados difieren entre aquellos pacientes que no eran anémicos de inicio y aquellos que sí lo eran.

Dentro del grupo de pacientes **no anémicos**, aquellos que no tomaron hierro (**Fe\_0**), tenían un porcentaje mayor de tasa de TSA, con un 71,4%, comparado con el 48% de aquellos que si tomaron hierro (**Fe\_1**), invirtiendo claramente la tendencia respecto a la población global de la muestra, mostrando una clara tendencia de mayor tasa de TSA en los pacientes no anémicos que no tomaron hierro, respecto a los que si lo tomaron, aunque esta diferencia no sea estadísticamente significativa ( $p=0,140$ ).

Por el contrario, aquellos paciente **anémicos**, que no tomaron hierro (**Fe\_0**), mostraron un porcentaje de TSA del 55,6%, un cifra muy inferior respecto al 84,8% que presentaron aquellos pacientes anémicos que sí tomaron hierro (**Fe\_1**), siendo esta diferencia **estadísticamente significativa** ( $p=0,021$ ).

Ambos resultados quedan registrados en las **tablas 25, 26 y 27**.

**Tabla 25.**

Tabla de contingencia TSA * Protocolo F(no/si)						
ANEMIA				Protocolo F(no/si)		Total
				No	Si	
No	TSA	No	Recuento	6	13	19
			% dentro de	28.6%	52.0%	41.3%
			Protocolo F(no/si)			
	Sí		Recuento	15	12	27
			% dentro de	71.4%	48.0%	58.7%
			Protocolo F(no/si)			
	Total		Recuento	21	25	46
			% dentro de	100.0%	100.0%	100.0%
			Protocolo F(no/si)			
Sí	TSA	No	Recuento	8	7	15
			% dentro de	44.4%	15.2%	23.4%
			Protocolo F(no/si)			
	Sí		Recuento	10	39	49
			% dentro de	55.6%	84.8%	76.6%
			Protocolo F(no/si)			
	Total		Recuento	18	46	64
			% dentro de	100.0%	100.0%	100.0%
			Protocolo F(no/si)			

**Tabla 26.**

Pruebas de chi-cuadrado				
ANEMIA		Valor	gl	Sig. Asintótica (bilateral)
No	Chi-cuadrado de Pearson	2.584 <sup>a</sup>	1	.108
	Corrección por continuidad <sup>b</sup>	1.708	1	.191
	Razón de verosimilitudes	2.626	1	.105
	Estadístico exacto de Fisher			
	Asociación lineal por lineal	2.528	1	.112
	N de casos válidos	46		
Sí	Chi-cuadrado de Pearson	6.159 <sup>c</sup>	1	.013
	Corrección por continuidad <sup>b</sup>	4.638	1	.031
	Razón de verosimilitudes	5.732	1	.017
	Estadístico exacto de Fisher			
	Asociación lineal por lineal	6.063	1	.014
	N de casos válidos			



Pruebas de chi-cuadrado				
ANEMIA		Valor	gl	Sig. Asintótica (bilateral)
No	Chi-cuadrado de Pearson	2.584 <sup>a</sup>	1	.108
	Corrección por continuidad <sup>b</sup>	1.708	1	.191
	Razón de verosimilitudes	2.626	1	.105
	Estadístico exacto de Fisher			
	Asociación lineal por lineal	2.528	1	.112
	N de casos válidos	46		
Sí	Chi-cuadrado de Pearson	6.159 <sup>c</sup>	1	.013
	Corrección por continuidad <sup>b</sup>	4.638	1	.031
	Razón de verosimilitudes	5.732	1	.017
	Estadístico exacto de Fisher			
	Asociación lineal por lineal	6.063	1	.014
	N de casos válidos	64		

**Tabla 27.**

Pruebas de chi-cuadrado		
ANEMIA		Sig. Exacta (bilateral)
No	Chi-cuadrado de Pearson	.140
	Corrección por continuidad <sup>b</sup>	
	Razón de verosimilitudes	
	Estadístico exacto de Fisher	
	Asociación lineal por lineal	
	N de casos válidos	
Sí	Chi-cuadrado de Pearson	.021
	Corrección por continuidad <sup>b</sup>	
	Razón de verosimilitudes	
	Estadístico exacto de Fisher	
	Asociación lineal por lineal	
	N de casos válidos	

a. b. c.

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8.67.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.22.

#### 5.4 Número total de concentrados de hematíes administrados.

Cuando pasamos a valorar el **número total de concentrados de hematíes** (total\_CH) administrados a nuestros pacientes (**tabla 28**), observamos que a los pacientes que no tomaron hierro (Fe\_0), se les administró una media de 1,90 CH, por los 2,77 de aquellos pacientes que sí recibieron hierro (Fe\_1), con una diferencia media de 0,87 CH ( $p=0,068$ ), IC al 95% de 1,8 a 0,07 CH (**tablas 29 y 30**).

**Tabla 28.**

Estadísticos de grupo				
Protocolo_F(no/si)	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
TOTAL_CH No	39	<b>1.8974</b>	1.94388	.31127
Si	71	<b>2.7746</b>	3.02937	.35952

**Tabla 29.**

Prueba de muestras independientes					
		Prueba T para la igualdad de medias			
		t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
TOTAL_CH	Se han asumido varianzas iguales	1.631	108	.106	.87721
	No se han asumido varianzas iguales	1.845	105.292	<b>.068</b>	<b>.87721</b>

**Tabla 30.**

Prueba de muestras independientes				
		Prueba T para la igualdad de medias		
		Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
TOTAL_CH	Se han asumido varianzas iguales	.53769	1.94300	.18858
	No se han asumido varianzas iguales	.47555	<b>1.82010</b>	<b>.06568</b>

Llamando una vez más nuestra atención, el hecho de que exista una tendencia a transfundir un mayor número de CH en aquellos pacientes del grupo Fe\_1, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p=0,068$ ), como muestran las **tablas 29 y 31**.

**Tabla 31.**

Prueba de muestras independientes		
	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
	F	Sig.
TOTAL_CH Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	3.118	<b>.080</b>

Si subdividimos a nuestros pacientes entre aquellos que eran anémicos y los que no lo eran al ingreso, diferenciando posteriormente entre aquellos que recibieron hierro endovenoso y los que no, observamos que dentro del grupo de pacientes **no anémicos**, los que sí tomaron hierro, se transfundieron una media total de CH de 1,36, muy inferior respecto de aquellos pacientes no anémicos que no tomaron hierro, a los cuales se les administró una media de 2,1 (**tabla 32**), con una diferencia media de 0,78 CH y un IC del 95% de 0,4 a 1,9 CH (**tablas 33 y 34**).

**Tabla 32.**

Estadísticos de grupo							
ANEMIA			Protocolo_F(no/si)	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
No	TOTAL_CH	No		21	2.1429	2.10442	.45922
		Si		25	1.3600	1.84572	.36914
Sí	TOTAL_CH	No		18	1.6111	1.75361	.41333
		Si		46	3.5435	3.27758	.48325

**Tabla 33.**

Prueba de muestras independientes			Prueba T para la igualdad de medias	
ANEMIA			Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
No	TOTAL_CH	Se han asumido varianzas iguales	.78286	.58240
		No se han asumido varianzas iguales	<b>.78286</b>	.58920
Si	TOTAL_CH	Se han asumido varianzas iguales	1.93237	.81721
		No se han asumido varianzas iguales	<b>1.93237</b>	.63591

**Tabla 34.**

Prueba de muestras independientes			Prueba T para la igualdad de medias	
ANEMIA			95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
No	TOTAL_CH	Se han asumido varianzas iguales	.39089	1.95660
		No se han asumido varianzas iguales	<b>.40776</b>	<b>1.97347</b>
Si	TOTAL_CH	Se han asumido varianzas iguales	3.56596	.29878
		No se han asumido varianzas iguales	<b>3.20632</b>	<b>.65841</b>

Aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas ( $p=0,191$ ) como muestran las **tablas 35 y 36**, sí existe una tendencia a administrar un menor número de concentrados de hemáties en el grupo de pacientes no anémicos que sí tomaron hierro, respecto de aquellos que no lo tomaron.

**Tabla 35.**

Prueba de muestras independientes			Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
ANEMIA			F	Sig.
No	TOTAL_CH	Se han asumido varianzas iguales	.002	.966
		No se han asumido varianzas iguales		
Si	TOTAL_CH	Se han asumido varianzas iguales	1.587	.213
		No se han asumido varianzas iguales		

**Tabla 36.**

Prueba de muestras independientes			Prueba T para la igualdad de medias		
ANEMIA			t	gl	Sig. (bilateral)
No	TOTAL_CH	Se han asumido varianzas iguales	1.344	44	.186
		No se han asumido varianzas iguales	1.329	40.207	<b>.191</b>
Si	TOTAL_CH	Se han asumido varianzas iguales	2.365	62	.021
		No se han asumido varianzas iguales	3.039	55.831	<b>.004</b>

Por el contrario, dentro del grupo de pacientes **anémicos**, los que sí tomaron hierro recibieron una media de 3,54 CH totales, comparados con los 1,61 de los que no tomaron hierro (**tabla 32**), con una diferencia media de 1,9 CH, con un IC del 95% entre 3,2 y 0,6 CH (**tablas 33 y 34**).

Estas diferencias resultaron ser **estadísticamente significativas (p=0,004)**, mostrando que el uso de hierro endovenoso se asocia, no sólo a una mayor tasa de TSA, sino también a una mayor transfusión total de concentrados de hematíes (**tablas 35 y 36**).

## 5.5 Estancia Media Intrahospitalaria.

La EMH en los pacientes que recibieron tratamiento con hierro (**Fe\_1**) fue de 51,59 días, frente a los 34,58 días de aquellos pacientes que no recibieron dicho tratamiento (**Fe\_0**) como refleja la **tabla 37**. Con una diferencia media de 17 días ( $p=0.343$ ), con un IC del 95% entre 52,4 y 18,4 días (**tablas 38 y 39**), siempre sin asumir varianzas iguales.

**Tabla 37.**

Estadísticos de grupo				
Protocolo_F(no/si)	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
EMH No	39	<b>34.5897</b>	81.62904	13.07111
Si	71	<b>51.5915</b>	102.43835	12.15720

**Tabla 38.**

Prueba de muestras independientes					
		Prueba T para la igualdad de medias			
		t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
EMH	Se han asumido varianzas iguales	.892	108	.374	17.00181
	No se han asumido varianzas iguales	.952	93.996	.343	<b>17.00181</b>

**Tabla 39.**

Prueba de muestras independientes				
		Prueba T para la igualdad de medias		
		Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
EMH	Se han asumido varianzas iguales	19.06112	54.78425	20.78064
	No se han asumido varianzas iguales	17.85081	<b>52.44502</b>	<b>-18.44141</b>

Aunque no existen diferencias estadísticamente significativas en la EMH ( $p=0.343$ ) como refleja la **tabla 38**, si se observa una tendencia a presentar una mayor EMH en aquellos pacientes sometidos a tratamiento con hierro endovenoso.

En cambio, cuando valoramos la EMH en nuestros pacientes, si los dividimos en función de si eran o no anémicos, observamos que la tendencia se vuelve a invertir dentro del grupo de pacientes **no anémicos**.

Los pacientes no anémicos que no tomaron hierro (**Fe\_0**), presentaron una EMH de 30,6 días con una desviación estándar de 74,4 días, por los 52,2 días de EMH en los pacientes no anémicos que sí tomaron hierro (**Fe\_1**), con una desviación estándar de 108,9 días (**tabla 40**).

**Tabla 40.**

Estadísticos de grupo						
ANEMIA		Protocolo_F(no/si)	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
No	EMH	No	21	<b>52.2381</b>	108.99124	23.78384
		Si	25	<b>30.6800</b>	74.43830	14.88766
Sí	EMH	No	18	14.0000	9.24185	2.17832
		Si	46	62.9565	113.98771	16.80657

Las diferencias medias entre este grupo son de 21,5 días con un IC del 95% entre 35,4 y 78,5 (**tablas 41 y 42**), siendo esta vez los pacientes que no tomaron hierro (**Fe\_0**) los que presentan una tendencia mayor en la media de días de estancia, superior respecto a aquellos que sí tomaron hierro (**Fe\_1**), no siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p=0,448$ ), como refleja la **tabla 43**.

**Tabla 41.**

Prueba de muestras independientes						
ANEMIA			Prueba T para la igualdad de medias			
			t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
No	EMH	Se han asumido varianzas iguales	.794	44	.432	21.55810
		No se han asumido varianzas iguales	.768	34.349	.448	<b>21.55810</b>
Sí	EMH	Se han asumido varianzas iguales	1.811	62	.075	48.95652
		No se han asumido varianzas iguales	2.889	46.490	.006	<b>48.95652</b>

**Tabla 42.**

Prueba de muestras independientes					
ANEMIA			Prueba T para la igualdad de medias		
			Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
				Inferior	Superior
No	EMH	Se han asumido varianzas iguales	27.16480	33.18895	76.30514
		No se han asumido varianzas iguales	28.05911	<b>35.44354</b>	<b>78.55973</b>
Sí	EMH	Se han asumido varianzas iguales	27.03223	102.99318	5.08013
		No se han asumido varianzas iguales	16.94715	<b>83.05967</b>	<b>14.85337</b>

**Tabla 43.**

Prueba de muestras independientes				
ANEMIA			Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
			F	Sig.
No	EMH	Se han asumido varianzas iguales	2.139	<b>.151</b>
		No se han asumido varianzas iguales		
Sí	EMH	Se han asumido varianzas iguales	10.139	<b>.002</b>
		No se han asumido varianzas iguales		

Por el contrario, dentro de los pacientes **anémicos**, se mantiene la tendencia global de mayor EMH en el grupo de pacientes que si tomaron hierro (**Fe\_1**), respecto a los que no tomaron hierro (**Fe\_0**), con una media de días de 62,9 con una desviación estándar de 113,9 días del grupo (**Fe\_1**), frente a los 14 días de media con una desviación estándar de 9,2 días, de los que no tomaron hierro (**Fe\_0**), como refleja la **tabla 41**.



Las diferencias medias entre los pacientes anémicos resultaron ser de 48,9 días, con un IC del 95% comprendido entre 83 y 14,8 días (**tablas 42 y 43**), siendo estos resultados sí, **estadísticamente significativos ( $p=0,006$ )**, como observamos en la **tabla 42**.

## 6. DISCUSIÓN

Una fractura de cadera puede, por sí misma, anemizar a un paciente. No sólo por la importante pérdida de sangre que produce, sino también por la alteración en la eritropoyesis que supone.

Sabiendo que la mayoría de nuestros pacientes (hasta un 57,7%), ya eran anémicos al ingreso, junto a una limitada capacidad de los mecanismos de respuesta a la anemia por parte de los pacientes ancianos, nos damos cuenta de la importancia que la anemia preoperatoria supone para estos.

Debemos ser conscientes que la anemia no es un hallazgo normal en el anciano, siendo necesaria su detección mediante una correcta evaluación en la fase preoperatoria. Gracias a una correcta evaluación obtendremos una causa identificable de anemia, que nos permitirá diferenciar sus tipos y corregirlas, siempre que sea posible, antes de la intervención quirúrgica.

La pérdida de sangre, durante y después de la cirugía, también puede ser causa de anemia. Pero a diferencia de lo que podríamos suponer inicialmente, no se caracteriza por ser una anemia de tipo ferrópenica, que habitualmente se asocia a sangrado, sino se trata más bien de una anemia que comparte características con las anemias de tipo inflamatorio,<sup>85,86</sup> por contra más típicamente asociada a pacientes con procesos inflamatorios o neoplásicos.<sup>87-89</sup>

Este tipo de anemia se caracteriza por un descenso en el hierro plasmático, así como en los niveles de transferrina, a pesar de tener adecuados depósitos de hierro, con una importante disminución de la eritropoyesis.<sup>87-89</sup>

A pesar de que el mecanismo por el cual se produce este tipo de anemia es desconocido, hay diversos estudios que la asocian a una posible fase aguda inflamatoria que se desencadenaría posteriormente a la cirugía.<sup>90-94</sup>

Por todo ello, no es de extrañar, que dentro de los pacientes anémicos de nuestro estudio, destaque por encima del resto de anemias, la anemia de tipo inflamatoria, siendo la más frecuente, con una tasa global del 36% de los pacientes.

A la hora de desarrollar una estrategia transfusional preoperatoria conjunta, nos basaremos no sólo en la correcta preparación preoperatoria, sino también en un correcto uso de fármacos y/o técnicas que nos permitan minimizar o recuperar las pérdidas sanguíneas perioperatorias, junto con el uso de forma racional de la posibilidad de transfundir a nuestros pacientes. En cambio, ni el método anestésico, ni la duración de la cirugía, son factores que se hayan visto asociados a cambios en el metabolismo férrico,<sup>95</sup> por lo que optar por una técnica u otra no implicaría mayor riesgo de anemización.

Por lo tanto, se debe intentar instaurar un tratamiento postoperatorio que permita compensar la anemia secundaria a la cirugía, orientado a conseguir en estos pacientes el nivel de hemoglobina óptimo para mantener o mejorar su calidad de vida previa a la cirugía.

En lo referente al uso de hierro perioperatorio, ha quedado ampliamente demostrado que la administración oral de suplementos de hierro, es de dudosa eficacia en el postoperatorio inmediato y a corto plazo. Esto es debido principalmente a que la absorción intestinal de hierro suele estar disminuida, sobre todo si el paciente presenta unos depósitos tisulares de hierro normal, junto al proceso inflamatorio que acompaña al procedimiento. Por ello, debemos valorar la administración de hierro endovenoso, iniciando su administración en el postoperatorio inmediato, momento en que el paciente se encuentra monitorizado y bajo vigilancia continua. Dicha administración, permitiría compensar las pérdidas debidas al sangrado quirúrgico.<sup>96-99</sup>

Pero existen múltiples estudios que plantean una hipótesis diferente basada, en que durante la primera semana postquirúrgica, se produce un fracaso de la médula ósea en su intento de aumentar la eritropoyesis como respuesta a la anemia. Esto estaría demostrado por los cambios mínimos que acontecen en los niveles de receptores de transferrina o en el recuento reticulocitario, lo que podría explicar por que durante la primera semana postquirúrgica, el uso de hierro endovenoso sería inefectivo en el tratamiento de este tipo de anemia.<sup>90-94</sup>

De hecho, el uso de hierro endovenoso preoperatoriamente, para incrementar los niveles de hemoglobina y reducir de esta forma la transfusión de sangre alogénica, sólo se recomienda en pacientes sometidos a cirugía ortopédica con un grado de evidencia de bajo a moderado, sugiriéndose poderosamente la necesidad de realizar un mayor número de estudios prospectivos para acabar de sentar las bases del uso de hierro endovenoso en este tipo de pacientes.<sup>100</sup>

En nuestro estudio, el hierro endovenoso sólo demostró ser efectivo dentro de los pacientes no anémicos, reduciendo la incidencia de TSA, el número de CH transfundidos y la estancia media hospitalaria, mostrando también una tendencia a disminuir la anemizaci3n en las primeras 48 horas.

Por el contrario, dentro de los pacientes anémicos, no demostró ser efectivo, presentando una mayor incidencia de TSA y de estancia media hospitalaria, con una mayor tendencia a mostrar anemizaci3n en las primeras 48 horas y un mayor número total de CH transfundidos.

Pero faltan estudios que comparen la eficacia del mismo, dividiendo a los pacientes en un grupo de anémicos y otro de no anémicos.

Además del hierro endovenoso, contamos con la TSA para evitar las complicaciones derivadas de la anemia perioperatoria. Ésta, se considera el método más habitual para restaurar las cifras normales de Hb en pacientes con fracturas de fémur.<sup>101-105</sup> Siendo la mejor transfusi3n, aquella que se realiza de forma individualizada, tras valorar las causas que motivan la decisi3n, los objetivos a conseguir y todas las posibles alternativas, transfundiendo la menor cantidad necesaria de hemoderivados y monitorizando su eficacia.

La tasa global de transfusi3n en nuestra muestra fue del 68,5%, estando las cifras habituales para pacientes postoperados de cirugía de cadera entre el 30-70%,<sup>106,107</sup>

siendo los niveles bajos de Hb preoperatorios uno de los mayores factores predictivos de transfusión.<sup>108,109</sup>

Desafortunadamente, no tenemos la posibilidad de comparar la tasa de TSA, ni el número total de CH administrados entre los pacientes según los diferentes tipos de anemia, por falta de tamaño muestral, aunque tanto la TSA como el número total de CH fueron mayores en los pacientes anémicos que recibieron hierro, respecto de aquellos no anémicos que también recibieron hierro endovenoso.

## 7. CONCLUSIONES

1. A las 48 horas de una fractura de cadera, los pacientes no anémicos presentan un descenso significativo de la Hb, convirtiéndose en pacientes anémicos, mientras que los pacientes anémicos, se anemizaron más aún.
2. Dentro de la población **no anémica**, la utilización de hierro endovenoso desde el mismo día del ingreso, muestra una tendencia a disminuir la anemización en las primeras 48h, junto con una menor incidencia de TSA, un menor número de CH transfundidos y una menor estancia media hospitalaria.
3. Los pacientes **anémicos** que si tomaron hierro, presentaron una incidencia mayor de TSA y de estancia media hospitalaria. Además, dentro de este grupo existe una tendencia a mostrar una anemización en las primeras 48h y un mayor número total de CH transfundidos aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.
4. Mayores estudios son necesarios para conocer la influencia del uso de hierro endovenoso dentro de los pacientes anémicos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Demography Report 2010: Latest figures on the demographic challenges in the EU. STAT/11/50. Third European Demography Report. Eurostat, the Statistical Office of the European Union. Commission staff working document, 1 de Abril de 2011. Bruselas. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/population/introduction>.
2. Price EA, Schrier SL. Anemia in the elderly: introduction. *Semin Hematol* 2008; 45:207.
3. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 46:159.
4. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968; 405:5.
5. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107:1747.
6. Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol* 2008; 45:210.
7. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, et al. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood* 2006; 107:3841.
8. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104:2263.
9. Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 Suppl 7A:3S.
10. Artz AS, Fergusson D, Drinka PJ, et al. Mechanisms of unexplained anemia in the nursing home. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:423.
11. Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol* 2008; 45:210.
12. Older Americans update 2008: Key indicators of well-being. Federal Interagency Forum on Aging-related Statistics, US Government Printing Office, Washington, DC 2008.
13. Singh PM, Anita P, Vedpal D. Prevalence of anemia in an elderly rural population of northern India. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:355.
14. Schultz BM, Freedman ML. Iron deficiency in the elderly. *Baillieres Clin Haematol* 1987; 1:291.
15. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89:1052.
16. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003; 101:3359.
17. Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982; 19:6.
18. Cook JD, Skikne BS, Lynch SR, Reusser ME. Estimates of iron sufficiency in the US population. *Blood* 1986; 68:726.
19. Han AP, Yu C, Lu L, et al. Heme-regulated eIF2alpha kinase (HRI) is required for translational regulation and survival of erythroid precursors in iron deficiency. *EMBO J* 2001; 20:6909.
20. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277:973.
21. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104:2263.
22. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 46:159.

23. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med* 1989; 226:349.
24. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001; 111:439.
25. Hallberg L, Rossander-Hulten L, Burne M. Nutritional anemias. In: Nestle Workshop Series, vol 30, Fomon SJ, Zlotkin S (Eds), Vevey/Raven Press, New York 1992. p.170.
26. Kalantar-Zadeh K, Höffken B, Wunsch H, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:292.
27. Carmel R. Nutritional anemias and the elderly. *Semin Hematol* 2008; 45:225.
28. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 1974; 290:1213.
29. Casale G, Bonora C, Migliavacca A, et al. Serum ferritin and ageing. *Age Ageing* 1981; 10:119.
30. Joosten E, Hiele M, Ghos Y, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in a hospitalized geriatric population. *Am J Med* 1991; 90:653.
31. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011.
32. Ferrucci L, Balducci L. Anemia of aging: the role of chronic inflammation and cancer. *Semin Hematol* 2008; 45:242.
33. Rimon E, Levy S, Sapir A, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med* 2002; 162:445.
34. Pfeiffer CM, Cook JD, Mei Z, et al. Evaluation of an automated soluble transferrin receptor (sTfR) assay on the Roche Hitachi analyzer and its comparison to two ELISA assays. *Clin Chim Acta* 2007; 382:112.
35. den Elzen WP, Willems JM, Westendorp RG, et al. Effect of anemia and comorbidity on functional status and mortality in old age: results from the Leiden 85-plus Study. *CMAJ* 2009; 181:151.
36. Chaves PH, Semba RD, Leng SX, et al. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60:729.
37. Chaves PH, Xue QL, Guralnik JM, et al. What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1811.
38. Chaves PH. Functional outcomes of anemia in older adults. *Semin Hematol* 2008; 45:255.
39. Artz AS. Anemia and the frail elderly. *Semin Hematol* 2008; 45:261.
40. Fried LP, Guralnik JM. Disability in older adults: evidence regarding significance, etiology, and risk. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:92.
41. Thein M, Ershler WB, Artz AS, et al. Diminished quality of life and physical function in community-dwelling elderly with anemia. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:107.
42. Semba RD, Ricks MO, Ferrucci L, et al. Types of anemia and mortality among older disabled women living in the community: the Women's Health and Aging Study I. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19:259.
43. Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA* 1999; 281:1714.

44. Chaves PH, Xue QL, Guralnik JM, et al. What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1811.
45. INE. Encuesta sobre discapacidades, deficiencias y estado de salud 1999. Madrid: INE 2000.
46. Abellán A, Puga M<sup>a</sup>D. Estudio monográfico: La discapacidad en la población española. En: Observatorio de personas mayores editor: Las personas mayores en España. Informe 2004. Tomo I.
47. Topinková E. Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab* 2008;52 (Suppl 1):6-11.
48. Jagger C, Gillies C, Moscone F, Cambois E, Van Oyen H, Nusselder W, et al. Inequalities in healthy life years in the 25 countries of the European Union in 2005: a cross-national meta-regression analysis. *Lancet* 2008. 18 Novembrer. Doi:10.1016/S0140-6736(08)61345-8
49. Demography Report 2008: Meeting Social Needs in an Ageing Society. Commission Staff Working Document. Second European Demography Forum. Commission of the European Communities. 24-25 novembrer.
50. Hees PS, Fleg JL, Mirza ZA, Ahmed S, Siu CO, Shapiro EP. Effects of normal aging on left ventricular lusitropic, inotropic, and cronotropic responses to dobutamine. *J Am Coll cardiol* 2006;47:1440-7.
51. Cabrales P, Tsai AG. Plasma viscosity regulates systemic and microvascular perfusion during acute extreme anemic conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H2445-H2452.
52. Pham JC, Catlett CL, Berenholtz SM, Haut ER- Change in use of allogeneic red blood cell transfusions among surgical patients. *J Am Coll Surg* 2008;207:352-9.
53. Conlon NP, Bale EP, Herbison GP, McCarroll M. Postoperative anemia and quality of life alter primary hip arthroplasty in patients over 65 years old. *Anesth Analg* 2008;106:1056-61.
54. Godard M, Verny M, Boddaert J. Transfusion in elderly patients. *Transfus Clin Biol* 2008;15:212-3.
55. Hébert PC, Fergusson D, Blajchman MA, Wells GA, Kmetz A, Coyle D, et al. Clinical outcome following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA* 2003;289:1941-9.
56. Klein HG. Transfusion-associated graft-versus-host disease: less fresh blood and more gray (Gy) for an aging population. *Transfusion* 2006;46:878-80.
57. Weinberg JA, McGwin G, Griffin RL, Huynh VQ, Cherry SA, Marques MB, et al. Age of transfused blood: an independent predictor of survival despite universal leukoreduction. *J Trauma* 2008;65:279-84
58. Atzil S, Arad M, Glasner A, Abiri N, Abraham R, Greenfeld K et al. Blood transfusion promotes cancer progresión: A critical role for aged erythrocytes. *Anesthesiology* 2008;109:989-97
59. Hébert PC, Tinmouth A, Howard L, Corwin L. Controversies in RBC transfusion in the critically ill. *Chest* 2007;131:1583-90.
60. Vicent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Are blood transfusions associated with greater mortality rates?. *Anesthesiology* 2008;108:31-9.
61. Hébert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases?. *Crit Care Med* 2001;29:227-34.
62. Carson JL, Terrin ML, Magaziner J, Chaitman BR, Apple FS, Heck DA, et al. Transfusion Trigger Trial for Functional Outcomes in Cardiovascular Patients



- Undergoing Surgical Hip Fracture Repair (FOCUS). *Transfusion* 2006;46:2192-2206.
63. Boisson C, Cuvillon P, Macheboeuf M, Ripart J. Blood requirements and transfusion practice evolution in surgery. *Transfus Clin Biol* 2008;15:254-8.
  64. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. *Anest Analg* 2005;101:1858-61.
  65. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res* 2002;102:237-44.
  66. Kumar A, Carson JL. Perioperative anemia in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2008;24:641-8.
  67. Auerbach M, Goodnough LT, Picard D, Maniatis A. The role Of. Intravenous iron in anemia management and transfusion avoidance. *Transfusion* 2008;48:988-1000.
  68. Critchley J, Dundar Y. Adverse events associated with intravenous iron infusion (low-molecular-weight iron dextran and iron sucrose): a systematic review. *Transfus Altern Transfus Med* 2007;9:8-36.
  69. Beris P, Muñoz M, García-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role Of. Intravenous iron. *Br J Anaesth* 2008;100:599-604.
  70. Agarwal N, Prchal JT. Erythropoietic agents and the elderly. *Semin Hematol* 2008;45:267-75.
  71. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of Cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299:914-24.
  72. Smith RE, Aapro MS, Ludwig H, Pinter T, Samakal M, Ciuleanu TE, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: Results Of. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26:1040-50.
  73. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M et al, CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
  74. Solar P, Feldman L, Jeong J-Y, Busingye JR, Sytkowski AJ. Erythropoietin treatment of human ovarian cancer cells results in enhanced signaling and a paclitaxel-resistant phenotype. *Int J of Cancer* 2008;122 (2):281-8.
  75. FDA Public Health Advisory. Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA's). Center for Drug Evaluation and Research. US Food and Drug Administration. Accesible en <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/RHE2007.htm>
  76. EMEA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency. London, 23 October 2008. Accesible en <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33396308en.pdf>
  77. Progresión tumoral, reducción de la supervivencia y riesgos cardiovasculares asociados a las epoetinas: nuevas recomendaciones de uso. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. 26 de junio de 2008. Accesible en <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/epoetina-junio08.htm>

78. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006;105:198-208.
79. Practice guidelines for blood transfusion. Second edition. American Red Cross 2007(<http://www.aabb.org>)
80. MadjdpourC, Spahn DR. Allogeneic red blood cell transfusions: efficacy, risks, alternatives and indications. *Br J Anaesth* 2005;95:33-42.
81. Llau pitarch JV, Basora Macaya M, Gómez Luque A, Moral García V. Tratado de Medicina transfusional perioperatoria. 2010, ISBN: 9788480866378.
82. ASA Relative Value Guide 2002, American Society of Anesthesiologists, page xii, Code 99140.
83. Garcia-Erce JA, Cuenca J, Munoz M. Role of Intravenous Iron in Elective and Non-elective Orthopedic Surgery. *Semin Hematol*. 2006 Oct;43(4 Suppl 6):S32-5.
84. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez AA, Solano VM, Molina J, Munoz 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 Jun;125(5):342-7. Epub 2005 Mar 24.
85. Biesma DH, Van de Wiel A, Beguin Y, Kraayenhagen R, Marx JJM. Post-operative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism . *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 383–9.
86. Zauber NP, Zauber AG, Gordon FJ, Tillis AC, Leeds HC, Berman E et al. Iron supplementation after femoral head replacement for patients with normal iron stores. *JAMA* 1992; 267: 525–73.
87. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966; 3: 351–75.
88. Lee GR. The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 1983; 20: 61–80.
89. Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anaemia of chronic disease . *Blood* 1992; 80: 1639–47.
90. McMahon AJ, O'Dwyer PJ, Cruikshank AM, McMillan DC, O'Reilly DStJ, Lowe GDO et al. Comparison of metabolic responses to laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy. *Br J Surg* 1993; 80: 1255–8.
91. Stahl WM. Acute phase protein response to tissue injury. *Crit Care Med* 1987; 15: 545–50.
92. Chernow B, Alexander HR, Smallbridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D et al. Hormonal responses to graded surgical stress . *Arch Intern Med* 1987; 147: 1273–8.
93. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 757–60.
94. Cruikshank AM, Fraser WD, Burns HJG, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990; 79: 161–5.
95. Böhrer H, Quintel M, Fischer MV. Clinical evaluation of electrostimulation anaesthesia for hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 529–34.
96. Mundy GM, Birtwistle SJ, 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.
97. Sutton PM, Cresswell T, 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.

98. Weatherall M, Maling TJ. Oral iron therapy for anaemia after orthopaedic surgery: randomized clinical trial. *ANZ J Surg* 2004; 74: 1049–51.
99. Zauber NP, Zauber AG, Gordon FJ, et al. Iron supplementation after femoral head replacement for patients with normal iron stores. *JAMA* 1992; 267: 525–7.
100. P. Berisl, M. Muñoz, J. A. García-Erce, D. Thomas, A. Maniatis and P. Van der Linden. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *British Journal of Anaesthesia* 100 (5): 599–604 (2008).
101. Carson JL, Terrin ML, Barton FB, Aaron R, Greenburg AG, Heck DA, et al. A pilot randomized trial comparing symptomatic vs. hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 1998;38:522-9.
102. Carson JL, Poses RM, Spence RK, Bonavita G. Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet* 1988;1:727-9.
103. Larocque B, Brien WF, Gilbert, K. The utility and prediction of allogeneic blood transfusion use in orthopedic surgery. *Transfus Med Rev* 1999;13:124-31.
104. Levi N. Blood transfusion requirements in intracapsular femoral neck fractures. *Injury* 1996;27: 709-11.
105. McBride DJ, Stotter IG. Blood transfusion requirements in elderly patients with surgically treated fractures of the femoral neck. *J R Coll Surg Edimb* 1988;33:311-3.
106. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: Blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 43:459-469, 2003.
107. 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* 39:694-700, 1999.
108. García-Erce JA, Cuenca J, Solano VM. Factores predictivos de la necesidad de transfusión en la fractura subcapital de cadera en pacientes mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 120:161-166, 2003.
109. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Modrego JF. Seguridad y eficacia del hierro intravenoso en la anemia aguda por fractura trocantérea de cadera en el anciano. *Med Clin (Barc)* 123:281-285, 2004.