

# FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado de Cirugía de Especialidades  
Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia



"ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD DE UN PROTOCOLO PARA  
MEJORAR LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL EN CIRUGÍA  
ORTOPÉDICA MAYOR ELECTIVA. PAPEL DEL HIERRO  
SACAROSA INTRAVENOSO Y LA EPOETINA ALFA EN LA  
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA PERIOPERATORIA  
EN LA ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DE RODILLA."

Memoria presentada por

**Rafael Cardona Malfey**

Médico Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

**Director de Tesis:** Prof. D. Antonio Herrera Rodríguez

**Co-Directores de Tesis:**

Dr. D. Jorge Cuenca Espierrez

Dr. D José Antonio García Erce

Zaragoza, 2008

A mi Padre. Con él empezó todo.

## **Agradecimientos.**

Al Profesor Antonio Herrera. Por su vocación docente, por estimular de forma constante la investigación y el espíritu de mejora.

Al Doctor Jorge Cuenca, por la confianza depositada en mí, por su intenso trabajo, por su disponibilidad permanente y por su entusiasmo.

Al Doctor José Antonio García Erce. Por aportar un punto de vista diferente y necesario, por ser un consejero certero y por querer ir siempre más alla.

Al Doctor Manuel Gómez Barrera por hacer sencillo lo complejo en el complicado mundo de la estadística.

A la Unidad de Rodilla del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Sevet de Zaragoza. Por su profesionalidad y buen hacer.

Al todos los integrantes del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Sevet de Zaragoza. Por ser mis mejores Maestros. De ellos aprendo todos los días.

A las enfermeras de planta y de quirófano. Por su colaboración imprescindible en la recolección de datos.

A Teresa y al personal del Servicio de Archivos y Documentación. La revisión de los casos habría sido más costosa y duradera sin su implicación.

A Pilar, por su interés en mi trabajo, por animarme cada día, por hacerlo posible.

A Blanca que puso una fecha de finalización de este trabajo. Es mi nuevo proyecto.

A mi Familia. Se ocuparon de que aprendiera y fuera feliz. Lo siguen haciendo.

DON ANTONIO HERRERA RODRÍGUEZ, Doctor en Medicina, Profesor Titular del Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Zaragoza y Jefe de Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario “Miguel Servet”.

**CERTIFICA:**

Que D. Rafael Cardona Malfey, ha realizado el presente trabajo de investigación sobre el tema “ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD DE UN PROTOCOLO PARA MEJORAR LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL EN CIRUGÍA ORTOPEDICA MAYOR ELECTIVA. PAPEL DEL HIERRO SACAROSA INTRAVENOSO Y EPOETINA ALFA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA PERIOPERATORIA EN LA ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DE RODILLA”, que presenta como Tesis Doctoral, realizada bajo mi dirección y habiendo recibido la autorización oficial del Decanato de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

La presente Tesis Doctoral ha sido por mí revisada y la considero conforme y adecuada para ser presentada y optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía ante el Tribunal Calificador que en su día se designe.

Zaragoza, a 30 de Octubre de dos mil siete.

Fdo: Prof. D. Antonio Herrera Rodríguez

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

**CERTIFICA:**

Que D. Rafael Cardona Malfey, ha realizado el presente trabajo de investigación sobre el tema “ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD DE UN PROTOCOLO PARA MEJORAR LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL EN CIRUGÍA ORTOPEDICA MAYOR ELECTIVA. PAPEL DEL HIERRO SACAROSA INTRAVENOSO Y EPOETINA ALFA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA PERIOPERATORIA EN LA ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DE RODILLA”, que presenta como Tesis Doctoral, realizada bajo mi dirección y habiendo recibido la autorización oficial del Decanato de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

La presente Tesis Doctoral ha sido por mí revisada y la considero conforme y adecuada para ser presentada y optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía ante el Tribunal Calificador que en su día se designe.

Zaragoza, a 30 de Octubre de dos mil siete.

Fdo: Dr. D. Jorge Cuenca Espierrez

DON JOSÉ ANTONIO GARCÍA ERCE, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza.

**CERTIFICA:**

Que D. Rafael Cardona Malfey, ha realizado el presente trabajo de investigación sobre el tema “ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD DE UN PROTOCOLO PARA MEJORAR LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL EN CIRUGÍA ORTOPEDICA MAYOR ELECTIVA. PAPEL DEL HIERRO SACAROSA INTRAVENOSO Y EPOETINA ALFA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA PERIOPERATORIA EN LA ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DE RODILLA”, que presenta como Tesis Doctoral, realizada bajo mi dirección y habiendo recibido la autorización oficial del Decanato de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

La presente Tesis Doctoral ha sido por mí revisada y la considero conforme y adecuada para ser presentada y optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía ante el Tribunal Calificador que en su día se designe.

Zaragoza, a 30 de Octubre de dos mil siete.

Fdo: Dr. D. José Antonio García Erce

# Índice

Agradecimientos.....	3
1 ELECCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....	10
2 HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	12
3 ESTADO DE LA CUESTIÓN.....	13
3.1 Artroplastia Total de Rodilla .....	13
3.1.1 Indicaciones.....	13
3.1.2 Contraindicaciones .....	14
3.1.3 Trastornos anatómicos en el paciente candidato a ATR.....	15
3.1.4 Objetivos de la ATR.....	16
3.2 Anemia en Cirugía Ortopédica .....	17
3.2.1 Concepto.....	17
3.2.2 Causas.....	17
3.2.3 Consecuencias Clínicas .....	20
3.3 Transfusión de Sangre Alogénica.....	22
3.3.1 Complicaciones inmunológicas agudas relacionadas con TSA.....	23
3.3.2 Complicaciones inmunológicas diferidas relacionadas con TSA.....	25
3.3.3 Complicaciones no inmunitarias relacionadas con la TSA .....	26
3.3.4 Riesgos de no ser transfundido.....	29
3.3.5 Immunomodulación inducida por TSA (IMITA) .....	29
3.3.6 Efectos adversos relacionados con el tiempo de almacenamiento de la sangre donada.	31
3.4 Alternativas a la TSA .....	34
3.4.1 Criterios restrictivos transfusionales .....	34
3.4.2 Transfusión de sangre autóloga .....	36
3.4.3 Alternativas a la TSA: Estimulación de la Eritropoyesis .....	41
3.4.4 Fármacos que disminuyen el sangrado perquirúrgico mediante efecto antifibrinolítico. ....	47
3.4.5 Hemodilución aguda normovolémica.....	47
4 MATERIAL Y MÉTODOS.....	49
4.1 Diseño del estudio .....	49
4.1.1 Tipo de Estudio .....	49
4.1.2 Población Diana.....	49
4.1.3 Tamaño Muestral.....	49
4.1.4 Criterios de inclusión y exclusión .....	49
4.1.5 Selección de Pacientes y Definición de los Grupos de Estudio y Control .....	50
4.2 Técnica quirúrgica .....	51
4.3 Cuidados postoperatorios. ....	53
4.4 Descripción del protocolo terapéutico en el grupo de estudio.....	54
4.5 Programa de Autodonación .....	55
4.6 Recuperación hemática postoperatoria.....	57
4.6.1 Contraindicaciones .....	57
4.6.2 Consideraciones Técnicas .....	57
4.7 Desarrollo del estudio y evaluación de la respuesta .....	59
4.7.1 Recogida de datos de los pacientes.....	59
4.7.2 Criterios de evaluación de la respuesta.....	59
4.7.3 Criterios de retirada del estudio.....	60
4.8 Definición de Costes.....	61
4.9 Análisis estadístico .....	64
4.10 Aspectos Éticos .....	65
4.10.1 Evaluación del riesgo y beneficio.....	65
4.10.2 Hoja de información y formulario de consentimiento.....	65

4.10.3	Confidencialidad de los datos.....	65
4.10.4	Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.....	66
5	RESULTADOS.....	67
5.1	Analisis descriptivo del total de pacientes valorados .....	68
5.1.1	Variables cualitativas.....	68
5.1.2	Variables cuantitativas.....	72
5.2	Análisis comparativo entre los grupos definidos en función de la aplicación o no del protocolo de ahorro de sangre objeto de nuestro estudio. ....	74
5.2.1	Comparación de las variables: edad, sexo e índice ASA.....	74
5.2.2	Comparación de las variables: transfusión recibida, TSA e infección .....	76
5.2.3	Comparación de las variables: estancia post intervención, bolsas alogénicas recibidas y reservadas .....	77
5.2.4	Comparación de las variables: Hb preIQ, Hb 24 horas postintervención, Hb 7 días postintervención y la variación en el nivel de Hb entre el 1º y el 7º día postintervención. Excluyendo transfundidos .....	78
5.2.5	Comparación de las variables: reticulocitos preiq y reticulocitos 7 días postiq	79
5.2.6	Comparación de los parametros del metabolismo del Fe preiq y 7 días postiq.	81
5.2.7	Comparación de la PCR a los 7 días .....	82
5.3	Análisis en subgrupos: inclusión en protocolo de ahorro de sangre, autodonación, recuperador y no estrategia específica de ahorro de sangre.....	83
5.3.1	Comparación en función de sexo, edad, índice ASA y hemoglobinemia.....	84
5.3.2	Comparación de las variables: transfusión recibida, TSA e infección .....	87
5.3.3	Comparación de las variables cuantitativas: estancia post intervención, bolsas alogénicas recibidas y reservadas .....	90
5.3.4	Comparación del nivel de Hb a las 24 horas postiq, a los 7 días postiq y la diferencia entre la Hb a los 7 días postiq y a las 24 horas, incluyendo el total de casos controlados.....	91
5.3.5	Comparación del nivel de Hb a las 24 horas postiq, a los 7 días postiq y la diferencia entre la Hb a los 7 días postiq y a las 24 horas, Excluyendo los pacientes transfundidos.....	93
5.3.6	Comparación entre los grupos los reticulocitos preiq y los reticulocitos 7 días postiq, excluyendo los pacientes transfundidos .....	94
5.3.7	Comparación entre los grupos los parámetros del Fe preiq y 7 días postiq, excluyendo a los transfundidos.....	95
5.3.8	Comparación de la PCR a los 7 días .....	96
5.4	Análisis de impacto presupuestario de la implantación de un protocolo de ahorro de sangre en cirugía ortopédica de rodilla.....	97
5.4.1	Ánalisis de impacto presupuestario .....	98
5.4.2	Análisis de impacto presupuestario y efectividad esperada .....	101
6	DISCUSIÓN.....	104
6.1	Importancia de los criterios transfusionales para controlar la tasa transfusional	
	104	
6.2	Valoración de la efectividad del protocolo de ahorro de sangre basado en Criterios restrictivos transfusionales y la estimulación de la Eritropoyesis (PAS). .	108
6.2.1	Valoración de Resultados .....	108
6.2.2	Consideraciones acerca de la pauta de tratamiento con eritropoyetina .....	110
6.2.3	Consideraciones acerca de la pauta de tratamiento con hierro .....	112
6.3	¿El uso de hierro endovenoso y eritropoyetina de acuerdo con las normas del protocolo de ahorro de sangre estudiado provoca una estimulación de la eritropoyesis?.....	114
6.4	Política Transfusional en el Servicio de Cirugía Ortopédica y traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. ....	117
6.5	¿Por qué un sistema de recuperación hemática postoperatorio con filtro?...	122

6.6	Programa de Autodonación Preoperatoria (PAD). ¿Merece la pena en artroplastia total de rodilla primaria? .....	125
6.7	Consideraciones acerca del análisis de impacto presupuestario.....	131
7	CONCLUSIONES .....	137
8	BIBLIOGRAFÍA.....	138
9	ANEXOS.....	145
9.1	ANEXO I: Autorización para la realización del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).....	145
9.2	ANEXO II: Formulario de Recogida de Datos.....	148
9.3	ANEXO III Fichas técnicas de los medicamentos evaluados.....	149
9.4	ANEXO IV: “HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE”.....	176
9.5	ANEXO V: “Documento de Consentimiento Informado” .....	178

## **1 ELECCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**

---

La certeza de que la transfusión de sangre alogénica (TSA) supone aceptar ciertos riesgos: riesgo de transmisión de infecciones, riesgo de padecer nuevas infecciones, debido a una mayor susceptibilidad por el efecto inmunomodulador de la TSA, y riesgo de reacciones transfusionales, así como el hecho de que la sangre es un bien escaso en nuestra región, son las razones por las que se comenzaron a tomar medidas de ahorro de sangre en aquellas intervenciones quirúrgicas electivas con un alto consumo de hemoderivados: cirugía hepática, cirugía vascular, cirugía cardiaca y cirugía ortopédica fundamentalmente.

En el momento de plantear el estudio que aquí presentamos, conviven, con mayor o menor implantación, diversas medidas destinadas al ahorro de sangre alogénica en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla (ATR) primaria en nuestro hospital: programa de autodonación preoperatoria (PAD), uso de recuperador hemático postoperatorio y uso de hierro endovenoso y eritropoyetina asociado a la definición de criterios restrictivos transfusionales. Existe también un alto porcentaje de paciente intervenidos en los que no se aplica medida alguna destinada a disminuir la incidencia de TSA.

Animados por los buenos resultados de la aplicación del protocolo de ahorro de sangre basado en el uso de Fe iv y eritropoyetina y criterios restrictivos transfusionales en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera, y por los resultados analizados de forma retrospectiva obtenidos en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla en los que se aplicó un protocolo de tratamiento con Fe oral preoperatorio y eritropoyetina y criterios restrictivos transfusionales, objetivados en una disminución de la tasa transfusional alogénica<sup>1</sup>, nos planteamos la aplicación de un protocolo de ahorro de sangre fundamentado en el uso de Fe iv, eritropoyetina y criterios analíticos restrictivos de transfusión (PAS), teniendo en cuenta que la implantación de un programa de autodonación preoperatoria en artroplastia total de rodilla no mostró la efectividad esperada.

Para valorar este protocolo diseñamos este estudio observacional prospectivo en el que incluimos pacientes sometidos al protocolo estudiado, pacientes sometidos a programa de autodonación, pacientes en los que se utilizó recuperador hemático postoperatorio y pacientes en los que no se utilizó medida alguna destinada al ahorro de sangre alogénica.

El **objetivo** de nuestro estudio es valorar la efectividad del protocolo de ahorro de sangre basado en la aplicación de criterios restrictivos transfusionales y en el uso de hierro intravenoso y eritropoyetina. Para ello atenderemos a la tasa de transfusión alogénica, incidencia de complicaciones, estancia hospitalaria y variables analíticas relativas al hemograma y al metabolismo del hierro en el momento del ingreso, 24, 48 horas y 7 días después de la cirugía.

Nos interesa definir qué medidas destinadas al ahorro de sangre son más efectivas, más eficientes, y en qué circunstancias.

## **2 HIPÓTESIS DE TRABAJO**

---

*La utilización de un protocolo basado en criterios restrictivos transfusionales y el uso de fármacos que estimulan la eritropoyesis: Fe iv, eritropoyetina, ácido fólico y vitamina B12, es efectiva en el tratamiento de la anemia perioperatoria en pacientes sometidos a artroplastia total primaria de rodilla. Permitiendo un bajo riesgo de exposición a sangre alogénica -que se concreta en una tasa transfusional inferior al 10%-, sin incrementarse la incidencia de complicaciones y/o la estancia hospitalaria.*

### **3 ESTADO DE LA CUESTIÓN**

---

#### **3.1 *Artroplastia Total de Rodilla***

El envejecimiento de la población y el incremento en la esperanza de vida hacen que la prevalencia de patología susceptible de una artroplastia total de rodilla (ATR) se incremente. La mejora de los diseños protésicos, la experiencia adquirida y los resultados satisfactorios, hacen que el cirujano ortopédico indique cada vez más esta técnica quirúrgica para el tratamiento de la gonartrosis avanzada de causa degenerativa o traumática, de la osteonecrosis y de la artritis reumatoide con afección severa de la rodilla.

En el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, atendiendo a los datos facilitados por el Servicio de Documentación Clínica, se han implantado 1026 protesis primarias de rodilla desde el año 2003 hasta el año 2005, 732 en mujeres y 294 en varones. La edad media de los pacientes intervenidos fue de 71,29 años. La estancia media ascendió hasta los 10,97 días lo que supone 3.753 estancias anuales de media.

El éxito de la ATR y su indicación cada vez más frecuente, se asocia con la disminución de la incidencia de otras técnicas quirúrgicas, en principio más conservadoras, como las osteotomías tibiales en casos de Genu varo y las osteotomías femorales en casos de Genu valgo, pero que condicionan la dificultad técnica en casos de futuras ATR y presentan peores resultados a medio plazo.

##### **3.1.1 Indicaciones<sup>2</sup>**

La ATR es una técnica indicada en casos de gonartrosis avanzada, de osteonecrosis, y de artritis reumatoide u otras enfermedades inflamatorias, con afectación importante de la rodilla. La indicación quirúrgica viene determinada por el dolor, el deterioro funcional y la presencia de trastornos anatómicos irreversibles en la rodilla.

Existen factores que deben ser considerados antes de indicar una artroplastia total de rodilla (ATR) porque pueden condicionar esta indicación:

- **Edad:** La duración del funcionamiento util de una prótesis de rodilla es limitado. La cirugía protésica de revisión es compleja y se asocia a peores resultados funcionales que los de la ATR primaria.

Conviene retrasar en la medida de lo posible la indicación quirúrgica hasta una edad en que se prevea que la necesidad de un recambio protésico será poco probable para evitar los problemas asociados al aflojamiento protésico y a la cirugía de revisión. En pacientes jóvenes continúan teniendo vigencia tratamientos conservadores de hueso en el manejo de la artrosis como son las toilettes artroscópicas, las osteotomías de realineación y las artroplastias unicompartmentales.

- **Sexo:** Existe un predominio de la artrosis en mujeres, sin embargo se ha observado una mayor tendencia al aflojamiento protésico en los hombres, que se explica por las mayores solicitudes mecánicas a las que someten a los implantes.
- **Ocupación:** Cuanto mayores son los requerimientos funcionales del paciente portador de una prótesis, mayores son las solicitudes mecánicas a las que el implante es sometido, mayores y más frecuentes las fuerzas que inducen a su aflojamiento, y este se produce más temprano. Se recomienda no indicar una ATR hasta que se haya finalizado el periodo de vida laboral activa. En cualquier caso si se indica una ATR en un paciente joven y/o activo este debe conocer las implicaciones que esta decisión supone.
- **Peso:** El sobrepeso incrementa la magnitud de las fuerzas a las que se somete la interfase implante- hueso favoreciendo el aflojamiento. Además la pérdida de peso mejora la clínica articular artrósica y decelera su progresión. El sobrepeso debe considerarse una contraindicación relativa de la cirugía protésica. Debe intentarse la corrección con tratamiento dietético y valorar la necesidad de control por el endocrinólogo y nutricionista antes de plantear la indicación de cirugía protésica.

### **3.1.2 Contraindicaciones**

- **Estado general:** En todo procedimiento quirúrgico debe valorarse la relación riesgo-beneficio del tratamiento. Más en una indicación quirúrgica electiva como es la ATR. El médico debe valorar la situación general del paciente y el paciente conocer la magnitud del proceso al que va a ser sometido, sus riesgos, potenciales complicaciones y expectativas de resultado.
- **Patología vascular venosa:** La presencia de varices no contraindica la ATR, ahora bien una insuficiencia venosa profunda puede agravarse con una ATR, provocando que en estos casos la balanza de valoración del riesgo- beneficio pueda recomendar no intervenir.

- **Patología vascular arterial:** La existencia de una insuficiencia vascular arterial debe ser valorada puesto que la liberación de partes blandas que se precisa en una ATR sacrifica circulación colateral que puede ser vital en un paciente arterioescleroso. En situaciones de duda debe realizarse un estudio vascular funcional
- **Artrodesis:** No se recomienda intentar proteizar una rodilla con artrodesis estable, sólida, indolora y en posición funcional. La rodilla no sólo son los huesos que la conforman, la readaptación de las partes blandas a esta nueva situación sería muy conflictiva.
- **Genu recurvatum secundario a parálisis**
- **Impotencia severa del cuadriceps**
- **Infección activa:** La artritis infecciosa contraindica la cirugía. La colocación de implantes en un territorio infectado no provocaría sino la exacerbación y cronificación de la infección. Las infecciones a distancia como potenciales focos de bacteriemia deben ser estudiadas y tratadas antes de la cirugía.
- **Artropatía neuropática:** No hay consenso sobre si debe considerarse una contraindicación absoluta.
- **Mal estado de las partes blandas.**

### **3.1.3 Trastornos anatómicos en el paciente candidato a ATR<sup>3</sup>**

Los trastornos anatómicos que progresivamente afectan a la rodilla artrósica son de origen mecánico. La sobrecarga articular genera un trastorno focal que afecta originariamente al cartílago y progresivamente va extendiéndose en superficie y en profundidad lesionándose el hueso subcondral.

La sobrecarga mecánica, que puede deberse a la presencia de lesiones previas (meniscopatía, inestabilidad, deformidades...) o al paso del tiempo que afecta a la calidad de los tejidos, se traduce en un incremento de presión en la superficie de contacto articular que provoca una alteración de la red de fibras colágenas del cartílago que afecta a su calidad, resistencia, elasticidad y dureza. Las fuerzas de cizallamiento entre el cartílago y el hueso subcondral son el origen del dolor. Una vez se ha destruido el cartílago, el hueso está sometido a una fricción hueso-hueso con el movimiento articular que provoca desgaste y trastornos reparativos.

El desgaste óseo provoca una trasmisión de cargas a través de un eje mecánico que progresivamente se aleja del centro articular, incrementando las presiones en el compartimento desgastado e iniciando un círculo vicioso, en el que la sobrecarga mecánica genera un desgaste óseo articular y este una deformidad axial progresiva que incrementa las presiones en la superficie de contacto (sobrecarga mecánica). Los trastornos de alineación también afectan al aparato extensor y a la articulación femoropatelar que se ve sometida a los mismos mecanismos fisiopatológicos.

Las alteraciones tisulares no se limitan al hueso y al cartílago, sino que el progresivo trastorno de alineación provoca retracción ligamentaria, formación de adherencias y contracturas musculares, que mantienen a la extremidad en una posición de deformidad y limitan la movilidad.

En la artritis reumatoide estos fenómenos se ven agravados por la existencia de una sinovitis que provoca una destrucción generalizada del cartílago por enzimas lisosómicas, como colagenasas derivadas de leucocitos. La destrucción articular en la artritis reumatoide es más rápida, más agresiva y más generalizada.

### **3.1.4 Objetivos de la ATR**

Los objetivos de la ATR son conseguir una corrección de la anatomía de la extremidad tal que permita una transmisión de fuerzas que reproduzca las características biomecánicas de una rodilla sana, esto es una restauración de las relaciones anatomomecánicas óptimas de la extremidad, eliminar el dolor, conseguir un rango articular suficiente y un equilibrio de los estabilizadores pasivos de la articulación.

La ATR es una técnica quirúrgica que se asocia con un sangrado perioperatorio importante, destinada a una población diana creciente y envejecida, que supone una inversión importante de los recursos humanos, materiales y económicos. La optimización de estos recursos se traducirá en un mejor resultado funcional y en una mayor eficiencia del proceso.

## **3.2 Anemia en Cirugía Ortopédica**

### **3.2.1 Concepto**

Anemia es una disminución de la capacidad de oxigenación de los tejidos debida a una reducción significativa del número de hematíes o de la concentración de hemoglobina en sangre.

La concentración de hemoglobina (Hb) que marca el límite entre una situación de anemia y una situación de normalidad suele establecerse académicamente de acuerdo con los criterios clásicos de la OMS en 13 g/dL para varones y 12 g/dL para las mujeres no embarazadas<sup>4</sup>.

Sin embargo hay autores que cuestionan estos valores. Beutler y Waalen<sup>5</sup> proponen unos límites inferiores de normalidad matizados en función del sexo, edad y raza definidos a partir del análisis de dos bases de datos poblacionales: la NHANES-III y la Scripps Kaiser. Consideran que el límite inferior de la concentración de Hb por encima del cual estamos en una situación de normalidad para un varón de raza blanca entre 20 y 59 años es de 13,7 g/dL. Por encima de 60 años este límite lo establecen en 13,2 g/dL. El límite en mujeres de raza blanca no varía en función de la edad y lo establecen en 12,2 g/dL

### **3.2.2 Causas**

Las causas de anemia son múltiples, si bien podemos diferenciar tres grandes grupos generales: anemias por inhibición de la eritropoyesis, anemia por defectos de maduración de los hematíes y anemia por pérdida de sangre (hemólisis o hemorragia).

La Cirugía Ortopédica se asocia con una incidencia de anemia perioperatoria elevada, que varía entre el 10 y el 75% en función de los criterios definitorios y la comorbilidad de la población considerada<sup>6</sup>. La causa principal de anemia perioperatoria en cirugía ortopédica es el **sangrado perioperatorio**. En determinados procesos, como en artroplastias de sustitución de cadera o de rodilla, el sangrado perioperatorio medio supera los dos litros<sup>7</sup>.

Existen otros factores implicados en la etiopatogenia de la anemia perioperatoria en cirugía ortopédica. La ATR es una intervención indicada principalmente en casos de artropatía degenerativa de rodilla, patología propia de pacientes de edad avanzada. La edad es un factor predisponente de anemia y la prevalencia de **anemia preoperatoria** aumenta con la edad.

Remacha y Canals<sup>8</sup> en un capítulo de revisión publicado en 2006, destacan que la prevalencia de anemia entre los años 1.990 y 1.995 en la población mayor de 60 años (ancianos según la OMS) en países industrializados era del 12%. Definía también las causas más frecuentes de anemia en el anciano: anemia de tipo crónico o asociada a enfermedades inflamatorias, anemia ferropénica y anemia por insuficiencia renal. En todas ellas hay un trastorno de la eritropoyesis

En un estudio realizado sobre población general, en Reino Unido, se observó que hasta un 10% de los ancianos presentaba déficit de ácido fólico o de vitamina B12, y que un 20% estaba en riesgo de padecerlo. La prevalencia de estos estados carenciales se incrementa con la edad<sup>9</sup>.

En otro estudio realizado sobre mujeres de edades comprendidas entre 70 y 79 años se aprecia que un 5,8% presenta deficiencia de hierro y un 3,8% anemia ferropénica. La prevalencia también se incrementa con la edad<sup>10</sup>.

Shander<sup>11</sup> realiza una revisión epidemiológica y define la prevalencia de anemia preoperatoria en cirugía electiva. Esta es variable en función del proceso considerado, desde 5% de las mujeres geriátricas con fractura de cadera, utilizando como criterio de anemia un nivel de Hb inferior a 10 g/dL, hasta 75,8% de los casos de estadio D de Dukes de carcinoma de colon. Uno de los problemas para homogeneizar los estudios, es la ausencia de un criterio único para definir anemia. La presencia de anemia se asocia con un mayor riesgo de transfusión alogénica

Goodnough<sup>12</sup> afirma que un 35% de los pacientes que van a ser sometidos a cirugía ortopédica protésica presentan niveles de Hb < 13 g/dL.

Bierbaum<sup>13</sup> en su análisis del manejo de sangre en pacientes que van a ser sometidos a cirugía protésica de cadera o de rodilla también observa que el 35% de los pacientes controlados presenta un nivel de Hb < 13 g/dL.

En una serie de 2005<sup>14</sup> que incluye 345 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor en el Hospital del Mar de Barcelona se observó una prevalencia de anemia preoperatoria del 18%. Casi un tercio de los pacientes presentaba un nivel de Hb preoperatorio inferior a 13 g/dL. En un 30% de los casos la causa identificada fue un déficit de nutrientes. En 1/3 de los casos se identificó un proceso inflamatorio crónico y en un 25% de los casos no se encontró causa aparente.

Se valoró la incidencia de anemia preoperatoria en un programa de autodonación predepósito en nuestro centro hospitalario<sup>15</sup>. Se controlaron 917 pacientes remitidos a dicho programa entre 1.993 y 2.001, el 92,7% procedentes del servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

El 9% de la población (15,2% de hombres y 4,7% de mujeres), según los criterios del banco de sangre, tendría anemia. Si fijamos el nivel de corte en un nivel de Hb de 13 g/dL, cifra por debajo de la cual se valora la administración de eritropoyetina en dicho programa de autodonación, se observó que el 12,4% de la población remitida a dicho programa presentaba un nivel de Hb preoperatorio menor de 13 g/dL (5,9% de los hombres y 16,8% de las mujeres, existiendo diferencias estadísticamente significativas en función del sexo). Atendiendo a los criterios de anemia definidos por la OMS, únicamente el 4% (5,9% de los hombres y 2,7% de las mujeres) de los pacientes remitidos presentarían anemia. De nuevo destacamos la disparidad de criterios para definir anemia, y la necesidad de revisar los criterios clásicos.

Posteriormente se controlaron 796 pacientes remitidos al mismo programa de autodonación entre los años 2.004 y 2.005, 68% procedentes del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. La prevalencia de anémicos según los criterios de la OMS ascendió hasta el 15,2%. Destacamos el menor peso que en la muestra tienen los pacientes susceptibles de cirugía ortopédica.

Se valoró el metabolismo del hierro de estos pacientes y se identificó ferropenia en un 33,1% de los casos. Si atendemos a la ferritinemia, transferrinemia, índice de saturación de la transferrina (SatTrf), niveles de receptor soluble de transferrina (RsTrf) e índice de RsTrf, el 66,17% de los pacientes presentaba al menos un criterio de déficit de hierro. El 83,1% de los anémicos, según criterios de la OMS, tendría un criterio de déficit de hierro, frente al 63,8% de los no anémicos. El 16,6% de los que presentaban algún criterio de déficit de hierro presentaban anemia frente al 6,7% de los que no presentaban ningún criterio.

Con los estudios comentados confirmamos la influencia de la anemia preoperatoria y los estados carenciales en la incidencia de anemia perioperatoria en cirugía ortopédica.

**El proceso inflamatorio asociado a la cirugía** provoca una inhibición de la eritropoyesis, mediado por factores inflamatorios. En el postoperatorio se produce una situación de deficiencia funcional de hierro que dificulta la eritropoyesis y existe una disminución en la capacidad de absorción de Fe en el aparato digestivo. La Hepcidina, a través de la IL-6, parece ser responsable de la inhibición de la absorción de hierro a nivel intestinal y del bloqueo de la liberación de Fe por los macrófagos.<sup>16</sup>

Van Iperen observa que las características de la anemia postquirúrgica se aproximan más a las de una anemia asociada a procesos crónicos que a las de una anemia por déficit de hierro<sup>17</sup>:

- 24 horas después de una cirugía mayor, como es una ATR, se observa una disminución del hierro sérico, de la concentración de transferrina y de la SatTrf, así como un incremento de la concentración de ferritina en sangre. Estos parámetros analíticos son similares a los que se dan en la anemia asociada a los procesos crónicos (inflamatorios o neoplásicos malignos), y corresponden a un “déficit funcional de hierro”.
- En la primera semana después de la cirugía se aprecia una insuficiencia de la médula osea para incrementar la eritropoyesis en respuesta a la anemia inducida por el sangrado perioperatorio. Los signos que sugieren este hecho son el mínimo incremento del RsTrf y del recuento de reticulocitos (%Ret).
- 4 semanas después de la cirugía se observa un incremento del hierro sérico y del RsTrf, indicando una reactivación de la eritropoyesis.
- En el postoperatorio inmediato se observa también un incremento de los reactantes de fase aguda, IL6 y proteína C reactiva (PCR). Ya se ha comentado la relación entre la IL6 y la hepcidina, así como su interferencia en la absorción intestinal del hierro.

Por tanto la hemorragia relacionada con la cirugía es la causa fundamental de la anemia perioperatoria asociada a la ATR. La feropenia, los estados carenciales y patología intercurrente que provocan niveles bajos de hemoglobina preoperatoria, son factores predisponentes. La inhibición de la eritropoyesis, el bloqueo del hierro e inhibición de su absorción intestinal en el postoperatorio inmediato, que dificulta la recuperación fisiológica de la anemia, son factores coadyuvantes o favorecedores.

### **3.2.3 Consecuencias Clínicas**

El **cuadro clínico** de la anemia depende de la velocidad de instauración y de la magnitud de la misma.

La pérdida hemática secundaria a una cirugía protésica de rodilla induce una **anemia aguda o subaguda**. Los signos y síntomas son expresión de los mecanismos de compensación para tratar de mantener una oxigenación tisular óptima.

Incluyen sensación de cansancio, escasa tolerancia al ejercicio y capacidad de adaptación disminuida frente a situaciones de esfuerzo, disnea, incremento de la

frecuencia cardiaca, palpitaciones, sensación de mareo e hipotensión postural con el ortostatismo, cefalea, palidez de piel y mucosas, en casos de pacientes con enfermedad cardiovascular puede establecerse un episodio de angor o de insuficiencia cardiaca. La clínica por la hipovolemia se mitiga en los pacientes sometidos a ATR por la sueroterapia intravenosa.

La **anemia postoperatoria**, se asocia además con incremento de la comorbilidad operatoria, con una peor capacidad funcional y con una menor eficiencia de los programas de rehabilitación<sup>18</sup>. Halm relaciona el nivel de Hb postoperatorio con el riesgo de reingreso y con la estancia hospitalaria<sup>19</sup>. Por tanto, la anemia postoperatoria se debe prevenir y en su caso tratar, sobretodo en pacientes de edad avanzada, con patología intercurrente, sometidos a una cirugía que modifica su esquema de marcha y exige un esfuerzo físico por parte del paciente casi inmediato para obtener resultados óptimos.

La **anemia crónica** existe en un porcentaje considerable de los pacientes que van a ser sometidos a ATR. Puede ser expresión de alguna enfermedad grave intercurrente, puede ser el primer signo de una enfermedad neoplásica, de una insuficiencia renal, o de una insuficiencia cardiaca. Se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad y con una peor capacidad funcional y cognitiva. Por lo que debemos esforzarnos en identificarla y en tratarla. Goodnough<sup>12</sup> recomienda realizar el estudio preoperatorio con el tiempo suficiente, 1 mes antes de la fecha en que está programada la cirugía, para diagnosticar y tratar los casos desconocidos.

### **3.3 Transfusión de Sangre Alogénica**

Transfusión de sangre alogénica (TSA) es la administración de sangre completa, o producto derivado de la misma, procedente de un donante distinto al receptor. Este donante debe ser sano altruista y voluntario.

En cirugía protésica de rodilla, el producto transfundido para tratar la anemia perioperatoria es el concentrado de hematíes. Incrementa la capacidad de transporte de oxígeno en el receptor al aumentar el volumen circulante de eritrocitos. La presencia en el producto transfundido de células diferentes a los eritrocitos: leucocitos y plaquetas, y de proteínas plasmáticas puede desencadenar efectos adversos, por lo que se prefiere el concentrado de hematíes a la transfusión de sangre total. Desde hace más de 10 años en el banco de sangre de nuestro hospital no se dispone de sangre total porque no se ha demostrado beneficio. Debe transfundirse el hemoderivado que sea necesario en función de la situación clínica del paciente .

La **indicación de TSA** es la existencia de una hipoxia tisular expresiva clínicamente. El objetivo de la TSA es mejorar el transporte de oxígeno a los tejidos mediante un incremento de la masa eritrocitaria circulante. El parámetro analítico objetivo más frecuentemente utilizado para valorar la anemia es el nivel de Hb en sangre, que es indicador de la masa eritrocitaria e indirectamente del transporte de oxígeno a los tejidos, pero no determina la oxigenación tisular. Las variables analíticas más adecuadas para objetivar la oxigenación de los tejidos son aquellas que nos permiten medir, aunque de forma indirecta, el consumo de oxígeno o la hipoxia, tales como la PO<sub>2</sub> tisular, la saturación venosa mixta de oxígeno o el ácido láctico.

Una concentración de hemoglobina baja lo que nos indica es una inadecuada capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos, que puede provocar una oxigenación tisular deficiente que es causante, junto con los mecanismos adaptativos fisiológicos, del síndrome clínico de la anemia. Esta relación es la que justifica la atención prestada a la concentración de Hb como parámetro analítico objetivo, que complementa a la expresión clínica de la anemia, que se emplea para la indicación de la TSA. De hecho, la concentración de hemoglobina preoperatoria es factor de predicción independiente de transfusión de sangre alogénica en pacientes sometidos a ATR (G Erce et al)<sup>20</sup>.

La TSA ha demostrado ser efectiva en el tratamiento transitorio de la anemia perioperatoria por el incremento de la masa eritrocitaria. Una unidad de sangre transfundida, entendiendo como tal 500 ml (+/-10%) de sangre completa con un hematocrito mínimo del 38%, o bien un concentrado de hematíes con un volumen

entre 225 y 350 ml con un hematocrito entre 65 y 80%, genera un incremento de la concentración de Hb en torno a 1 g/dl, lo que supone un incremento del hematocrito en tres puntos<sup>21</sup>, aunque la tendencia actual de leucodeplección provoca que ese incremento sea menor.

La TSA no debería utilizarse para el tratamiento de anemias de causa conocida que pueden ser corregidas con medidas farmacológicas: Fe, Eritropoyetina, ácido fólico o vitamina B12. Tampoco debería usarse como expansor de volumen, como medida para incrementar la presión oncótica del volumen circulante o como medida profiláctica antes de la cirugía<sup>21</sup>.

Pese a las estrictas medidas de seguridad empleadas para selección de donantes, extracción y procesado de la sangre donada, así como en la identificación de los productos finales, la TSA no está exenta de riesgos: complicaciones inmunológicas agudas o inmediatas, complicaciones inmunológicas diferidas y complicaciones no inmunológicas. La TSA se ha relacionado con un incremento de la estancia hospitalaria<sup>13</sup> y Vamvakas contempla la posibilidad de que se relacione también con mayor incidencia de infecciones y de trombosis, mayor recurrencia de tumores y mayor mortalidad, aunque sin expresar una certidumbre absoluta al respecto<sup>22</sup>.

### **3.3.1 Complicaciones inmunológicas agudas relacionadas con TSA**

- **Reacción febril no hemolítica:** Ocurre en al menos el 1% de los pacientes transfundidos, en el 10% de transfusiones de plaquetas y hasta en el 30% de los pacientes politransfundidos. En estos últimos suele ser necesario un lavado de los hematíes. Los pacientes aloinmunizados por un embarazo o una transfusión previa tienen mayor riesgo de padecerla.

Se caracteriza por una elevación de la temperatura, de al menos 1 grado centígrado, ocurrida durante o inmediatamente después del proceso de transfusión. Se piensa que se debe a la acción de anticuerpos del receptor frente a los leucocitos del producto transfundido, o bien a la acción de citoquinas, presentes en el producto transfundido o generadas por el receptor como respuesta a la transfusión. No existe prueba o test capaz de predecirla. El tratamiento con antipiréticos suele ser efectivo. En pacientes con historia previa de más de un episodio de reacción febril, podría ser eficaz el uso de productos sometidos a leucorreducción. Se espera que la leucodeplección universal prealmacenamiento de los concentrados de hematíes reduzca significativamente su incidencia.

- **Reacción hemolítica transfusional.** Es la destrucción inmunológica de hematíes transfundidos. La causa es la incompatibilidad entre los antígenos de superficie de los hematíes y los anticuerpos del receptor. La incompatibilidad ABO es la que más frecuentemente causa reacción hemolítica y se asocia con fallos en el procesado y gestión de las muestras. El error transfusional ocurre en 1 de cada 20-25.000 casos, tanto en España como en Europa. Es causa de reacción transfusional grave, y probablemente sea la causa más frecuente de mortalidad transfusional. En nuestro centro, con más de 13.000 unidades anuales transfundidas, estamos experimentando más de un caso al año.

La reacción hemolítica aguda genera un cuadro que comienza con un incremento de temperatura y de frecuencia cardíaca. Su intensidad es variable y puede llegar a producirse un shock. En pacientes anestesiados, la complicación puede debutar como un cuadro de hipotensión y de coagulación intravascular diseminada. Las medidas terapéuticas van encaminadas a mantener la tensión arterial en parámetros de normalidad, evitar la coagulopatía, vigilar y salvar la función renal que puede verse afectada por una hemoglobinuria.

- **Reacción alérgica.** Se expresa como urticaria, prurito y en ocasiones como reacción angioedematoso. Es más frecuente con la infusión de plasma. Se contempla una posible atopia frente a proteínas como explicación etiopatogénica, si bien también se especula que el origen podría encontrarse en una reacción frente a sustancias o fármacos en el donante. Tampoco existe una prueba para predecir este efecto. Se trata con antihistamínicos, y en casos graves puede ser preciso el uso de corticoides e incluso adrenalina.
- **Reacción anafiláctica.** Es poco frecuente. El cuadro clínico incluye disnea e hipoxia grave, edema laringeo y/o pulmonar, broncoespasmo y/o laringoespasmo y disregulación vegetativa. Es una complicación peligrosa que exige una actuación inmediata con corticoides y adrenalina. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con un déficit de IgA que presentan anticuerpos tipo IgE frente a la IgA. Son pacientes que generalmente habían sido transfundidos anteriormente o mujeres embarazadas. La reacción se desencadena por la presencia de IgA en el producto transfundido, y comienza la sintomatología con la infusión de muy pequeña cantidad. Aunque la incidencia de déficit de IgA es de 1/700 la incidencia de reacción anafiláctica es mucho menor. También se han descrito reacciones anafilácticas como consecuencia de alergia a proteínas.

- **Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI).** Consiste en un incremento de la permeabilidad de la microcirculación pulmonar que provoca el paso masivo de fluidos y proteínas al espacio intersticial y alveolar. Se manifiesta clínicamente como un síndrome de distrés respiratorio del adulto, pulmón blanco o shock pulmonar no cardiogénico. El mecanismo patogénico no está claro, se piensa que está relacionado con la presencia de anticuerpos granulocíticos, o también antiHLA. Es preciso soporte ventilatorio invasivo.

### **3.3.2 Complicaciones inmunológicas diferidas relacionadas con TSA**

- **Reacción hemolítica diferida.** Se debe a una reacción anamnésica frente a antígenos presentes en hematíes transfundidos frente a los que el receptor estaba sensibilizado. La proliferación de anticuerpos es significativa y expresiva clínicamente días después de la transfusión.
- **Aloinmunización.** Una transfusión puede provocar la sensibilización del receptor frente a antígenos eritrocitarios, leucocitarios, plaquetarios o plasmáticos. Esta sensibilización puede ser asintomática o bien demorarse la clínica días o semanas. Transfusiones futuras en la que el receptor fuera expuesto al antígeno frente al cual se ha sensibilizado desencadenaría una respuesta inmunológica aguda. Se realizan pruebas de detección de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios antes de la transfusión, pero frente a antígenos leucocitarios, plasmáticos y plaquetarios, no se realizan pruebas previas de detección.
- **Purpura trombopénica postransfusional.** Es un cuadro de trombocitopenia y petequias de instauración brusca y autolimitado, que ocurre 7-10 días después de la transfusión. Ocurre en pacientes sensibilizados por un embarazo o una transfusión previa frente a antígenos plaquetarios. En la respuesta inmune son destruidos tanto las plaquetas alogénicas, como la autólogas. Es un cuadro muy grave. La Inmunoglobulina intravenosa puede limitar el cuadro.
- **Enfermedad del injerto frente al huésped.** Es muy poco frecuente. Se debe a la reacción de linfocitos T transfundidos frente a antígenos de los tejidos del receptor. Puede ocurrir en situaciones en las que el receptor no reconoce como extraños los linfocitos transfundidos. Pacientes receptores inmunocomprometidos son más susceptibles de padecer esta complicación. Pacientes inmunocompetentes con haplotipos heterocigotos para un antígeno que reciben sangre de un donante homocigoto, pueden padecer enfermedad del injerto frente al huésped.

Esta situación es más frecuente cuando donante y receptor son parientes próximos. El único sistema eficaz para prevenir esta complicación es la irradiación del producto a transfundir para evitar la proliferación de linfocitos T. La leucorreducción no es eficaz puesto que cantidades mínimas de linfocitos T en cualquier producto pueden desencadenar la reacción inmunitaria.

### **3.3.3 Complicaciones no inmunitarias relacionadas con la TSA**

- **Transmisión de enfermedades infecciosas.** El estricto control del donante y de las muestras extraídas no elimina el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Los criterios de selección de donantes están diseñados para descartar aquellos potenciales donantes con alto riesgo de infección por VIH, HTLV, Hepatitis B, Hepatitis C y Sífilis. Estas pruebas no eliminan absolutamente el riesgo de infección. La legislación vigente (RD1088/2005)<sup>23</sup> obliga la determinación de técnicas serológicas frente antígeno del virus de la Hepatitis B (VHB), al virus de la Hepatitis C (VHC), frente a los virus de la inmunodeficiencia (VIH) 1 y 2, la sífilis y la determinación por una técnica de amplificación genómica frente al VHC. Algunos centros europeos, y nuestro antiguo banco, determinan además el anticuerpo anticore del VHB, y en la mayoría de los centros regionales de transfusión la técnica genómica por tecnología NAT incluyen además las del VHC, el VHB y el VIH.

En Estados Unidos se realizan técnicas de detección del Virus del Nilo Oeste y en algunos centros nacionales se hacen determinaciones para la detección de la Enfermedad de Chagas y del paludismo en donantes procedentes de zonas endémicas de riesgo.

El citomegalovirus (CMV), actualmente indetectable, puede estar presente en el interior de leucocitos transfundidos procedentes de donantes previamente infectados, y puede persistir durante largo tiempo a pesar de la presencia de anticuerpos. Los pacientes en riesgo de infección son los receptores seronegativos. A estos pacientes se les puede transfundir sangre procedente de donantes seronegativos o unidades sometidas a leucorreducción. Otros agentes requieren pruebas de detección no rutinarias.

- **Contaminación bacteriana.** La contaminación puede considerarse como la segunda causa de mortalidad. Es más frecuente en las transfusiones de plaquetas.

El origen puede ser bacteriemias transitorias asintomáticas, mayoritariamente intestinales, o del punto de extracción en el momento de la venopunción. Por

ello, en muchos centros europeos se extraía la capa leucoplaquetar o “buffy coat”, no sólo para reducir las reacciones febres sino para retirar las posibles bacterias fagocitadas por monocitos. En las bolsas utilizadas en la actualidad se retiran los primeros centímetros cúbicos derivándolos para la extracción de las analíticas. En algunos centros nacionales, siendo ya obligatorios en muchos países europeos, los concentrados de plaquetas deben ser tratados para su inactivación o la realización de técnicas de detección de bacterias previas a la transfusión.

Se han descrito contaminaciones tanto por Gram positivos como por Gram negativos. Los gérmenes capaces de multiplicarse a bajas temperaturas y aquellos que utilizan el citrato como nutriente son los más frecuentemente implicados en contaminación de concentrados de hematíes. La contaminación bacteriana de un producto transfundido puede provocar un cuadro clínico agudo grave, e incluso un shock séptico, caracterizado por incremento de temperatura, escalofríos, hipotensión, y si progresá, fracaso orgánico. Si se desencadena esta complicación es necesario un tratamiento agresivo con antibióticos intravenosos de amplio espectro y con fármacos vasopresores.

- **Sobrecarga de volumen.** Los pacientes ancianos y los pacientes con anemia crónica asociada a volumen elevado de plasma son la población de riesgo. Puede desencadenar un edema pulmonar. Existe más riesgo con la transfusión de sangre total que con la transfusión de concentrados de hematíes, por evitarse en este caso la infusión de volumen plasmático.

La sobrecarga hídrica o edema cardiogénico postransfusional (TACO: transfusion associated circulatory overload) es probablemente la causa más frecuente de mortalidad en pacientes ancianos. En un reciente estudio no publicado en nuestro hospital en pacientes mayores de 75 años afectos de fracturas de cadera la TACO aparece presente en más del 50% de los pacientes fallecidos en los últimos dos años (comunicación personal Dra. Cassinello).

- **Sobrecarga de Fe: Sobrecarga de hierro o Hemocromatosis secundaria.** No es habitual en transfusiones de causa hemorrágica como es la transfusión en pacientes sometidos a ATR.

Ocurre en pacientes sometidos a transfusiones múltiples por anemia aplásica, talasemia o hemoglobinopatías. Cada transfusión aporta aproximadamente 250 mg de Fe.

- **Hipotermia.** La infusión de grandes volúmenes de sangre a baja temperatura puede provocar arritmia cardiaca y parada cardiaca, además de favorecer una coagulopatía y agravarse el pronóstico del paciente. Esta situación puede ocurrir en casos de transfusión de plasma y en situaciones de transfusión masiva: shock hemorrágico en que se necesita infusión inmediata de grandes volúmenes.
- **Hipocalcemia.** Pacientes con una función hepática disminuida, ya sea por patología crónica o por hipoperfusión hepática debida a colapso circulatorio, pueden sufrir una disminución de la concentración de Calcio iónico consecuencia de una deficiente metabolización del citrato, presente en las unidades transfundidas con misión anticoagulante. También ha sido descrito en neonatos y recién nacidos inmaduros. Se ha especulado que pueda agravar la coagulopatía en las transfusiones masivas. Se recomienda administración de cloruro cálcico en vez de gluconato.
- **Hemólisis de causa no inmunológica.** Es poco frecuente. Se debe a infusión de fluidos hipotónicos al torrente circulatorio, a toxinas bacterianas, a violaciones de las condiciones térmicas a las que deben mantenerse las unidades de sangre o a defectos metabólicos de las células extraídas (hemoglobinopatías o defectos enzimáticos).
- Han sido publicados al menos cuatro casos de transmisión de la **enfermedad de Creutzfeld Jacob** por transfusión de sangre de un donante portador del príón causante de la enfermedad<sup>24</sup>.
- Debe ser considerado el riesgo de **errores en el proceso de transfusión**. Han sido identificados más de 40 pasos susceptibles de un potencial error humano. En los Estados Unidos, según la guía clínica publicada por la SIGN, ocurre un error humano en 1 de cada 24.000 transfusiones, en el Reino Unido en 1 de cada 25.000. Si únicamente se consideran las complicaciones graves, esta proporción se reduce a 1 de cada 67.000 transfusiones.

**El riesgo de sufrir una complicación relacionada con una transfusión,** según la guía clínica de la SIGN<sup>25</sup> atendiendo a datos de Escocia se ha establecido en 1/ 12.000 casos. El riesgo de sufrir una complicación grave, en 1/ 67.000.

Existen **factores de confusión o solapamiento** que pueden impedirnos identificar una complicación, o la relación causal de esta con la transfusión. Factores relacionados con el paciente: edad, valor de Hb preoperatorio y grado ASA. Factores relacionados con la cirugía: Tipo y complejidad de la cirugía, duración de la anestesia,

presencia de drenajes y pericia del cirujano. Factores relacionados con el tipo de enfermedad: local o sistémica, benigna o maligna.

### **3.3.4 Riesgos de no ser transfundido**

Es necesario conocer también los riesgos de no ser trasfundido. La tasa de complicaciones fatales en testigos de Jehová, en una revisión de 16 estudios oscila entre **0,5 y 1,5%**. No se ha observado un incremento de la morbilidad con niveles de Hb en el postoperatorio que han descendido por encima de 8 g/dL, ni de mortalidad por encima de 6 g/dL. Pacientes con enfermedades cardiovasculares toleran peor la anemización postquirúrgica, por lo que deben ser mantenidos con cifras de Hb más altas<sup>26</sup>.

### **3.3.5 Inmunomodulación inducida por TSA (IMITA)**

Entendemos por inmunomodulación inducida por TSA una alteración transitoria del sistema inmunitario del receptor de sangre alogénica tal que puede incrementar el riesgo de infección postoperatoria, puede incrementar la recurrencia de tumores tras cirugía potencialmente curativa y disminuir la supervivencia postoperatoria. Se estima que la mortalidad debida a infección postoperatoria por IMITA podría exceder a la causada por el resto de riesgos transfusionales conjuntamente<sup>71</sup>.

El Profesor Muñoz define los **mecanismos fisiopatológicos** propuestos que podrían explicar este fenómeno inmunológico<sup>27</sup>: a) la inducción de anergia a nivel periférico producida por la presencia masiva de antigenos en ausencia de señales coestimuladoras adecuadas; b) la regulación inhibitoria de las células T cuando donante y receptor comparten al menos un haplotipo HLA-DR; c) la posibilidad de convivencia de leucocitos de la sangre transfundida con leucocitos del receptor (tolerancia o quimerismo); d) la presencia de factores humorales en la sangre transfundida: histamina y PGE2, responsables de la inmunomodulación en transfusiones libres de leucocitos, y por último e) la estimulación de respuestas Th2 “inmunodepresoras”.

Jara y Leal<sup>28</sup> consideran que el protagonista principal en el mecanismo fisiopatológico de la IMITA o efecto TRIM es el linfocito del donante. Los linfocitos provenientes del donante infundidos en el receptor pueden ser rechazados por este, secuestrados en el sistema reticuloendotelial y eliminados de la circulación. Pueden desencadenar una reacción de injerto contra huésped. Y pueden convivir con los linfocitos del receptor (tolerancia o quimerismo). Esta situación, tolerancia o quimerismo, pudiera ser la responsable de la inmunomodulación asociada a la

transfusión de sangre alogénica, posibilidad fisiopatológica ya contemplada por Muñoz, si bien este contempla otras alternativas posibles.

Sea cual sea el mecanismo desencadenante de la inmunomodulación, la situación final es una infrarregulación de la inmunidad celular y una suprarregulación de la inmunidad humoral. Esta alteración de la inmunidad sería responsable del incremento del riesgo de infección asociado a la TSA. Este hecho no se ha observado con la transfusión de sangre autóloga.

### **Evidencias clínicas:**

Jara y Leal destacan que múltiples estudios retrospectivos de cohortes encuentran que la TSA es un factor de riesgo de infección postoperatoria significativo, y frecuentemente el mejor predictor de la misma. No se ha llegado a conclusiones uniformes sobre si la transfusión de sangre autóloga mitiga este riesgo.

Carson<sup>29</sup> en un estudio retrospectivo que incluye a 9.598 pacientes consecutivos que presentaban fractura de cadera y una edad superior a los 60 años de edad observó que la TSA se asocia a un incremento del 35% del riesgo de padecer una infección postoperatoria grave y a un incremento del 52% del riesgo de padecer una neumonía.

Bierbaum<sup>13</sup> en un estudio prospectivo sobre 9.482 pacientes sometidos a cirugía protésica de cadera o de rodilla, observó que los pacientes que recibieron transfusión de sangre alogénica presentaban una incidencia de infecciones superior en un 47% respecto a aquellos que no recibieron transfusión o recibieron transfusión autóloga. Entre estos dos grupos no se objetivaron diferencias.

Se han observado indicios de que la transfusión alogénica también podría asociarse a un incremento de la recurrencia de tumores resecados quirúrgicamente y a un incremento en la supervivencia de órganos trasplantados, si bien no hay evidencias definitivas al respecto<sup>22</sup>. Estos efectos, se piensa, son debidos a las alteraciones inmunitarias inducidas por la transfusión alogénica.

### **Factores favorecedores<sup>27</sup>**

El **volumen de sangre administrada** parece relacionarse de forma lineal con la intensidad del efecto inmunomodulador inducido por la transfusión.

El **tiempo de almacenamiento** de la sangre transfundida tambien se relaciona con la intensidad de la inmunomodulación. Este hecho se explica por la liberación de sustancias inmunomoduladoras durante el periodo de tiempo que la sangre esta

almacenada: citocinas, histamina, CD154, que pueden inducir una respuesta inmunitaria Th2, que estimula la respuesta humoral e inhibe la celular.

Existen resultados contradictorios en la literatura sobre la influencia del tiempo de almacenamiento de la sangre transfundida en la incidencia de infecciones postoperatorias. Edna<sup>30</sup> no encuentra relación pronostica entre el tiempo de almacenamiento de la sangre y el riesgo de infección postoperatoria o de recidiva tumoral en pacientes sometidos a cirugía por cáncer colorrectal, si bien sí que identifica la transfusión como factor predictor independiente de infección, incrementándose el riesgo de esta, tanto más cuanto mayor es el número de unidades transfundidas. Otros autores, comentados en el siguiente apartado (3.3.6), sí que encuentran relación entre el tiempo de almacenamiento de la sangre transfundida y el riesgo de infección o recidiva tumoral.

**La presencia de leucocitos y de sus productos en la sangre transfundida** puede estar implicada en la inducción de la inmunomodulación relacionada con la TSA, como ya se ha apuntado al hablar de las posibilidades fisiopatológicas de este fenómeno. Pero también puede favorecer otros efectos adversos como la transmisión de virus, priones, enfermedad de injerto contra huésped, edema pulmonar no cardiogénico, estimulación del estado inflamatorio del paciente y alteración de la microcirculación por alteraciones plaquetarias y endoteliales. Para evitar estas complicaciones se plantea la leucodeplección de los preparados sanguíneos que se transfunden. No se aprecian diferencias atendiendo a las complicaciones entre la transfusión de concentrados de hematíes pobres en leucocitos y de concentrados de hematíes desleucocitados. Estudios posteriores no encuentran beneficios en la leucodeplección en cirugía ortopédica<sup>31</sup>.

El **estado inflamatorio previo** caracterizado por una elevación de la proteína C reactiva (PCR) o del inhibidor-1 del activador del plasminógeno, se relaciona con una disminución de los linfocitos circulantes que sería indicador de un trastorno inmunitario que podría incrementar el efecto inmunomodulador inducido por la TSA.

### **3.3.6 Efectos adversos relacionados con el tiempo de almacenamiento de la sangre donada.**

Los bancos de sangre, con un criterio de máxima rentabilización de recursos, tienden a utilizar las unidades de sangre más próximas a la fecha de caducidad, quedando almacenadas para futuras transfusiones las unidades de sangre de más

reciente extracción. Por lo que es frecuente el transfundir concentrados de hematíes con un almacenamiento prolongado.

El almacenamiento de la sangre provoca cambios corpusculares en los hematíes: depleción de trifosfato de adenosina (ATP), depleción de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), vesiculación de la membrana celular, pérdida de la deformabilidad del eritrocito y un peor comportamiento hemorreológico.

La caída del 2,3-DPG provoca un desplazamiento a la izquierda en la curva de disociación de la hemoglobina, disminuyendo la PO<sub>2</sub> necesaria para saturar la hemoglobina al 50% (P50). Este hecho puede afectar a la capacidad de oxigenación de los tejidos, si bien las consecuencias clínicas no han sido adecuadamente estudiadas.

La hemólisis ocurrida durante el tiempo de almacenamiento provoca un incremento de la concentración de hierro libre que favorece el crecimiento bacteriano en los concentrados de hematíes, incrementándose el riesgo de infección en el receptor.

Ya ha sido comentada la relación existente entre la intensidad del efecto inmunomodulador asociado a la transfusión alogénica y el tiempo de almacenamiento de las unidades transfundidas por la liberación de citocinas que inducen una estimulación de la respuesta inmunitaria Th2.

Martin<sup>32</sup> relacionó de forma significativa el tiempo de almacenamiento >14 días de la sangre transfundida con un incremento de la estancia en UCI.

Vamvakas et al<sup>33</sup> hallaron un incremento del riesgo de neumonía postquirúrgica de un 1% en pacientes sometidos a bypass coronario por cada día de incremento en el almacenamiento de la sangre transfundida.

Se ha relacionado el tiempo de almacenamiento de las unidades de transfusión con el riesgo de fallo multiorgánico en pacientes traumatológicos, con el riesgo de desarrollar isquemia visceral y con el riesgo de padecer neumonía nosocomial.

La hipótesis de trabajo del estudio de Basram<sup>34</sup> es que el tiempo de almacenamiento de las unidades de sangre alogénica transfundida se asocia con la tasa de mortalidad en pacientes sometidos a una esternotomía de revisión para cirugía cardiaca. Controlaron 434 pacientes y observaron la existencia de una asociación significativa entre el tiempo de almacenaje de las unidades de sangre transfundidas y la mortalidad intrahospitalaria, la mortalidad extrahospitalaria, la incidencia de disfunción renal aguda, la estancia en unidad de cuidados intensivos y la

estancia hospitalaria. El tiempo de almacenamiento de las unidades de sangre transfundidas se identificó como factor predictor independiente de la mortalidad intrahospitalaria en estos pacientes.

En aquellos bancos sin problemas de falta de donaciones es habitual, con el propósito de evitar la caducidad de la sangre, transfundir las unidades más próximas a la fecha de caducidad de las mismas, en cambio en nuestro centro (comunicación personal García Erce JA) la vida media de la sangre transfundida no supera las tres semanas por la escasez de la misma.

### **3.4 Alternativas a la TSA**

El hecho de que la sangre alogénica sea un recurso limitado y la existencia de riesgos asociados a la TSA: inmunológicos, no inmunológicos e inmunomodulación, han hecho que se desarrollen alternativas para tratar de paliar los efectos adversos de la transfusión de sangre alogénica en el tratamiento de la anemia perioperatoria en cirugía ortopédica y en otro tipo de cirugías con una pérdida hemática previsible: cardiaca, vascular y hepática principalmente.

Estas medidas consisten en optimizar la preparación preoperatoria del paciente evitando la presencia de anemia preoperatoria o trastornos de la hemostasia; estimular el uso de sangre autóloga; minimizar la pérdida sanguínea mediante una adecuada técnica anestesicoquirúrgica y con medidas farmacológicas; y mejorar la transfusión de sangre alogénica utilizando criterios restrictivos de transfusión, minimizando el tiempo de almacenamiento de las unidades a transfundir , utilizando hemoderivados leucodeplecionados y utilizando fármacos inmunomoduladores.

Trataremos de forma más amplia las siguientes medidas:

- Definición de **criterios restrictivos transfusionales**
- **Transfusión de sangre autóloga:** programas de autodonación preoperatoria y utilización de reuperadores hemáticos intraoperatorios y postoperatorios.
- **Estimulación de la eritropoyesis**, con la utilización de fármacos que la potencien: Fe, eritropoyetina y ácido fólico.
- **Disminución del sangrado:** valoración preoperatoria de la hemostasia, utilización de fármacos inhibidores de la fibrinolisis: Ac. Tranexámico, aprotinina...
- **Hemodilución aguda normovolémica**

#### **3.4.1 Criterios restrictivos transfusionales**

Para desarrollar una óptima estrategia transfusional, es necesario definir los niveles de hemoglobina que marcan el límite por debajo del cual estaría indicado transfundir y por encima del cual no. En un paciente estable y sin otros signos o síntomas clínicos de anemia.

El trabajo de Hébert publicado en 1.999<sup>35</sup> permite concluir que la práctica transfusional restrictiva, con un umbral de transfusión fijado en un nivel de Hb de 7 g/dL y un rango de hemoglobinemia entre 7 y 9 g/dL es, atendiendo a la supervivencia, al menos tan efectivo, y podría incluso resultar superior, a una estrategia transfusional liberal, con un umbral de transfusión fijado en 10 g/dL y un rango entre 10 y 12g/dL.

La transfusión debería limitarse a la mínima cantidad necesaria para situar el nivel de hemoglobina del paciente por encima de este nivel límite.

Debería evitarse que el nivel de hemoglobina del paciente descienda por debajo de los límites definidos, especialmente ante una perspectiva de un sangrado quirúrgico importante. La utilización de estimuladores de la eritropoyesis colabora a este objetivo limitando el riesgo de TSA.

### **Concentración límite de Hb preoperatoria**

La concentración de hemoglobina preoperatoria es factor predictor del riesgo de TSA (G. Erce et al)<sup>20</sup>. No está definida concretamente la concentración óptima de Hb preoperatoria, este valor depende del tipo de cirugía y del sangrado previsto y de las características del paciente. Sí es una recomendación aceptada que, si es posible, una anemia preoperatoria debe ser tratada antes de ser sometido a la cirugía para limitar el riesgo de exposición a sangre alogénica (Goodnough)<sup>12</sup>.

### **Concentración límite de Hb intraoperatoria**

La interpretación de un hemograma intraoperatorio debe tener en cuenta el estado de la volemia del paciente, cuya alteración implica una variación de la concentración de Hb en sangre. Una transfusión intraoperatoria ha de estar justificada por la presencia de inestabilidad hemodinámica continuada o por la previsión de un sangrado quirúrgico y/o postquirúrgico importante.

En cirugía protésica de rodilla suele operarse bajo isquemia de la extremidad intervenida, por lo que el sangrado quirúrgico es mínimo. No existe por tanto causa que pueda provocar un importante descenso de la concentración de hemoglobina en sangre.

En cirugía cardiaca (By-pass aortocoronario) hay estudios que han definido un hematocrito de 0,17 como valor límite por debajo del cual se incrementa el riesgo de mortalidad y disfunción ventricular.

## **Concentración límite de Hb postoperatoria**

Este límite se ha establecido como un rango entre 7 y 10 g/dl, indicándose la transfusión entre estos valores atendiendo a la clínica.

No existe evidencia de beneficio alguno que justifique una transfusión postoperatoria con una concentración de Hb por encima de 10g/dl.

Estudios experimentales muestran que concentraciones de Hb por debajo de 7g/dL provocan cambios electrocardiográficos y disfunción ventricular en animales con estenosis coronaria. Por debajo de este valor está justificada la transfusión. En pacientes con patología cardiovascular importante se prefiere fijar este límite en 8g/dl e incluso 9g/dl.

### **3.4.2 Transfusión de sangre autóloga**

La transfusión de sangre autóloga, autotransfusión, soluciona importantes problemas asociados a la TSA: Se eliminan posibles complicaciones de carácter inmunológico, desaparece el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas y disminuye el consumo de unidades de sangre donadas para uso general. Sin embargo, no se controlan muchas de las posibles complicaciones no inmunológicas asociadas a la TSA. Actualmente se están utilizando dos estrategias de transfusión de sangre autóloga en pacientes sometidos a ATR: Programas de donación de sangre autóloga preoperatoria y utilización de recuperadores hemáticos.

#### **Autodonación preoperatoria**

**Los programas de donación de sangre autóloga preoperatoria** disminuyen de forma efectiva el riesgo de TSA. Los resultados del meta-análisis de 2.004 firmado por Carless, que analiza las diferentes estrategias de ahorro de sangre alogénica basadas en la reinfusión de sangre autóloga, indican que la autotransfusión preoperatoria globalmente reduce en un 63% la probabilidad de recibir TSA (RR: 0.37, IC95%: 0.26 – 0.54), variando en función del tipo de cirugía (RR:0.16 para cirugía ortopédica; RR: 0.49 para cirugía cardiaca) y de la existencia o no de un protocolo de transfusión (RR: 0.49 vs. 0.15, respectivamente)<sup>36</sup>.

Feagan<sup>37</sup> en un estudio multicéntrico también observa una disminución de la tasa de transfusión alogénica en artroplastia primaria de rodilla desde un 24,5% (CI: 22,4-26,6) hasta un 15,3% (CI: 11,4-19,2). Sin embargo destaca que los pacientes incluidos en un programa de autodonación presentan mejores condiciones médicas basales que aquellos que no están incluidos.

La inclusión en el programa exige unas condiciones médicas y analíticas mínimas -un nivel de Hb previo al inicio del proceso de predonación de al menos 11 g/dL- que suponen un menor riesgo de TSA. Haciendo otra lectura de este mismo hecho, esta técnica de ahorro de sangre no permitiría satisfacer las necesidades de aquellos pacientes que no cumplen estas condiciones mínimas, por lo que es preciso desarrollar otras alternativas de ahorro de sangre para estos pacientes<sup>38</sup>.

Se han definido otras **limitaciones** o inconvenientes de la autotransfusión preoperatoria: Exige una adecuada programación de la cirugía para evitar la caducidad de las unidades predonadas, que tienen un tiempo máximo de almacenaje limitado a 35 días. Es necesaria una adecuada coordinación entre los Servicios implicados en el proceso: Hematología, Anestesiología, UCI y los servicios quirúrgicos. En ATR un alto porcentaje de las unidades predonadas no son utilizadas, lo que supone un coste que no se rentabiliza. La existencia de unidades de predonación incrementa el riesgo de transfusión, al disminuir la percepción de riesgo. La predonación implica un riesgo de presentar niveles de concentración de hemoglobina preoperatorios inferiores, incrementando el riesgo de anemia perioperatoria. Además, la autotransfusión preoperatoria está expuesta a los mismos posibles errores en los procesos de extracción, almacenaje, identificación y reinfusión que la transfusión de sangre alogénica.

Existen **criterios de exclusión** para la autodonación y autotransfusión definidos legalmente en el real decreto RD1088/2005<sup>23</sup>

### **1. Criterios de exclusión permanente.**

1.1 Enfermedad cardiaca grave, dependiendo de las circunstancias clínicas en el momento de la extracción.

1.2 Personas con antecedentes de:

- a. Hepatitis B, excepto las personas que resulten negativas al antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs), cuya inmunidad haya sido demostrada.
- b. Marcadores positivos para el VHC.
- c. Marcadores positivos para VIH- I/II.
- d. Marcadores positivos para HTLV I/II.

### **2. Criterios de exclusión temporal.**

2.1 Infección bacteriana activa.

## **Recuperación Hemática intra y postoperatoria**

La utilización de **recuperadores hemáticos intra o postoperatorios** evita la anemización quirúrgica y no requiere una programación tan estricta como los programas de predonación autóloga.

**La recuperación hemática intraoperatoria** se realiza con los recuperadores celulares (*cell saver*), que a partir de la sangre aspirada del campo operatorio obtienen un concentrado de hematíes en suero salino listo para su transfusión al paciente. Con este procedimiento es posible recuperar en torno al 60-80% de los eritrocitos de la sangre aspirada.

Su utilización está indicada en aquellos procesos en los que se prevea obtener al menos la cantidad equivalente a una unidad de concentrado de hematíes. En la ATR el campo quirúrgico suele ser exangüe si se interviene con isquemia de la extremidad. En esta circunstancia no estaría indicado el uso de recuperador intraoperatorio. En casos de ATR la utilidad de los recuperadore intraoperatorios se limitaría a casos intervenidos sin isquemia de la extremidad.

**La autotransfusión postoperatoria** consiste en la recuperación, procesado y reinfusión de la sangre procedente de los drenajes quirúrgicos. La sangre reinfundida en la autotransfusión postoperatoria suele ser filtrada y no lavada, mientras que en la autotransfusión intraoperatoria la sangre reinfundida es filtrada y lavada.

La autotransfusión postoperatoria está indicada en procesos en los que se espera obtener un sangrado postoperatorio inmediato (en las seis primeras horas después de la intervención) de al menos 400cc. Esta sangre drenada debe ser “ limpia”, circunstancia que se da en los pacientes sometidos a ATR.

Muñoz en un capítulo de revisión, referenciando a Hamer A<sup>39</sup>, define las **contraindicaciones** a la autotransfusión postoperatoria que se concretan en las siguientes:

- *Insuficiencia renal.* La posibilidad de retransfundir cantidades importantes de Hb libre podrían agravar el cuadro.
- *Función hepática alterada.* Por la posibilidad de no depuración de la Hb libre.
- *Trastornos de la coagulación.* Por la posibilidad de provocar un episodio agudo de coagulopatía la situación.
- *Pacientes con alteraciones de la serie roja,* como anemia falciforme o betatalasemia.

- *Utilización de agentes hemostáticos locales utilizados por el equipo quirúrgico.* Por el riesgo de infusión en el torrente sanguíneo
- *Irrigación del campo con soluciones inadecuadas:* betadine, clohexidina, agua oxigenada, antibióticos tópicos u otras sustancias no administrables por vía parenteral (salvo que se realice un lavado exhaustivo de la herida quirúrgica con solución salina antes del cierre de la misma)
- *Pacientes seropositivos HIV, Hepatitis B y C.* Aunque no es una contraindicación a la técnica, ya que la reinfusión de la sangre no parece reactivar el proceso, sí que deben de extremarse las precauciones para evitar contagios entre el personal sanitario.
- *Negativa del paciente a aceptar la técnica.*
- *Falta de experiencia del equipo quirúrgico, el anestesiólogo o el personal de enfermería en la utilización de la técnica*
- *Patología séptica o neoplásica.* Por la posibilidad de retransfundir bacterias, que podrían producir una sepsis, o células neoplásicas y diseminar la neoplasia.

La imposibilidad de calcular de forma precisa el sangrado postoperatorio implica el riesgo de reinfusión de sangre en pacientes que no precisarían transfusión, lo que supone asumir un riesgo y un coste innecesarios. Muñoz considera que en pacientes con Hb preoperatoria mayor de 14 g/dl no estaría indicado el uso de recuperador hemático postoperatorio.

### **Recomendaciones y precauciones para su utilización**

Muñoz también define una serie de recomendaciones y precauciones sobre la utilización de los recuperadores hemáticos destinadas a evitar posibles complicaciones,

#### **- Para reducir complicaciones sépticas:**

- La sangre autotransfundida debe ser recogida y reinfundida dentro de un período de 4-6 horas, aunque existen trabajos en los que se ha realizado una recolección-reinfusión secuencial durante las primeras 24 horas del postoperatorio.
- Esta sangre no puede ser donada al banco de sangre ni debe almacenarse.
- Deben usarse antibióticos de amplio espectro en el caso de sospecha de contaminación.

**- Para reducir complicaciones de microembolismos:**

- Uso adicional de microfiltros en la línea de reinfusión para eliminar microagregados y partículas de grasa. Estos filtros se han mostrado también eficaces en la eliminación de bacterias y células tumorales.

**- Para reducir posibles efectos secundarios por hemólisis:**

- Utilizar bajas presiones de aspiración (<100 mmHg) en los tubos de drenaje.

**- Para evitar una posible coagulopatía:**

- Limitar la cantidad de sangre no lavada reinfundida a 1500 mL.
- Deben usarse anticoagulantes en el colector de sangre autóloga para prevenir la coagulación del sistema. Se recomienda en este sentido el uso de citrato fosfatodextrosa (CPD) cuando la sangre va a ser reinfundida sin lavar, aunque un sangrado lento no precisará anticoagulante ya que la sangre se recolectará desfibrinada. Si la sangre va ser procesada, es preferible la heparina al citrato ya que con ésta se produce menos hemólisis durante el procesamiento.

Se han planteado dudas sobre la **calidad y la seguridad de la sangre reinfundida con la utilización de recuperadores intra y postoperatorios**. Un análisis comparativo entre la sangre almacenada en el drenaje quirúrgico y la sangre de banco evidencia que la sangre de drenaje posee una mayor capacidad de liberación de oxígeno a los tejidos, pese a tener un menor hematocrito, mejores características reológicas y menores alteraciones iónicas que la sangre de banco.

Estas diferencias se acentúan conforme se incrementa el tiempo de almacenamiento de la sangre de banco. El filtrado, lavado y concentrado de la sangre recuperada incrementa el hematocrito y disminuye la concentración de iones y contaminantes<sup>40 41 42</sup>.

La sangre reinfundida procedente del drenaje quirúrgico posee factores de coagulación activados y productos de degradación del fibrinógeno que podrían ser causa de coagulopatía. Sin embargo no se ha encontrado un aumento significativo del sangrado ni trastornos de la coagulación expresivos clínicamente<sup>43</sup>.

El contenido de partículas de grasa, potencial causa de embolismo graso y de distress respiratorio, se controla con el uso de un filtro entre el recipiente de recolección y el de reinfusión, manteniendo en posición vertical el recipiente de recolección y desecharlo los últimos 80-100 cc. Estas medidas permiten eliminar el 90% de las partículas de grasa de la sangre recolectada. El 10 % restante se elimina por los filtros desleucocitadores.

No existen diferencias en los niveles de mediadores inflamatorios perioperatorios entre los pacientes que reciben sangre recuperada no lavada y los que no la reciben<sup>44 45</sup>.

La reinfusión de sangre filtrada y no lavada parece provocar una activación de los leucocitos Natural Killer, que podría justificar los datos publicados que la relacionan con un menor índice de infecciones postoperatorias y una menor estancia.

### **3.4.3 Alternativas a la TSA: Estimulación de la Eritropoyesis**

#### **Eritropoyesis<sup>46</sup>**

Es el proceso de proliferación, maduración y diferenciación de los eritrocitos a partir de las células madre hematopoyéticas. En el adulto este proceso tiene lugar en la médula ósea de los huesos esponjosos: vértebras, esternón, costillas, ilíacos y en las porciones proximales de húmeros y tibias fundamentalmente. Las células madre pluripotenciales pasan por múltiples estadios madurativos en la médula ósea, hasta transformarse en reticulocitos. Los reticulocitos pasan de la médula ósea a la circulación periférica, donde se transforman en eritrocitos maduros.

La proliferación celular está controlada por un grupo factores de crecimiento hemopoyético. Se han identificado como tales: IL-3 (multiFEC), IL-9, IL-11, Steel Factor, insulin-like growth factor tipo 1 (IGF1), TPO y GM-CSF. Los *inductores de la diferenciación* regulan las últimas fases del proceso madurativo de los eritrocitos. Factores externos, tales como una baja oxigenación tisular, influyen en la concentración de estos grupos de proteínas, de forma que se estimula o inhibe el proceso en función de las necesidades fisiológicas.

La **eritropoyetina** es una glucoproteína sintetizada principalmente en el riñón (90% del total). Es el principal factor estimulador de la eritropoyesis. Provoca una inhibición de la apoptosis de los precursores eritroides, promueve su supervivencia, proliferación y maduración, y acelera la diferenciación en los distintos estadios eritroblásticos, acortando la duración del proceso de formación de eritrocitos.

Su síntesis está modulada por el nivel de oxigenación tisular, de forma que situaciones de hipoxia inducen la formación de la misma. Su concentración se mantiene constante con niveles de Hb por encima de 10 g/dL. Los niveles de EPO en plasma no varían con la edad ni con el sexo, en ausencia de anemia o hipoxia tisular son constantes. Así en individuos sanos el rango varía entre 5-25 mU/ml.

Por debajo de 10 g/dL de concentración de hemoglobina en sangre, la síntesis de eritropoyetina se incrementa de forma exponencial estimulando la formación y desarrollo de precursores eritroides. Una hemorragia importante, como puede ser la provocada en una artroplastia total de rodilla, en una persona sana, provoca una hipoxia tisular que induce un aumento de la síntesis de EPO, con un incremento de la formación de hematíes del doble al triple en un plazo de 7 a 10 días.

La masa eritroide medular y los niveles de citoquinas inflamatorias pueden influir en la producción y los niveles séricos de eritropoyetina. Las citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF y TGF  $\beta$ ) son responsables de los bajos niveles de ésta en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas

### **Ácido fólico, Vitamina B12 y Hierro**

La **vitamina B12** y el **ácido fólico** son dos vitaminas esenciales para la síntesis del ADN. Ambas participan en la formación del trifosfato de timidina, uno de los bloques estructurales del ADN. El déficit de B12 y/o ácido fólico se traduce en una menor y peor capacidad de síntesis del ADN. Este hecho afecta al proceso de proliferación y diferenciación celular de la eritropoyesis, de forma que en situaciones de déficit, se produce un enfleantamiento del proceso y una formación de eritrocitos anómalos, caracterizados por ser de mayor tamaño (macrocitos) y tener una membrana citoplasmática más delgada, más irregular y más frágil que los eritrocitos normales. Mantienen la capacidad de oxigenación tisular, pero las alteraciones en la membrana son causa de una vida media acortada a la mitad o a un tercio de lo normal.

El **déficit de B12** puede deberse a una dieta pobre en esta vitamina, situación que puede darse en vegetarianos estrictos por ejemplo, o a trastornos en la absorción de la misma, como ocurre en la anemia perniciosa. La administración de vitamina B12 vía oral, o bien de cianocobalamina intramuscular nos permite corregir la carencia. Las necesidades de vit B 12 para mantener la maduración de los hematíes normales es de 1 a 3 microgramos al día. Las reservas normales hepáticas y en otras localizaciones ascienden a 1.000 veces esta cantidad, por tanto son necesarios de tres a cuatro años de absorción deficiente para provocar una anemia por déficit de B12.

El **ácido fólico** está presente en verduras verdes, algunas frutas, hígado y otras carnes. Se destruye fácilmente durante el cocinado y puede haber trastornos de absorción intestinal. El déficit de ácido fólico puede ser causa de fracaso en la maduración de los hematíes.

**El hierro** es componente fundamental de la molécula de hemoglobina. La cantidad total de hierro en el organismo es de 4-5 gramos. El 65% del total se encuentra en forma de hemoglobina. El 0,1% se combina con la transferrina en el plasma sanguíneo. Entre un 15 y un 30% del total se encuentra almacenado en el parénquima hepático y en el sistema reticuloendotelial en forma de ferritina.

El hierro se absorbe en el intestino delgado. Se combina en el plasma con la apotransferrina para formar transferrina. Es una unión débil, de forma que el hierro se puede liberar cualquier célula del organismo. El exceso de hierro se almacena principalmente en los hepatocitos y en el sistema reticuloendotelial en forma de ferritina. Cuando la cantidad de hierro en el organismo excede lo que la reserva de apoferritina puede acomodar, el hierro se almacena en una forma extremadamente insoluble que es la hemosiderina.

La transferrina se une fuertemente a los receptores de membrana de los eritroblastos en la médula ósea. Por endocitosis la transferrina se hace intracelular y deposita el Fe en la mitocondria de los eritroblastos, donde se sintetiza el hem.

El hierro, el ácido fólico y la vitamina B12 son esenciales para una adecuada eritropoyesis. Toda estrategia que pretenda prevenir y tratar la anemia perioperatoria debe garantizar unos niveles adecuados.

### **Causas de trastorno de la Eritropoyesis en pacientes sometidos a ATR**

Los pacientes sometidos a ATR pueden presentar un proceso de eritropoyesis deficiente por varias causas que exponemos.

Los pacientes sometidos a cirugía, los que padecen una sepsis, o se encuentran en estado crítico, sufren un proceso inflamatorio agudo o subagudo que implica una liberación de citocinas cuyos efectos incluyen un bloqueo del hierro, “**déficit funcional del hierro**” caracterizado por una disminución de hierro sérico, de transferrina y de la saturación de transferrina, y por un incremento de la concentración de ferritina en sangre, que impide su disponibilidad para la eritropoyesis.

La Hepcidina es una proteína cuyos niveles, regulados por la IL-6, se elevan hasta 100 veces en situaciones de sobrecarga patológica de hierro y en procesos inflamatorios agudos y crónicos, provocando una inhibición de la absorción intestinal de hierro y un secuestro del mismo por los macrófagos<sup>72</sup>. Esta situación hace inútil la administración de hierro vía oral en procesos inflamatorios como los descritos y apoyaría la utilización del hierro vía endovenosa para tratar situaciones carenciales o disfuncionales en pacientes con patología inflamatoria.

La ATR está indicada generalmente en casos de gonartrosis tricompartimental, patología propia de pacientes ancianos que pueden presentar patologías asociadas. En la **anemia asociada a procesos crónicos** existe una eritropoyesis deficiente, por tres mecanismos mediados por citocinas proinflamatorias:

1. La síntesis renal de EPO inducida por un descenso en la masa eritrocitaria es menor.
2. Existe una inhibición del efecto antiapoptótico de la EPO sobre precursores eritroides.
3. La utilización del hierro es inadecuada por una malabsorción intestinal y la inhibición de la liberación desde los macrofagos.

A parte del stress quirúrgico, que implica un trastorno de la eritropoyesis, debe considerarse que la ATR es una cirugía sangrante. La **perdida hemática** en una ATR puede suponer una disminución de la concentración de Hb en sangre de 4 g/dL. Es necesario que los niveles de depósito de Fe, ácido fólico y vitamina B12 sean suficientes para compensar la pérdida.

La utilización de fármacos, que garanticen estos niveles, la utilización del Fe vía endovenosa, puesto que la absorción intestinal en estas situaciones está afectada, y la utilización de EPO exógena para paliar la inhibición de su síntesis y función, son medidas destinadas a optimizar la eritropoyesis, con la finalidad de compensar la perdida hemática quirúrgica con un bajo índice de transfusión de sangre alogénica.

### **Tratamiento del déficit de factores madurativos: Hierro oral**

El tratamiento con hierro oral es de elección en pacientes con déficit de hierro, en pacientes incluidos en un programa de autodonación preoperatoria y en pacientes tratados con eritropoyetina preoperatoria. La forma de administración habitual, por una mejor absorción intestinal, es sulfato ferroso. Debe administrarse alejado de las comidas. Su absorción mejora en un medio ácido, por lo que el ácido ascórbico la potencia. Las tetraciclinas, los inhibidores de la bomba de protones y los antiácidos interfieren en la absorción del hierro oral

Está contraindicado en casos de enfermedad inflamatoria gastrointestinal, úlcus gástrico o duodenal y en casos de hemorragia digestiva alta. Puede provocar una dispepsia a los 30-60 min de la toma, este efecto es dosis dependiente. La diarrea y el estreñimiento también se relacionan con la administración de hierro oral.

## **Tratamiento del déficit de factores madurativos: Hierro endovenoso**

Las **indicaciones** del hierro endovenoso son la intolerancia o contraindicación al tratamiento con hierro oral, la mala absorción intestinal, las pérdidas incontroladas de sangre y el déficit funcional de hierro.

La aparición en 2002 de **hierro sacarosa** con un mejor perfil de seguridad que su predecesor, hierro dextrano, que se asociaba con un alto índice de complicaciones (25%) y un riesgo de shock anafiláctico de un 2%, ha permitido una expansión en su utilización y la aparición de nuevas indicaciones. Se ha utilizado el hierro endovenoso para la optimización de programas de autodonación autóloga, sobre todo en casos en los que se asocia una enfermedad inflamatoria crónica, en casos de programas de autodonación agresivos en los que se pretende obtener al menos cuatro unidades predonadas y en casos en los que se asocia tratamiento con eritropoyetina exógena. Se ha utilizado para incrementar la efectividad de la administración de eritropoyetina perioperatoria, en el tratamiento de la anemia de enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, en pacientes críticos, en cirugía urgente y en la anemia postparto.

La buena tolerancia clínica del hierro sacarosa se debe a que su estructura molecular es muy similar a la de la ferritina. Su inicio de acción es rápido, a los 5 minutos de la administración ya está disponible en la médula ósea, y prolongado en el tiempo, su acción máxima tiene lugar a los 15-30 días de la administración. Su eliminación renal es escasa.

Los efectos secundarios son infrecuentes y leves: dolor a la administración, flebitis, sabor metálico e hipotensión, que se relaciona con la velocidad de la administración. Menos del 0,5% de los pacientes que son tratados con hierro sacarosa endovenoso padecen efectos adversos colaterales. La incidencia de efectos adversos en el tratamiento con hierro oral puede alcanzar el 40%, lo que nos reafirma en la consideración del hierro endovenoso como un fármaco seguro y con buena tolerancia. No se ha observado un incremento en las tasas de infección o de mortalidad asociado a su uso<sup>47</sup>.

## **Estimulación de la eritropoyesis: Eritropoyetina exógena**

La primera patología para la que se autorizó el uso de la eritropoyetina exógena fue la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. Se han incrementado las indicaciones de la eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO).

Actualmente está aceptado su uso para el tratamiento de la anemia y prevención de transfusión de sangre alogénica en pacientes infectados por el virus VIH

en tratamiento con zidovudina, en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico o con una neoplasia amieloide, en programas de donación autóloga preoperatoria, en procesos de cirugía ortopédica, en pacientes pediátricos y en pacientes críticos.

El uso de la rHuEPO, tal y como nos recuerda “the Seville document”<sup>47</sup>, debe respetar tres recomendaciones importantes:

1. La eritropoyetina exógena solo debería administrarse en casos de cirugía electiva si se prevé un sangrado perioperatorio moderado o alto (no concreta la medida), o en casos de pacientes críticos con una hemoglobina preoperatoria < 13 g/dL.
2. El objetivo terapéutico debe ser incrementar al menos 1g/dL el nivel de Hb.
3. Debe interrumpirse el tratamiento si se alcanza un nivel de Hb en sangre de 15 g/dL.

La eritropoyetina humana recombinante (epoetina alfa) administrada preoperatoriamente ha demostrado su eficacia frente al placebo para reducir el riesgo de transfusión de sangre alogénica en cirugía ortopédica<sup>48</sup>, también en cirugía cardiaca. La máxima eficacia se consigue en pacientes con Hb entre 10-13 g/dl. Su capacidad de mejorar la Hb preoperatoria es independiente de la edad, resultando igual de eficaz en pacientes de edad avanzada.

La eritropoyetina ha demostrado también su eficacia como coadyuvante de la donación autóloga preoperatoria en cirugía ortopédica y cardiaca. La mejor relación coste/beneficio se consigue en las intervenciones potencialmente más sangrantes que requieran múltiples unidades autólogas (más de tres), ya que permite conseguir la unidades de sangre autólogas deseadas manteniendo un adecuado nivel de Hb preoperatoria.

El tratamiento con eritropoyetina debe complementarse con el aporte de hierro, para evitar una estimulación de la eritropoyesis deficitaria en hierro. La forma de administración, oral o intravenosa, dependerá del momento en que tenga lugar el tratamiento, antes o después de la cirugía, de la capacidad de absorción del Fe oral y de la existencia de patología gástrica que pueda contraindicar el tratamiento con hierro oral.

Los efectos secundarios tras su administración son escasos en el paciente quirúrgico, sin embargo suele excluirse del protocolo de tratamiento con eritropoyetina

a pacientes con patología cardiovascular grave, HTA no controlada y antecedentes de enfermedad tromboembólica o trombosis venosa profunda.

### **3.4.4 Fármacos que disminuyen el sangrado per quirúrgico mediante efecto antifibrinolítico.**

#### **Aprotinina**

La aprotinina ha demostrado disminuir el sangrado per quirúrgico en cirugía cardiaca y cirugía hepática<sup>49</sup>. En cirugía Ortopédica su uso está condicionado por el riesgo elevado de reacción anafiláctica en casos de reexposición, y sobretodo por el riesgo de trombosis derivado de su efecto antifibrinolítico<sup>25</sup>.

La aprotinina ha sido utilizada en cirugía protésica de cadera unilateral<sup>50</sup>, bilateral y de revisión<sup>51</sup>, en cirugía protésica de rodilla<sup>52</sup>, en cirugía del raquis<sup>53</sup>, en cirugía tumoral y en recambios protésicos septicos<sup>54</sup>. Estos estudios demuestran una disminución del sangrado entre el 25 y el 60%. La disminución es más acusada en procesos en los que la pérdida hemática es mayor.

Se recomienda que su uso debe valorarse en y restringirse a aquellos casos en los que se prevé un sangrado elevado, artroplastias de revisión y artroplastias bilaterales, en los que otras estrategias de ahorro de sangre no son aplicables (testigos de Jehová, por ejemplo).

#### **Ácido tranexámico**

Es un inhibidor de la fibrinolisis. Su utilización en cirugía protésica de rodilla ha demostrado una disminución del sangrado per quirúrgico entre el 43 y el 54%, una disminución del nº de unidades de sangre transfundidas y un menor nº de pacientes expuestos a sangre alogénica. Su utilización, al igual que el de la aprotinina, está condicionada por el incremento del riesgo de trombosis que supone<sup>25</sup>.

### **3.4.5 Hemodilución aguda normovolémica**

La hemodilución aguda normovolémica consiste en una extracción y anticoagulación de un volumen predefinido de sangre y la reinfusión simultanea de una solución cristaloide o coloide acelular para mantener la normovolemia, en previsión de una reinfusión de la sangre extraída una vez finalizada la cirugía. Se han utilizado hemodiluciones extremas, sin embargo, la hemodilución moderada, hasta un hematocrito en torno a 25 g/dL, es la más empleada.

La hemodilución se realiza inmediatamente después de la inducción anestésica. Las unidades de sangre deben ser etiquetadas y definirse el orden en el

que han sido extraídas. Pueden conservarse en el quirófano a temperatura ambiente hasta 6 horas después de su extracción. Si requieren un tiempo de almacenamiento mayor, deben ser refrigeradas y cruzadas previamente a la reinfusión.

Existen pocos estudios de primer nivel de evidencia demuestran que esta técnica permite efectivamente una reducción del riesgo de transfusión alogénica en procesos en los que es previsible un sangrado moderado o alto. Comparando esta técnica con otras estrategias de ahorro de sangre no se ha observado que la hemodilución permita menores tasas transfusionales.

Aunque tres metaanalisis no asociaron la hemodilución normovolémica con un incremento de la morbilidad, un estudio observacional en cirugía cardiaca identificó la hemodilución como factor de riesgo independiente de fallo renal agudo. Son necesarios estudios bien diseñados que permitan conclusiones más potentes sobre la utilidad de esta técnica de ahorro de sangre.<sup>36, 55, 56, 57.</sup>

## **4 MATERIAL Y MÉTODOS**

---

### **4.1 Diseño del estudio**

#### **4.1.1 Tipo de Estudio**

Es un estudio prospectivo observacional comparativo, que pretende evaluar la efectividad y eficiencia de un protocolo de tratamiento de la anemia perioperatoria en ATR basado en el uso de criterios restrictivos transfusionales y en la utilización de fármacos que estimulan la eritropoyesis.

#### **4.1.2 Población Diana**

La población diana es el conjunto de pacientes susceptibles de ser sometidos a una artroplastia total de rodilla primaria, indicada por gonartrosis, artritis reumatoide o necrosis de cóndilo femoral, pertenecientes al área de influencia geográfica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

#### **4.1.3 Tamaño Muestral**

El tamaño muestral se ha calculado en función de la variación de la tasa transfusional que prevemos entre el grupo de estudio y la población de pacientes sometidos a ATR en los que históricamente no se ha seguido un protocolo de ahorro de sangre. El tamaño muestral es de 78 casos en cada brazo con una p de 0.05, un error beta y una diferencia a calcular de 20% de disminución de tasa transfusional histórica de artroplastia total de rodilla, 30%, definida en el artículo referenciado<sup>20</sup>.

#### **4.1.4 Criterios de inclusión y exclusión**

Los **criterios de inclusión** son:

- Pacientes que van a ser sometidos a una artroplastia total primaria de rodilla indicada por gonartrosis, artritis reumatoide o necrosis de cóndilo femoral en el Hospital universitario Miguel Servet en las fechas en las que se realiza el estudio.

Los **criterios de exclusión** son:

- Presencia de patología neoplásica maligna activa.
- Infección bacteriana activa
- Patología hematológica o trastornos de coagulación conocidos.
- Enfermedad hepática o renal

- Terapia anticoagulante oral en el momento de la cirugía
- Contraindicación para el tratamiento con los fármacos estimuladores de la eritropoyesis utilizados en el grupo de estudio
- Negativa del paciente a su inclusión o permanencia en el estudio.

#### **4.1.5 Selección de Pacientes y Definición de los Grupos de Estudio y Control**

Los casos estudiados son una serie consecutiva de pacientes ingresados en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza para ser sometidos a una artroplastia total de rodilla indicada por gonartrosis, artritis reumatoide o necrosis de cóndilo femoral entre enero de 2004 y abril de 2005.

La asignación de cada paciente al grupo de estudio o al grupo control depende de la unidad de trabajo responsable del mismo. El Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza está estructurado en unidades funcionales: Unidad de Rodilla, Unidad de Columna, Unidad de Hombro y Codo, Unidad de Ortopedia Infantil, Unidad de Tumores, Unidad de Cirugía mayor ambulatoria y Unidades de Cirugía Ortopédica general: Equipos B y C. Cada unidad asume patología específica de su área de conocimiento, si bien la patología básica de la especialidad, como suele considerarse una artropatía de rodilla en la que se indica una artroplastia primaria de rodilla, es asumida por todas las unidades, excepto por las Unidades de Ortopedia Infantil y de Cirugía mayor ambulatoria. Aquellos pacientes responsabilidad de la Unidad de Rodilla son incluidos en el grupo de estudio. Los pacientes que son responsabilidad del resto de las unidades de trabajo del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología son incluidos en el grupo control.

En el **grupo de estudio** se aplica el protocolo de ahorro de sangre basado en criterios restrictivos transfusionales y en el uso de fármacos que estimulan la eritropoyesis.

El **grupo control** se caracteriza por la no aplicación de este protocolo restrictivo transfusional, y en él se aunán distintas tendencias en el manejo de la anemia perioperatoria en ATR. Incluye casos en los que se ha utilizado recuperador hemático postoperatorio, casos en los que se ha seguido un programa de donación autóloga preoperatoria y casos en los que no se ha tomado medida alguna para la reducción del riesgo de transfusión sanguínea alogénica.

## **4.2 Técnica quirúrgica**

Los pacientes incluidos en el estudio, antes de la intervención quirúrgica han sido sometidos a un estudio analítico preoperatorio, que incluye hemograma, coagulación y bioquímica básica. Se les ha realizado una radiografía de tórax y electrocardiograma. Todos han sido valorados en consulta preoperatoria por el Sº de Anestesia. La técnica anestésica de elección es la anestesia locorregional.

En aquellos casos en que los pacientes estaban en tratamiento con medicación anticoagulante, esta se ha suspendido, iniciándose tratamiento con heparina de bajo peso molecular de acuerdo con las indicaciones del Servicio de Hematología. La cirugía se ha realizado una vez normalizados los parámetros relativos al estado de la coagulación.

Igualmente la medicación antiagregante era suspendida los días previos a la intervención con la finalidad de eliminar el riesgo hemorrágico, iniciándose en ese instante el tratamiento con heparina de bajo peso molecular, de forma que consideramos esta medicación no ha tenido influencia en el sangrado perioperatorio.

En todos los casos la intervención se ha realizado bajo isquemia profiláctica de la extremidad intervenida utilizando un manguito neumático en la raíz del muslo con una presión comprendida entre 280 y 300mm de Hg.

En todo caso se ha realizado profilaxis antibiótica de acuerdo con las indicaciones de la Comisión de Infecciones de nuestro centro: amoxicilina 2 g + ácido clavulánico 200 mg iv 1 hora antes de la cirugía y amoxicilina 1g + ácido clavulánico 100 mg iv cada 8 horas durante 48 horas después de la intervención. En caso de alergia a penicilina la pauta antibiótica recomendada consiste en teicoplanina 400 mg iv 1 hora antes de la cirugía y teicoplanina 200 mg iv cada 12 horas durante 48 horas después de la intervención.

Se ha realizado profilaxis antitrombótica de acuerdo con las indicaciones de la comisión hospitalaria: Enoxaparina sc cada 24 horas desde la víspera de la cirugía y hasta 1 mes después de la cirugía ajustando la dosis en función del peso y patología del paciente.

Se ha utilizado una vía de abordaje anterior longitudinal medial centrada sobre la rótula. El límite proximal de la incisión se localiza 3 cm proximalmente al polo superior de la rótula y el límite distal se encuentra inmediatamente distal a la

tuberrosidad tibial anterior. Se realiza artrotomía medial, luxación y eversión de la rótula.

La prótesis implantada, en todos los casos, ha sido el modelo Nex Gen® de Zimmer®, con conservación de ligamento cruzado posterior (CR), o con resección del mismo y estabilización posterior (LPS).

En todos los casos, excepto en aquellos en los que se ha utilizado recuperador hemático postoperatorio, se han utilizado drenajes de aspiración tipo Redón, dos intraarticulares y uno subcutáneo. Todos ellos aspirativos.

No se ha realizado una liberación de la isquemia previa al cierre quirúrgico para la realización de hemostasia. La liberación de la isquemia se realiza una vez colocado el vendaje compresivo desde la raíz de los dedos hasta la raíz del muslo, donde está situado el manguito. Tras la retirada del manguito se prolonga el vendaje compresivo proximalmente hasta cubrir la zona ocupada por aquel y se abren los drenajes. Se mantiene el vendaje compresivo hasta la retirada de los drenajes, 48 horas después de la intervención.

#### **4.3 Cuidados postoperatorios.**

Una vez intervenidos los pacientes pasan a la Unidad de Recuperación Post-Anestésica (URPA), donde son atendidos durante 4-6 horas, momento en el que pasan a la planta de hospitalización.

La analgesia postoperatoria pautada de forma protocolizada incluye: metamizol magnesium 2g + acetaminofeno 1 g en perfusión continua alterna cada 8 horas.

A las 24 horas de la intervención se solicita un hemograma de control y se controla el volumen de sangre drenado. Se mantiene el vendaje compresivo hasta la retirada de los drenajes quirúrgicos 48 horas después de la intervención. En ese instante se autoriza la sedestación, se inicia tratamiento rehabilitador con artromotor y se solicita una Rx de control posrtoperatorio. En el tercer día postoperatorio se autoriza la deambulación asistida con bastones. Ya han sido comentados los protocolos de profilaxis antibiótica y antitrombótica.

#### **4.4 Descripción del protocolo terapéutico en el grupo de estudio**

El protocolo de ahorro de sangre basado en criterios restrictivos transfusionales y en el uso de fármacos que estimulan la eritropoyesis utilizado en el grupo de estudio se concreta en las siguientes medidas:

- Hierro intravenoso (Venofer®) 200 mg /48h (máximo 600 mg/semana), al menos 2 dosis. La primera dosis se administra antes de la cirugía y la segunda 48 horas después del proceso quirúrgico.
- Ácido fólico (Acfol®) 1 comprimido/24h. Durante todo el ingreso hospitalario.
- Vitamina C (Cebion® 1g) 1 sobre/24h. Durante todo el ingreso hospitalario.
- Epoetina alfa 40.000 UI subcutáneas (Eprex® 40000 UI o Epopen® 40000 UI según disponibilidad en el Servicio de Farmacia) en el preoperatorio siempre que la hemoglobina del paciente sea menor de 13 g/dl. (dosis única).
- Tratamiento con O<sub>2</sub> a 2L/min en gafas nasales durante las primeras 48 horas postintervención.
- Transfusión de sangre alogénica: Se utilizarán los criterios aprobados y recomendados por la Comisión de Transfusión de HUMS, que se resumen en:
  - Criterios clínicos (principal): Transfundir si presencia de clínica de anemia aguda.
  - Criterios analíticos (secundarios): Valorar transfusión si Hb <8 g/dL (ó Hb<9 g/dL si antecedentes recientes cardiorrespiratorios o neurológicos).

## **4.5 Programa de Autodonación**

La inclusión en el programa de Autodonación (PAD) está indicada en pacientes que van a ser sometidos a un proceso quirúrgico programado en el que se prevé un sangrado perioperatorio superior a 1.000 mL. Y un riesgo transfusional superior al 20%, con la finalidad de disminuir el riesgo de transfusión alogénica. La inclusión o no de un paciente que va a ser sometido a ATR en dicho programa es decisión del médico responsable de acuerdo con la voluntad del paciente.

Los criterios de inclusión en el PAD son los recomendados por el Consejo de Europa, el CAT y los determinados en función de la legislación vigente. Quedan excluidos aquellos pacientes que presentan un nivel de Hb <11g/dL, y aquellos que presentan criterios de exclusión contemplados en el Real Decreto RD1088/2005<sup>23 58</sup>:

### **1. Criterios de exclusión permanente.**

- 1.1 Enfermedad cardiaca grave, dependiendo de las circunstancias clínicas en el momento de la extracción.
- 1.2 Personas con antecedentes de:
  - a. Hepatitis B, excepto las personas que resulten negativas al antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs), cuya inmunidad haya sido demostrada.
  - b. Marcadores positivos para el VHC.
  - c. Marcadores positivos para VIH- I/II.
  - d. Marcadores positivos para HTLV I/II.

### **2. Criterios de exclusión temporal.**

- 2.1 Infección bacteriana activa.

La identificación de la posible anemia se realiza mediante la prueba de la gota de sangre suspendida en solución de sulfato de cobre (Hemocue® IZASA). La determinación del nivel de Hb se realiza mediante un hemograma completo extraído en el inicio de la donación.

Los pacientes son tratados con ferroterapia oral diaria hasta el día de la intervención. La dosis pautada es de 80 mg de hierro elemental en forma de sulfato ferroso tres veces al día, antes de las comidas principales, en ayunas junto a una fuente de vitamina C.

Los pacientes que presentan intolerancia al tratamiento con Fe oral, ferropenia grave o tratamiento coadyuvante con eritropoyetina son tratados con Fe iv (200 mg de Fe sacarato).

Los pacientes que presentan un nivel de Hb en el inicio, o a lo largo del proceso menor de 13g/dL son valorados para recibir una dosis de alfa eritropoyetina 40.000 ui subcutanea.

Los criterios transfusionales recomendados son los mismos que para la transfusión de sangre alogénica.

## **4.6 Recuperación hemática postoperatoria**

El sistema de conservación de sangre utilizado en aquellos pacientes de la serie sometidos a recuperación hemática postoperatoria ha sido el CBCII ConstaVac™ de Stryker®. Es un sistema de recuperación de sangre diseñado para recobrar, filtrar y permitir la reinfusión de sangre en el postoperatorio.

### **4.6.1 Contraindicaciones**

Las **contraindicaciones relativas** definidas por el fabricante incluyen:

- Alteración de la función renal y/o hepática
- Neoplasias malignas
- Contaminación o sepsis
- Presencia de líquidos inadecuados para la reinfusión
- Presencia de líquido amniótico
- Presencia de bilis
- Presencia de agentes hemostáticos
- Hemólisis excesiva
- Trastornos de la coagulación
- Riesgo de embolia gaseosa, microembolia o embolia grasa.

### **4.6.2 Consideraciones Técnicas<sup>59</sup>**

En caso de que vaya a utilizarse un recuperador hemático es conveniente evitar la utilización de agentes hemostáticos tópicos durante la cirugía, puesto que podrían iniciar la coagulación de la sangre a transfundir.

No debe reinfundirse sangre que pudiera contener povidona yodada ni cualquier otra sustancia no autorizada para uso parenteral. El metacrilato de metilo en fase líquida reinfundido puede provocar un colapso circulatorio, y en fase sólida puede ocluir el sistema. Por estas razones, antes del cierre quirúrgico es prioritario realizar un lavado profuso con suero salino.

Se conectan los tubos de drenaje al tubo con conector en Y del recuperador antes de encender el sistema de vacío.

Debe evitarse la inversión del recuperador ya que podría obstruirse el filtro de aire del depósito o dificultarse la transferencia de sangre a la bolsa de reinfusión.

Durante la recolección de la sangre se ajusta el nivel de vacío en función de la altura del sistema respecto a la herida quirúrgica. Interesa mantener una presión de vacío de 25 mmHg.

Debe hacerse constar la hora de inicio de la recolección de la sangre, puesto que la reinfusión debe iniciarse dentro de las seis primeras horas transcurridas desde el inicio de la recolección.

Una vez transferida la sangre recolectada y filtrada a la bolsa de reinfusión quedará en el depósito cierto volumen de líquido que puede contener grasas y que NO debe reinfundirse.

Una vez finalizada la transferencia de sangre debe pinzarse el sistema para aislar la bolsa de reinfusión del sistema de recolección. Hecho esto vuelve a activarse el sistema de vacío y se reinicia el proceso de recolección y filtrado. El sistema cuenta con un prefiltrado de 200 micras y un filtro de aire de 0,45 micras.

La reinfusión de sangre se realiza siguiendo las mismas normas que se emplean para la transfusión de una unidad de sangre alogénica.

No hay límite para la cantidad de sangre que puede reinfundirse, pero no se recomienda la reinfusión de más de 2.000cc sin conocimiento del médico responsable.

## **4.7 Desarrollo del estudio y evaluación de la respuesta**

### **4.7.1 Recogida de datos de los pacientes.**

En cada caso se han recogido datos relativos al sexo, edad al ingreso y nivel ASA (estado funcional de los pacientes según la Asociación Americana de Anestesiología). Se ha recogido información sobre antecedentes clínicos y factores que puedan incrementar el sangrado perioperatorio (medicación habitual de antiagregantes, anticoagulantes y/o antagonistas del calcio), duración de la estancia (en días), datos sobre complicaciones durante la estancia hospitalaria (tipo y origen) y datos sobre el coste del tratamiento farmacológico.

A cada paciente incluido en el estudio se le ha realizado un control analítico el día del ingreso y a la semana de la intervención quirúrgica en el que se determina la sideremia, transferrina, ferritina, índice de saturación de la transferrina, Proteína C Reactiva y receptor soluble de la transferrina. Se ha realizado una hematimetría completa antes de la intervención quirúrgica, 24 horas después de la cirugía y 1 semana después de la cirugía.

Se ha controlado la seguridad del hierro-sacarosa intravenoso (Venofer®) y la eritropoyetina en los pacientes tratados con estos fármacos mediante la recogida y notificación al centro de farmacovigilancia regional de todo acontecimiento adverso asociado a la utilización de estos fármacos.

### **4.7.2 Criterios de evaluación de la respuesta**

Las variables principales de evaluación de la efectividad consideradas son:

- *Porcentaje de pacientes transfundidos y número medio de unidades transfundidas por paciente.* Se pretende mostrar una caída en la tasa de transfusión histórica (30%)<sup>20</sup> a una tasa en torno al 10%
- *Niveles de hemoglobina a los 7 días de la intervención quirúrgica.* Se considera adecuado que los niveles al día +7 sean iguales o superiores en el grupo de pacientes tratados según el Protocolo de ahorro de sangre a estudio respecto a los pacientes del grupo control (o superiores).
- *Estancia hospitalaria de los pacientes.* Se pretende mostrar que el grupo de hierro intravenoso más epoetina alfa no presentan una estancia hospitalaria más prolongada que el grupo control.

- *Costes asociados a la estancia hospitalaria de los pacientes.* Se recogen datos sobre el tipo y número de pruebas diagnósticas realizadas y el coste del tratamiento de los pacientes. Se valorará estos costes en el grupo de pacientes tratados con estos costes y en el grupo control.

- *Evaluación de la seguridad* durante la estancia hospitalaria de los pacientes (complicaciones infecciosas, complicaciones tromboembólicas, aparición de accidentes cerebrovasculares y aparición de fenómenos de delirium). Se pretende mostrar que la morbilidad del grupo tratado con fe hierro intravenoso más epoetina alfa al menos no es superior a la del grupo control. Se han seguido los siguientes criterios en la evaluación de las complicaciones durante la estancia hospitalaria:

- Para las complicaciones infecciosas se ha revisado el informe de alta y la historia clínica y, además, se ha tenido en cuenta la administración de antibióticos fuera del protocolo de profilaxis perioperatoria con aparición de clínica de infección<sup>60</sup>.
- Para las complicaciones tromboembólicas se ha considerado además del informe de alta la prescripción de heparina intravenosa o HBPM a dosis altas (utilizadas en el tratamiento de los episodios tromboembólicos). Hemos atendido a las indicaciones diagnósticas definidas en la guías clínicas de la sociedad española de cardiología<sup>61</sup>.

#### **4.7.3 Criterios de retirada del estudio**

Cualquier paciente puede ser retirado del estudio si se da alguna de las siguientes circunstancias:

- Voluntad expresa del paciente.
- Toxicidad inaceptable.
- Tratamiento diferente con el que exista la posibilidad de beneficiar más al paciente.

## **4.8 Definición de Costes**

Con la finalidad de realizar un análisis de coste-efectividad entre las estrategias de ahorro contempladas en nuestro estudio: protocolo de ahorro de sangre basado en el uso de criterios restrictivos transfusionales y fármacos que estimulan la eritropoyesis, predonación autóloga preoperatoria y recuperación hemática postoperatoria, hemos determinado los costes de aquellos factores que diferencian una estrategia de otra.

- **Coste de los fármacos que estimulan la eritropoyesis: Hierro sacarato intravenoso y alfa eritropoyetina.** El precio de venta al público de una dosis de eprex® 40.000 ui de administración subcutánea es de **355 Euros**, sin embargo el precio de compra del Hospital en el que se ha realizado el estudio en las fechas consideradas es de 200 euros por unidad.

El precio de venta al público de una ampolla de Venofer® es de **12,56 Euros**. El precio de venta al Hospital es de 4 Euros por ampolla.

Para la realización del estudio de coste-efectividad se han considerado los precios oficiales de venta al público, por ser datos sujetos a menor variabilidad, ser idénticos en todo el estado y permitir estudios comparativos en otras localizaciones o en otros momentos.

**Coste de la reserva de cada unidad de sangre alogénica.** El coste de reserva de cada unidad de sangre alogénica incluye la determinación del grupo sanguíneo hemático y sérico, determinación de Rh básico y extendido, y determinación de anticuerpos irregulares de la sangre del paciente para el que se solicita la reserva. A cada unidad de sangre alogénica reservada se le realiza determinación del grupo sanguíneo hemático, determinación de Rh básico y extendido, y pruebas cruzadas. Además debe realizarse la detección en el donante de las siguientes infecciones: Hepatitis B (HBs-Ag), Hepatitis C (Anti-HCV) y VIH (anti-HIV 1-2). Muñoz y colaboradores en el artículo referenciado determinan el coste de la recolección y procesamiento de una unidad de sangre alogénica atendiendo a una base de datos de costes unitarios para España (*Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes Sanitarios SOIKOS v2.2 (enero de 2005)*) y lo establecen en **266,24 euros** incluyendo costes por personal, material fungible, analíticas y procesos, y otros conceptos.

- **Coste de transfusión de cada unidad de sangre alogénica.** Muñoz y colaboradores atendiendo a las mismas fuentes establecen el coste de

transfusión en **55,45 euros** que incluyen los costes por personal, analíticas al paciente y otros conceptos. En caso de transfusión alogénica en la que no se hubiera realizado reserva previa, debe contemplarse además el coste de recolección y procesamiento de la unidad transfundida, 266,24 euros, lo que hace un total de **321,69 euros**.

- **Coste de la donación de una unidad de sangre autóloga.** Teniendo en cuenta que la forma de recolección y las pruebas de procesamiento de estas unidades en nuestro hospital son semejantes a las realizadas en casos de donación alogénica consideramos que el coste de una unidad de sangre autóloga obtenida en programa de autodonación preoperatoria es equivalente al de una unidad de sangre alogénica salvo por no necesitar desleucocitación ni bolsa con filtro. El coste de donación de una unidad de sangre autóloga, tras descontar 30,74 euros, referidos a la desleucocitación, y 22,80 euros, referidos a la bolsa con filtro, y sumados 4,86 euros que es el coste unitario de una bolsa de autodonación (dato suministrado por el servicio de hematología del hospital en el que se realiza el estudio), lo fijamos en **217,56 euros**

- **Coste de la transfusión de una unidad de sangre autóloga.** En caso de transfusión las determinaciones a realizar son semejantes a las que se realizan para transfundir una unidad de sangre alogénica: recomprobación de grupo de bolsa y recomprobación a la cabecera del paciente, por lo que fijamos el coste en **55,45 euros**.

A efectos de cálculo de los resultados del análisis de impacto presupuestario, se consideran dos situaciones. La primera es que la sangre se transfunda y la segunda es que se reserve, pero no se transfunda. En caso de sangre alogénica el coste de cada unidad de sangre transfundida será de 321,69 euros (266,24 de la reserva más 55,45 de la transfusión) y el coste de una unidad de sangre reservada, pero no transfundida, lo que se llamará unidad desechara es únicamente el de la reserva, 266,24 euros.

En caso de sangre autóloga el razonamiento es el mismo. El coste de cada unidad transfundida es de 273,01, que proviene de 217,16 a los que se añaden 55,45 de transfusión. El coste de unidad desechara es de 217,56.

- **Coste del recuperador hemático postoperatorio:** 152 Euros según datos del Servicio de Suministros del Hospital

- En caso de **reacción transfusional**, que se da en un 1% de los casos, el coste de la realización de un estudio completo immunológico y bacteriológico

que de acuerdo con la legislación vigente y CAT incluye: determinación de grupo sanguíneo séricos y hematimetría, determinación por duplicado del Ag RhD (Rh), determinación del fenotipo Rh extendido, determinación de anticuerpos irregulares y prueba cruzada eritrocitaria.

La definición del **coste total de cada paciente** se realizó, a partir de la suma de los siguientes costes:

- Coste EPO= nº unidades x precio venta laboratorio año 2004
- Coste Fe iv= nº unidades x precio venta laboratorio año 2004
- Coste de sangre alogénica reservada pero no transfundida = nº unidades reservadas x coste de reserva
- Coste de sangre alogénica transfundida = nº unidades transfundidas x (coste de transfusión + coste de reserva si no se había realizado)
- Coste de sangre autóloga reservada pero no transfundida = nº unidades reservadas x coste de reserva
- Coste de sangre autóloga transfundida = nº unidades transfundidas x coste de transfusión
- Coste de recuperador= tarifa del recuperador, es un coste fijo para todos los pacientes del grupo de recuperador.

Los **costes individuales de cada elemento** son los siguientes:

- Dosis EPO 40.000 UI = 355,00 €.
- Dosis Fe iv = 12,56 €.
- Reserva de una unidad sangre alogénica = 266,24 €
- Transfusión de una unidad de sangre alogénica = 55,45€ (321,69)
- Reserva de una unidad sangre autóloga = 217,56 €
- Transfusión de una unidad de sangre autóloga = 55,45 € (273,01)
- Recuperador hemático postoperatorio = 152,00 €

## **4.9 Análisis estadístico**

Los datos se han sometido a análisis estadístico mediante un paquete estadístico estándar (SPSS 11.0) licencia de la Universidad de Zaragoza.

Se realiza en primer lugar un estudio descriptivo del total de la serie de pacientes. En las variables cuantitativas se calcularán frecuencias absolutas y porcentajes y en la cualitativas se calcula media, mediana, desviación típica, máximo y mínimo.

En el análisis comparativo de los grupos de pacientes se utilizó la pruebas no paramétrica U de Mann-Whitney de comparación de medias si las variables no se consideraban normales y los datos eran independientes. Si los datos eran independientes, se utilizaba la T de Wilcoxon. La prueba de normalidad utilizada fue la de Kolmogorov-Smirnov. Si las variables se consideraban normales se realizaba prueba de T de Student.

En el análisis comparativo de cuatro grupos de pacientes se utilizó la pruebas no paramétrica de Kruskal-Wallis de comparación de medias si las variables no se consideraban normales y los datos eran independientes. La prueba de normalidad utilizada fue la de Kolmogorov-Smirnov. Si las variables se consideraban normales se realizaba un ANOVA con contrastes a posteriori de Scheffe, en caso de medias diferentes.

Para la comparación de proporciones, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado. Con los resultados de Chi-cuadrado de Pearson, se empleó test exacto de Fisher en los casos en que fue necesario.

## **4.10 Aspectos Éticos**

### **4.10.1 Evaluación del riesgo y beneficio**

El tratamiento de las dosis descritas de hierro intravenoso y epoetina alfa, proporciona al paciente un beneficio demostrable, que consiste en la prevención y tratamiento de la anemia resultante del perioperatorio de las artroplastias total primarias de rodilla, así como evitar las complicaciones asociadas y síntomas indeseables producto de la anemia. Los efectos adversos de la administración del hierro intravenoso y epoetina alfa a las dosis recomendadas pueden ser leves, moderados, o graves y están descritas en la ficha técnica de cada producto.

### **4.10.2 Hoja de información y formulario de consentimiento.**

En los anexos de este documento se encuentra la hoja de información y el formulario de consentimiento informado.

El investigador es responsable de asegurarse de que cada paciente ha dado su consentimiento escrito o verbal para participar en el estudio. Se informará al paciente de qué tipo de estudio va a llevarse a cabo, su objetivo, métodos, duración, beneficios esperados, molestias y posibles riesgos. A cada paciente se le dará una “hoja de información para el paciente”, junto con el formulario de consentimiento.

Se informará a los pacientes de la confidencialidad y de los derechos que protegen su vida privada, pero se les pondrá en conocimiento de que los datos del estudio serán conocidos por el promotor y las Autoridades para su examen y evaluación.

Los pacientes podrán hacer preguntas y serán informados de su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin incurrir en ninguna responsabilidad.

Después de estas explicaciones el paciente firmará voluntariamente el “Formulario de Consentimiento del Paciente”.

Se suministrará para su firma dos copias del formulario de consentimiento informado. El guardará el original y dará una copia al paciente.

### **4.10.3 Confidencialidad de los datos**

Para permitir la utilización de la información derivada de este estudio clínico y para asegurar el cumplimiento de las normas vigentes, el investigador está obligado a suministrar al Promotor los resultados completos de los test y todos los datos desarrollados en este estudio.

**4.10.4 Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.**

No se da interferencia en los hábitos de prescripción del médico ya que se parte de la base de que en la actualidad los medicamentos estudiados se utilizan de forma rutinaria y conforme a las indicaciones adecuadas.

## **5 RESULTADOS**

---

El esquema de presentación de los resultados obtenidos es el que sigue:

- 1. Análisis descriptivo del total de pacientes valorados**
- 2. Análisis comparativo entre los grupos definidos en función de la aplicación o no del protocolo de ahorro de sangre objeto de nuestro estudio.**

Grupo 1: Pacientes sometidos a protocolo de ahorro de sangre fundamentado en el uso de criterios restrictivos transfusionales, y fármacos que estimulan la eritropoyesis: hierro endovenoso y eritropoyetina alfa. Protocolo definido en el apartado de material y métodos.

Grupo 2: Pacientes no sometidos al protocolo de ahorro de sangre descrito.

- 3. Análisis de los subgrupos del grupo 2 definidos en función de la estrategia transfusional a la que han sido sometidos.**

A: Pacientes sometidos a Protocolo de donación autóloga preoperatoria

B: Pacientes en los que se ha utilizado recuperador hemático postoperatorio

C: Pacientes en los que no se ha empleado estrategia transfusional alguna

- 4. Estudio de efectividad:** atendiendo a tasa transfusional, índice transfusional, complicaciones y estancia hospitalaria

- 5. Estudio de impacto presupuestario**

## 5.1 Análisis descriptivo del total de pacientes valorados

El total de pacientes incluidos en el estudio es N = 232. En el análisis de las variables cualitativas se calculan frecuencias absolutas y porcentajes. En el análisis de las variables cuantitativas se definen media, mediana, desviación típica, máximo y mínimo.

### 5.1.1 Variables cualitativas

- Sexo:** La distribución del total de pacientes de nuestra serie en función del sexo es: 62 varones, 26,7%. 170 mujeres, 73,3%.
- Índice ASA,** se presenta la distribución de frecuencias en función del grado ASA y el porcentaje que cada frecuencia representa sobre los 232 casos válidos.

Tabla R1: Índice ASA

	Frecuencia	Porcentaje
<b>1</b>	<b>43</b>	<b>18,5</b>
<b>2</b>	<b>130</b>	<b>56,0</b>
<b>3</b>	<b>59</b>	<b>25,4</b>
<b>Total</b>	<b>232</b>	<b>100,0</b>

- Tratamiento con Hierro.** Se presentan en la tabla las categorías consideradas, la distribución de frecuencias y el porcentaje que cada frecuencia representa del total.

Tabla R2: Tratamiento con hierro

	Frecuencia	Porcentaje
<b>No tratamiento con Hierro intravenoso</b>	<b>94</b>	<b>40,5</b>
<b>Hierro endovenoso</b>	<b>106</b>	<b>45,7</b>
<b>Hierro endovenoso y EPO</b>	<b>32</b>	<b>13,8</b>
<b>Total</b>	<b>232</b>	<b>100,0</b>

- Número de dosis de Eritropoyetina alfa exógena administradas.** Se define en la tabla el número y porcentaje de pacientes que han recibido cero, una unidad y dos unidades de epo.

Tabla R3: Dosis de eritropoyetina alfa

	Frecuencia	Porcentaje
0	200	86,2
1	29	12,5
2	3	1,3
Total	232	100,0

- **Número de dosis de hierro intravenoso recibidas.** Se presentan la frecuencia y el porcentaje de pacientes que reciben cero, una, dos o tres dosis de hierro intravenoso.

Tabla R4: Dosis de Hierro intravenoso

	Frecuencia	Porcentaje
0	94	40,5
1	1	0,4
2	128	55,2
3	9	3,9
Total	232	100,0

- **Transfusión recibida:** Se define el número de pacientes y porcentaje del total de casos considerados que reciben o no transfusión sanguínea. Sea esta alogénica, autóloga de predepósito o autóloga procedente de recuperador de sangre postoperatorio.

Tabla R5: Transfusión recibida

	Frecuencia	Porcentaje
No	197	84,9
Sí	35	15,1
Total	232	100,0

- **Tipo de transfusión recibida.** Se definen los posibles tipos de transfusión recibidas: alogénica o autóloga, el número de pacientes sometidos a cada uno de estos tipos y el porcentaje que representan del total de la muestra.

Tabla R6: Tipo de transfusión recibida

	Frecuencia	Porcentaje
No Transfusión	197	84,9
Transfusión alogénica	11	4,7
Transfusión autologa	27	11,63

- **Variables cuantitativas relacionadas con la Transfusión**
  - **Pacientes que reciben TSA y número de bolsas que reciben:** 11 pacientes 4,7 % reciben TSA. De ellos 3 reciben una bolsa y 8 reciben 2 bolsas.
  - **Bolsas alogénicas reservadas:** A 201 pacientes, 86,6% se les reservan cero bolsas; a 7 pacientes, 3%, 1 bolsa; a 22 pacientes, 9,5% 2 bolsas; y a 2 pacientes, 0,9%, tres bolsas.
  - **Transfusión autóloga recibida:** 27 pacientes, 11,63% reciben transfusión autóloga, bien procedente de autodonación, bien de recuperador.
  - **Unidades autólogas transfundidas:** 205 pacientes, 88,4%, no recibieron ninguna unidad autóloga, 23 pacientes, 9,9%, recibieron una y 4, 1,7% recibieron 2.
  - **Bolsas de autotransfusión reservadas:** 214, 92,3%, pacientes no reservaron bolsa de autotransfusión, 11, 4,7% reservaron una bolsa y 7, 3,0% reservaron dos.
- **Complicaciones postintervención:** 215 pacientes, 92,7%, no presentaron complicación alguna. En tres casos se definió un tromboembolismo pulmonar (TEP). La incidencia de infección y el tipo de infección se definen en los siguientes puntos. NO hubo fallecidos.

Tabla R7: Complicaciones postintervención

	Frecuencia	Porcentaje
<b>No complicacion</b>	<b>215</b>	<b>92,7</b>
<b>Infección herida quirúrica</b>	<b>6</b>	<b>2,6</b>
<b>ITU</b>	<b>6</b>	<b>2,6</b>
<b>Infección respiratoria</b>	<b>2</b>	<b>0,9</b>
<b>TEP</b>	<b>3</b>	<b>1,3</b>
<b>Total</b>	<b>232</b>	<b>100,0</b>

- **Infección postintervención:** El 94%, 218 casos, de los pacientes de nuestra serie no sufrió ningún tipo de infección postoperatoria durante su estancia en el hospital. De los 14 casos, 6% del total, que sí que sufrieron infección, 6 correspondieron a una infección de la herida quirúrgica, 6 a una infección del tracto urinario (ITU) y 2 a una infección respiratoria.

- **Estrategia Transfusional:** definimos el número de pacientes y porcentaje del total que han sido sometidos a los diferentes tipos de estrategia transfusional utilizadas en nuestra serie: protocolo de ahorro de sangre basado en criterios restrictivos transfusionales y el uso de hierro endovenoso y eritropoyetina alfa exógena (PAS), programa de autodonación preoperatoria (PAD), recuperación hemática postoperatoria, ausencia de estrategia y combinación de ellas.

**Tabla R8: Estrategia transfusional**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>PAS</b>	<b>138</b>	<b>59,5</b>
<b>PAD</b>	<b>23</b>	<b>9,9</b>
<b>recuperador</b>	<b>30</b>	<b>12,9</b>
<b>PAD+recuperador</b>	<b>3</b>	<b>1,3</b>
<b>no PAS+no PAD+no recuperador</b>	<b>38</b>	<b>16,4</b>
<b>Total</b>	<b>232</b>	<b>100,0</b>

### 5.1.2 Variables cuantitativas

- Variables previas a la intervención:** En la siguiente tabla presentamos el análisis descriptivo referido a las siguientes variables: hematocrito al ingreso, hemoglobina al ingreso, ancho de distribución eritrocitario (RDW1), sideremia pre IQ, ferritina pre IQ, transferrina pre IQ, índice de saturación de la transferrina pre IQ y receptor soluble transferrina pre IQ. Se presentan media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo.

Tabla R9: Variables previas a la intervención

	Válidos	Perdidos	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Hematocrito ingreso	224	8	40,864	40,750	3,8868	31,0	53,0
Hemoglobina ingreso	224	8	13,737	13,700	1,3012	10,1	17,1
RDW1	216	16	13,568	13,400	1,5414	11,1	29,6
sideremia pre IQ	186	46	96,6403	91,0000	46,71491	24,00	398,00
Ferritina pre IQ	186	46	83,7634	64,8500	64,16163	8,00	365,70
Transferrina pre IQ	186	46	244,1285	248,0000	42,60847	97,90	395,00
Indice de saturación de la transferrina pre IQ	186	46	26,8031	25,5050	11,05259	1,16	63,75
receptor soluble transferrina pre IQ	177	55	1,7192	1,4400	3,53898	0,10	48,00
% reticulocitos pre IQ	174	58	1,5563	1,3150	1,42670	0,40	13,80

- Variables medidas a las 24 horas de la intervención:** hematocrito, hemoglobina y RDW a las 24 horas.

Tabla R10: Variables a las 24 horas de la intervención

	Válidos	Perdidos	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Hematocrito 24 post IQ	217	15	31,11	31,00	3,63	19,5	43,7
Hemoglobina 24 h post IQ	217	15	10,39	10,40	1,23	6,7	14,1
RDW 24 HORAS	182	50	13,33	13,30	1,55	10,7	25,3

- Variables posteriores a la intervención (todas medidas a los 7 días de la intervención, excepto la estancia postoperatoria):** hematocrito, hemoglobina, ancho de distribución eritrocitario (RDW 7º día), sideremia, ferritina, transferrina, índice de saturación de la transferrina (IST% 7 día), receptor soluble de transferrina (rst 7 día), proteína C reactiva (PCR) y estancia post intervención se muestran en la tabla siguiente. Se presentan media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo.

Tabla R11: Variables a los siete días de la intervención

	Válidos	Perdidos	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Hematocrito 7º día	194	38	31,499	31,100	3,8467	23,5	41,3
Hemoglobina 7º día	194	38	10,475	10,400	1,2567	7,6	13,6
RDW 7º día	193	39	13,432	13,000	1,6802	11,2	25,9
Sideremia 7 día	194	38	48,809	47,000	28,1383	13,0	340,0
Ferritina 7º día	194	38	248,047	200,050	181,0701	17,3	1146,3
Transferrina 7 día	194	38	198,701	199,000	37,2850	105,0	317,0
IST% 7 día	193	39	16,5917	15,5600	7,65428	0,41	51,27
% reticulocitos 7 día	182	50	3,7203	3,5100	1,40815	1,20	7,68
receptor soluble transferrina día 7	184	48	1,6741	1,5750	1,04022	,60	13,70
PCR 7 día	193	39	68,3440	57,0000	50,18791	1,00	351,00
estancia post intervención	219	13	9,4064	8,0000	3,86043	4,00	29,00

## **5.2 Análisis comparativo entre los grupos definidos en función de la aplicación o no del protocolo de ahorro de sangre objeto de nuestro estudio.**

Exponemos a continuación el esquema de presentación de los resultados referidos a este apartado:

1. Comparación de los grupos en función de sexo, edad e índice ASA.
2. Comparación de resultados de variables cualitativas: transfusión recibida, TSA e infección.
3. Comparación de resultados de variables cuantitativas: estancia post intervención, bolsas alogénicas recibidas y reservadas.
4. Se analizará la influencia del PAS en la evolución de los valores hematológicos, para ello se eliminan los casos transfundidos, ya que la transfusión sanguínea puede modificar estos parámetros, no permitiendo valorar el efecto debido al uso de hierro endovenoso y eritropoyetina exógena en estos pacientes. Se compara entre los dos grupos el nivel de Hb preIQ, a las 24 horas postiq, a los 7 días postiq y la diferencia entre la Hb a los 7 días postiq y a las 24 horas.
5. Se compara entre los dos grupos los reticulocitos antes de la intervención quirúrgica y los reticulocitos 7 días postiq
6. Se compara entre los dos grupos los parámetros del Fe preiq y 7 días postiq.
7. Comparación de la PCR a los 7 días

### **5.2.1 Comparación de las variables: edad, sexo e índice ASA**

La variable edad no se distribuye como una variable normal, según la prueba de Kolmogorov-Smirnov  $p=0,017$ . Se aplica la prueba paramétrica U de Mann-Whitney para contrastar si la media de edad es la misma en los dos grupos, el resultado es  $p=0,659$ , es decir la media de edad es igual en los grupos y los datos son:

**Tabla R12: Relación entre la edad y la inclusión en PAS**

Inclusión en PAS	Media	N	Desv. típ.	Mediana
no inclusión	70,88	94	7,431	72,00
si inclusión	70,64	138	7,117	71,00
Total	70,74	232	7,231	72,00

Los resultados tras el análisis comparativo de la variable sexo en los dos grupos son los que siguen:

Tabla R13: Relación entre el sexo y la inclusión en PAS

			Sexo		Total	
			Varón	Mujer		
Inclusión en PAS	no inclusión	Recuento	24	70	94	
		% de Inclusión en PAS	25,5%	74,5%	100,0%	
	si inclusión	Recuento	38	100	138	
		% de Inclusión en PAS	27,5%	72,5%	100,0%	
Total		Recuento	62	170	232	
		% de Inclusión en PAS	26,7%	73,3%	100,0%	

Es decir, existe un 74,5% (70) de mujeres en los no incluidos en PAS y 72,5% (100) en incluidos. La significación de la prueba chi cuadrado fue  $p=0,735$ , es decir, no hay diferencias en la proporción de mujeres en los dos grupos.

Mostramos en esta tabla la distribución de la variable ASA en función de la inclusión o no en el grupo sometido al protocolo de ahorro de sangre:

Tabla R14: Relación entre el índice ASA y la inclusión en PAS

			ASA			Total	
			1	2	3		
Inclusión en PAS	no inclusión	Recuento	35	38	21	94	
		% de Inclusión en PAS	37,2%	40,4%	22,3%	100,0%	
	si inclusión	Recuento	8	92	38	138	
		% de Inclusión en PAS	5,8%	66,7%	27,5%	100,0%	
Total		Recuento	43	130	59	232	
		% de Inclusión en PAS	18,5%	56,0%	25,4%	100,0%	

Es decir, 37,2% (35) pacientes de ASA I, 40,4% (38) de ASA II y 22,3% (21) de ASA III en los no incluidos. 5,8% (8) de ASA I, 66,7% (92) de ASA II y 27,5% (38) de ASA III en el grupo de incluidos. La significación de la prueba chi cuadrado es  $p<0,001$ , es decir los incluidos en el PAS presentan porcentajes significativamente mayores de pacientes con ASA II y ASA III.

### 5.2.2 Comparación de las variables: transfusión recibida, TSA e infección

Hemos controlado en que casos se ha recibido transfusión de sangre, sea esta alogénica, autóloga de predepósito o autóloga procedente de recuperador hemático postoperatorio, para conocer la tasa transfusional global en cada uno de los grupos estudiados.

Tabla R15: Relación entre la inclusión en PAS y la transfusión recibida

			Cualquier tipo de transfusión recibida		Total	
Inclusión en PAS	no inclusión	No	Sí			
		63	31	94		
	si inclusión	% de Inclusión en PAS	67,0%	33,0%	100,0%	
		Recuento	134	4	138	
		% de Inclusión en PAS	97,1%	2,9%	100,0%	
Total		Recuento	197	35	232	
		% de Inclusión en PAS	84,9%	15,1%	100,0%	

Atendiendo a los datos expresados en la tabla, la tasa transfusional global de los pacientes no incluidos en PAS ha sido del 33% (31 casos transfundidos), mientras que la tasa transfusional global de los pacientes en los que se ha aplicado el protocolo de ahorro de sangre ha sido de del 2,9% (4 casos transfundidos). Existen diferencias estadísticamente significativas, prueba chi cuadrado  $p<0,001$ .

Si atendemos únicamente a la variable “transfusión de sangre alogénica” (TSA), sin considerar los casos de transfusión autóloga, en los dos grupos presenta los valores de la tabla R16

Tabla R16: Relación entre la inclusión en PAS y la TSA recibida

			TSA recibida		Total	
Inclusión en PAS	no inclusión	No TSA	Sí TSA			
		87	7	94		
	si inclusión	% de Inclusión en PAS	92,6%	7,4%	100,0%	
		Recuento	134	4	138	
		% de Inclusión en PAS	97,1%	2,9%	100,0%	
Total		Recuento	221	11	232	
		% de Inclusión en PAS	95,3%	4,7%	100,0%	

El 7,4% (7 casos) de los pacientes no incluidos en PAS reciben TSA y el 2,9% (4 casos) de los incluidos reciben TSA. Las diferencias no son estadísticamente significativas, la significación del test exacto de Fisher unilateral para empleado para contrastar si los pacientes del PAS son menos transfundidos fue  $p=0,1$ .

Se debe señalar que si bien los pacientes incluidos en PAS son menos transfundidos, estas diferencias no son estadísticamente significativas al 5% fijado en este estudio, el valor de significación resultante es del 10%, que es cercano al 5%. Es conveniente señalar que los pacientes incluidos en PAS presentan un mayor grado de comorbilidad medida por el índice ASA, lo que les predispondría a un mayor porcentaje de TSA, lo cual no se manifiesta en este análisis.

En cuanto a la infección, los valores se presentan en la tabla:

**Tabla R17: Relación entre la inclusión en PAS y la infección postintervención**

		infección post intervención		<b>Total</b>
		<b>NO INFECCIÓN</b>	<b>SÍ INFECCIÓN</b>	
<b>Inclusión en PAS</b>	<b>no inclusión</b>	<b>Recuento</b>	<b>84</b>	<b>10</b>
		<b>% de Inclusión en PAS</b>	<b>89,4%</b>	<b>10,6%</b>
	<b>si inclusión</b>	<b>Recuento</b>	<b>134</b>	<b>4</b>
		<b>% de Inclusión en PAS</b>	<b>97,1%</b>	<b>2,9%</b>
<b>Total</b>		<b>Recuento</b>	<b>218</b>	<b>14</b>
		<b>% de Inclusión en PAS</b>	<b>94,0%</b>	<b>6,0%</b>
				<b>100,0%</b>

Es decir, 10 pacientes (10,6%) de los no incluidos en PAS presentaron infección post intervención y 4 (2,9%) de los incluidos en el protocolo de ahorro de sangre (PAS) presentaron infección. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, test exacto de Fisher unilateral  $p=0,016$ . Es decir, los pacientes incluidos en PAS presentan menos porcentaje de infecciones.

### **5.2.3 Comparación de las variables: estancia post intervención, bolsas alogénicas recibidas y reservadas**

Las variables no se distribuyen según una variable normal  $p<0,001$ . Por lo que se utiliza la prueba de Mann-Whitney. Los valores de estas variables en los dos grupos son los siguientes:

**Tabla R18: Relación entre la inclusión en PAS, bolsas alogénicas reservadas y transfundidas y estancia hospitalaria**

	Inclusión en PAS							
	no inclusión				si inclusión			
	Media	N	Desv. típ.	Mediana	Media	N	Desv. típ.	Mediana
Bolsas alogénicas transfundidas	0,12	94	0,436	0,00	0,06	138	0,337	0,00
Bolsas alogénicas reservadas	0,61	94	0,918	0,00	0,00	138	0,000	0,00
Estancia hospitalaria	10,35	82	3,967	10,00	9,84	137	3,695	9,00

Es decir los pacientes no incluidos reservan 0,61 bolsas alogénicas de media (desviación típica 0,918, mediana cero), reciben 0,12 bolsas alogénicas de media (desviación típica 0,436, mediana cero) y su estancia media es de 10,35 (desviación típica 3,96, mediana 10). Por otro lado los pacientes incluidos reservan 0 bolsas alogénicas de media (desviación típica 0, mediana cero), reciben 0,06 bolsas alogénicas de media (desviación típica 0,337, mediana cero) y su estancia media es de 9,84 días (desviación típica 3,69, mediana 9).

La significación de la prueba de Mann-Whitney es la que se presenta en la tabla, es decir, a los pacientes incluidos en PAS se les reservan menos bolsas alogénicas, se les transfunden menos y están menos días de estancia post intervención. Las diferencias en bolsas reservadas y en estancia son estadísticamente significativas,  $p<0,001$ .

**Tabla R19: Relación entre la inclusión en PAS, bolsas alogénicas reservadas y transfundidas y estancia hospitalaria, prueba de Mann-Whitney.**

	Bolsas alogénicas transfundidas	Bolsas alogénicas reservadas	estancia post intervención
Significación, p.	0,118	<0,001	<0,01

#### **5.2.4 Comparación de las variables: Hb preIQ, Hb 24 horas postintervención, Hb 7 días postintervención y la variación en el nivel de Hb entre el 1º y el 7º día postintervención. Excluyendo transfundidos**

Se presentan en la tabla los valores descriptivos para cada grupo.

**Tabla R20: Evolución de la hemoglobinemia según inclusión en PAS, pacientes no transfundidos**

	Inclusión en PAS									
	no inclusión					si inclusión				
	Media	N	Dsv. típ.	Mín	Máx	Media	N	Dsv. típ.	Mín	Máx
<b>Hemoglobina ingreso</b>	<b>13,88</b>	<b>59</b>	<b>1,31</b>	<b>11,0</b>	<b>16,8</b>	<b>13,88</b>	<b>130</b>	<b>1,15</b>	<b>10,4</b>	<b>17,1</b>
<b>Hemoglobina 24 h post IQ</b>	<b>10,64</b>	<b>53</b>	<b>1,04</b>	<b>8,6</b>	<b>13,9</b>	<b>10,37</b>	<b>131</b>	<b>1,23</b>	<b>7,2</b>	<b>14,1</b>
<b>Hemoglobina 7º día</b>	<b>10,44</b>	<b>51</b>	<b>1,34</b>	<b>8,0</b>	<b>13,6</b>	<b>10,49</b>	<b>121</b>	<b>1,24</b>	<b>7,6</b>	<b>13,4</b>
<b>Aumento Hb a los 7 días respecto a las 24h</b>	<b>-0,204</b>	<b>49</b>	<b>1,38</b>	<b>-3,40</b>	<b>4,50</b>	<b>0,132</b>	<b>119</b>	<b>1,05</b>	<b>-2,90</b>	<b>2,90</b>

Para analizar si las diferencias en la medias son estadísticamente significativas se realiza primero una prueba Kolmogorov-Smirnov. Los resultados fueron  $p=0,738$  para la Hb al ingreso,  $p=0,257$  para la Hb a las 24 horas,  $p=0,833$  para la Hb a los 7 días y  $p=0,554$  para el aumento de Hb, es decir, todas las variables se distribuyen según una variable normal y se puede aplicar el contraste t de Student.

Tras la aplicación de este test de contraste de variables los resultados fueron  $p=0,993$  para la Hb al ingreso,  $p=0,163$  para la Hb a las 24 horas,  $p=0,847$  para la Hb a los 7 días y  $p=0,089$  para el aumento de Hb. Es decir, la media de Hb es igual entre los dos grupos al ingreso, a las 24 horas y a los 7 días. Si bien el aumento de los valores de Hb entre las 24 h de la intervención y los 7 días muestra una tendencia diferente. Mientras que en grupo de pacientes no incluidos es negativa, es decir, desciende, en el grupo de incluidos aumenta, siendo el valor de significación muy cercano al 5% fijado para aceptar que las diferencias son significativas, concretamente 8,9%.

### 5.2.5 Comparación de las variables: reticulocitos preiq y reticulocitos 7 días postiq

Se comparan los reticulocitos, en porcentaje, a las 24 horas y a los 7 días, sólo para pacientes no transfundidos. Se realiza primero el test de Kolmogorov-Smirnov para ver si los valores se ajustan a una variable normal. Los resultados son  $p<0,001$  para los valores previos a la intervención y 0,317 para los valores a los 7 días. Es decir, previos a la intervención no siguen una distribución normal y a los 7 días sí.

Para evitar distorsiones que pudieran surgir de utilizar dos pruebas estadísticas para el mismo parámetro analítico medido en dos momentos diferentes, se van a

utilizar pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney en los dos casos. Los valores de porcentaje de reticulocitos en los dos grupos son los que se presentan en la tabla.

**Tabla R21: Evolución del nivel de reticulocitos según inclusión en PAS, pacientes no transfundidos**

	Inclusión en PAS										
	no inclusión					si inclusión					
	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	
% reticulocitos pre IQ	1,52	46	0,64	0,63	3,00	1,53	104	1,74	0,40	13,80	
% reticulocitos 7 día	3,17	48	1,25	1,20	7,38	4,04	112	1,46	1,31	7,68	

Los resultados de la prueba de Mann-Whitney son  $p=0,08$  para la diferencia de medias de los valores previos a la intervención y  $p<0,001$ . Es decir, se acepta, por muy poco margen que las medias son iguales antes de la intervención y se acepta, claramente que la media es diferente a los 7 días, siendo 4,04 a los 7 días en los incluidos en PAS y 3,17 a los 7 días en los no incluidos. Resultado que apoya la tesis de que la aplicación del protocolo PAS estimula de forma efectiva la eritropoyesis.

### 5.2.6 Comparación de los parámetros del metabolismo del Fe preiq y 7 días postiq

Para realizar esta comparación, se procede como en el caso anterior. Se presentan los valores descriptivos de cada grupo, se analiza si se ajustan a la normal, para elegir una técnica estadística u otra y se realiza el contraste de hipótesis. Los valores descriptivos se presentan en la tabla siguiente:

**Tabla R22: Evolución de los parámetros del hierro según inclusión en PAS, pacientes no transfundidos**

	Inclusión en PAS					
	no inclusión			si inclusión		
	Media	N	Desv. típ.	Media	N	Desv. típ.
<b>sideremia pre IQ</b>	<b>88,37</b>	<b>53</b>	<b>31,60</b>	<b>101,06</b>	<b>107</b>	<b>54,41</b>
<b>Ferritina pre IQ</b>	<b>78,13</b>	<b>53</b>	<b>50,82</b>	<b>89,62</b>	<b>107</b>	<b>71,09</b>
<b>Transferrina pre IQ</b>	<b>244,13</b>	<b>53</b>	<b>43,60</b>	<b>246,75</b>	<b>107</b>	<b>43,32</b>
<b>IST pre IQ</b>	<b>24,19</b>	<b>53</b>	<b>10,00</b>	<b>27,59</b>	<b>107</b>	<b>11,31</b>
<b>RST pre IQ</b>	<b>2,37</b>	<b>52</b>	<b>6,49</b>	<b>1,45</b>	<b>100</b>	<b>0,45</b>
<b>Sideremia 7 día</b>	<b>55,92</b>	<b>50</b>	<b>45,90</b>	<b>47,26</b>	<b>119</b>	<b>18,22</b>
<b>Ferritina 7º día</b>	<b>190,49</b>	<b>50</b>	<b>144,70</b>	<b>286,23</b>	<b>119</b>	<b>196,34</b>
<b>Transferrina 7 día</b>	<b>199,64</b>	<b>50</b>	<b>43,58</b>	<b>200,58</b>	<b>119</b>	<b>34,95</b>
<b>IST% 7 día</b>	<b>17,43</b>	<b>50</b>	<b>7,60</b>	<b>16,68</b>	<b>118</b>	<b>6,97</b>
<b>Receptor soluble séptimo día</b>	<b>1,61</b>	<b>50</b>	<b>0,40</b>	<b>1,58</b>	<b>110</b>	<b>0,56</b>

Ya que no se acepta que todas las variables sigan bajo una distribución normal, se utiliza el contraste de Mann-Whitney para comparar las diferencias entre grupos. Los resultados del test se presentan en la tabla.

**Tabla R23: Ajuste a distribución normal, parámetros del hierro, prueba de Kolmogorov-Smirnov**

	Sid pre IQ	Ferr pre IQ	Transferr pre IQ	IST pre IQ	RST pre IQ	Sid 7 día	Ferr 7º día	Transferr 7 día	IST 7día	RST 7 día
p	0,009	0,014	0,755	0,221	<0,01	<0,01	<0,01	0,762	0,161	0,269

Es decir, se aceptaría que la transferrina, el IST preIQ y la transferrina, el IST y el RST al séptimo día siguieran una distribución normal.

En cuanto a los resultados del contraste, los valores de significación de la prueba son los siguientes:

**Tabla R24: Comparación de los parámetros del hierro, PAS frente a no PAS, prueba de Mann-Whitney**

	Sid pre IQ	Ferr pre IQ	Transferr pre IQ	IST pre IQ	RST pre IQ	Sid 7 día	Ferr 7º día	Transferr 7 días	IST 7día	RST 7 día
p	0,274	0,643	0,722	0,153	0,994	0,221	<0,01	0,540	0,314	0,426

Es decir, se acepta que los valores de los parámetros son iguales en los dos grupos a las 24 horas de la intervención y a los 7 días, salvo la ferritina al séptimo día que tenía un valor de 190,49 en los no incluidos y 286,23 en los incluidos.

### **5.2.7 Comparación de la PCR a los 7 días**

Los valores de la PCR al séptimo día son los que se presentan en la tabla.

**Tabla R25: Relación entre PCR e inclusión en PAS, pacientes no transfundidos**

	Inclusión en PAS	
	no inclusión	si inclusión
<b>Media</b>	<b>72,7200</b>	<b>69,5627</b>
<b>N</b>	<b>50</b>	<b>118</b>
<b>Desv. típ.</b>	<b>65,45073</b>	<b>46,28261</b>
<b>Mínimo</b>	<b>1,00</b>	<b>4,80</b>
<b>Máximo</b>	<b>351,00</b>	<b>296,00</b>

Es decir, la media de PCR en los incluidos en PAS es inferior; analizando si esta diferencia es estadísticamente significativa el resultado de la prueba de Mann-Whitney fue  $p<0,001$ , es decir, no se aceptaba que fueran iguales, siendo superior la PCR de los pacientes no incluidos en el PAS.

**5.3 Análisis en subgrupos: inclusión en protocolo de ahorro de sangre, autodonación, recuperador y no estrategia específica de ahorro de sangre.**

1. Comparación de los grupos en función de sexo, edad, índice ASA y hemoglobinemia.
2. Comparación de resultados de variables cuantitativas: transfusión recibida, TSA e infección.
3. Comparación de resultados de variables cuantitativas: estancia post intervención, bolsas alogénicas recibidas y reservadas.
4. Se analizará la influencia del PAS en la evolución de los valores hematológicos, para ello se eliminan los casos transfundidos, ya que la transfusión sanguínea los aumenta, no permitiendo valorar el efecto debido al PAS en estos pacientes. Se compara entre los grupos el nivel de Hb a las 24 horas postiq, a los 7 días postiq y la diferencia entre la Hb a los 7 días postiq y a las 24 horas.
5. Se compara entre los grupos los reticulocitos preiq y los reticulocitos 7 días postiq
6. Se compara entre los grupos los parámetros del Fe preiq y 7 días postiq.
7. Comparación de la PCR a los 7 días

### 5.3.1 Comparación en función de sexo, edad, índice ASA y hemoglobinemia.

Los cuatro grupos sobre los que se hace el análisis tienen los siguientes números de pacientes. Se excluyen tres pacientes que habían seguido estrategia de autodonación y recuperador.

**Tabla R26: Número de pacientes en cada estrategia de ahorro de sangre**

		Frecuencia	Porcentaje válido
<b>Válidos</b>	<b>PAS</b>	138	60,3
	<b>PAD</b>	23	10,0
	<b>recuperador</b>	30	13,1
	<b>no PAS+no PAD+no recuperador</b>	38	16,6
	<b>Total</b>	229	100,0
<b>Perdidos</b>	<b>PAD+recuperador</b>	3	
<b>Total</b>		232	

**Comparación según sexo:** se presentan los porcentajes de hombres y mujeres en cada uno de los cuatro grupos.

**Tabla R27: Relación entre el sexo y las diferentes estrategias de ahorro de sangre**

Grupos de pacientes		Sexo		Total
		Varón	Mujer	
	<b>PAS</b>	<b>Recuento</b>	38	100
		<b>%</b>	27,5%	72,5%
	<b>PAD</b>	<b>Recuento</b>	5	18
		<b>%</b>	21,7%	78,3%
	<b>recuperador</b>	<b>Recuento</b>	7	23
		<b>%</b>	23,3%	76,7%
	<b>no PAS+no PAD+no recuperador</b>	<b>Recuento</b>	12	26
		<b>%</b>	31,6%	68,4%

El contraste de Chi-cuadrado de Pearson presentaba una significación de p=0,813. Es decir se acepta que la proporción de hombres y mujeres es la misma en todos los grupos.

En cuanto al índice ASA, los resultados en cada grupo son los siguientes:

Tabla R28: Relación entre el índice ASA y las diferentes estrategias de ahorro de sangre

			ASA			Total
			1	2	3	
Grupos de pacientes	PAS	Recuento	8	92	38	138
		%	5,8%	66,7%	27,5%	100,0%
	PAD	Recuento	4	11	8	23
		%	17,4%	47,8%	34,8%	100,0%
	recuperador	Recuento	11	11	8	30
		%	36,7%	36,7%	26,7%	100,0%
	no PAS+no PAD+no recuperador	Recuento	18	15	5	38
		%	47,4%	39,5%	13,2%	100,0%

El contraste de Chi-cuadrado de Pearson presentaba una significación de  $p<0,001$ . Es decir no se acepta que la proporción de pacientes de ASA I, II o III sea la misma en todos los grupos.

Se realiza una remodificación de la variable ASA en dos grupos, ASA I-II frente a ASA III y los resultados son los siguientes.

Tabla R29: Relación entre el índice ASA categorizado y las diferentes estrategias de ahorro de sangre

			ASA EN DOS CATEGORÍAS		Total
			ASA I Y ASA II	ASA III	
Grupos de pacientes	PAS	Recuento	100	38	138
		%	72,5%	27,5%	100,0%
	PAD	Recuento	15	8	23
		%	65,2%	34,8%	100,0%
	recuperador	Recuento	22	8	30
		%	73,3%	26,7%	100,0%
	no PAS+no PAD+no recuperador	Recuento	33	5	38
		%	86,8%	13,2%	100,0%

El contraste de Chi-cuadrado de Pearson presentaba una significación de  $p=0,224$ . Es decir se acepta que la proporción de pacientes de ASA I-II y III es la misma en todos los grupos.

En cuanto a la edad, los valores en los diferentes grupos son los siguientes.

**Tabla R30: Relación entre la edad y las diferentes estrategias de ahorro de sangre**

	Grupos de pacientes				
	PAS	PAD	recuperador	no PAS+no PAD+no recuperador	Total
<b>Media</b>	<b>70,64</b>	<b>71,43</b>	<b>72,63</b>	<b>69,82</b>	<b>70,84</b>
<b>N</b>	<b>138</b>	<b>23</b>	<b>30</b>	<b>38</b>	<b>229</b>
<b>Desv. típ.</b>	<b>7,11</b>	<b>6,06</b>	<b>5,46</b>	<b>8,79</b>	<b>7,14</b>
<b>Mínimo</b>	<b>45</b>	<b>61</b>	<b>64</b>	<b>34</b>	<b>34</b>
<b>Máximo</b>	<b>84</b>	<b>86</b>	<b>84</b>	<b>81</b>	<b>86</b>

La edad no sigue una distribución normal, según la prueba de Kolmogorov-Smirnov, que da un valor  $p=0,017$ . Por ello se analiza mediante la prueba de Kruskal-Wallis la igualdad entre los cuatro grupos. El resultado fue 0,641, es decir, no se apreciaron diferencias significativas en las medias de edad de los grupos.

En cuanto a la hemoglobinemia, los valores en los cuatro grupos fueron los siguientes:

**Tabla R31: Relación entre la hemoglobinemia y las diferentes estrategias de ahorro de sangre**

	Grupos de pacientes				
	PAS	PAD	recuperador	no PAS+no PAD+no recuperador	Total
<b>Media</b>	<b>13,82</b>	<b>12,99</b>	<b>13,47</b>	<b>14,12</b>	<b>13,73</b>
<b>N</b>	<b>134</b>	<b>23</b>	<b>30</b>	<b>34</b>	<b>221</b>
<b>Desv. típ.</b>	<b>1,19</b>	<b>1,32</b>	<b>1,59</b>	<b>1,27</b>	<b>1,30</b>
<b>Mínimo</b>	<b>10,2</b>	<b>11,0</b>	<b>10,1</b>	<b>11,5</b>	<b>10,1</b>
<b>Máximo</b>	<b>17,1</b>	<b>15,5</b>	<b>17,0</b>	<b>16,8</b>	<b>17,1</b>

La hemoglobinemia sigue una distribución normal, según la prueba de Kolmogorov-Smirnov, que da un valor  $p=0,701$ . Por ello se realiza un ANOVA para comprobar si existe igualdad entre los cuatro grupos. El resultado fue 0,006, es decir, no se acepta que las cuatro medias sean iguales. El procedimiento de Scheffé que contrasta los grupos dos a dos, establece que existen diferencias, por un lado, entre el PAS y el PAD ( $p=0,0044$ ) a favor del PAS, es decir los pacientes en autodonación llegan con hemoglobinemia inferior. Por otro lado establece diferencias entre los pacientes que no reciben estrategia de ahorro de sangre frente a los pacientes en PAD ( $p=0,015$ ) siendo superior en los primeros.

### 5.3.2 Comparación de las variables: transfusión recibida, TSA e infección

Los resultados respecto a la transfusión recibida son los siguientes.

Tabla R32: Relación entre la transfusión recibida y las diferentes estrategias de ahorro de sangre

			Cualquier tipo de transfusión recibida		Total
			No	Sí	
Grupos de pacientes	PAS	Recuento	134	4	138
		%	97,1%	2,9%	100,0%
	PAD	Recuento	16	7	23
		%	69,6%	30,4%	100,0%
	recuperador	Recuento	11	19	30
		%	36,7%	63,3%	100,0%
	no PAS+no PAD+no recuperador	Recuento	35	3	38
		%	92,1%	7,9%	100,0%

Se aprecia que los pacientes en PAD y en uso de recuperador son transfundidos en porcentajes superiores a los que no siguen estrategia y a los de PAS. No se puede calcular si estas diferencias son estadísticamente significativas, ya que el test Chi-cuadrado exige que no más del 20% de las frecuencias de las casillas sean inferiores a cinco, en este caso son 2 de 8, el 25%.

Se comparan ahora los tres grupos de intervención, PAS, PAD y recuperación hemática postoperatoria, para ver las diferencias en los grupos. Los valores son los siguientes:

Tabla R33: Relación entre la transfusión recibida y las diferentes estrategias de ahorro de sangre, excluyendo la no estrategia

			Cualquier tipo de transfusión recibida		Total
			No	Sí	
Grupos de pacientes	PAS	Recuento	134	4	138
		%	97,1%	2,9%	100,0%
	PAD	Recuento	16	7	23
		%	69,6%	30,4%	100,0%
	recuperador	Recuento	11	19	30
		%	36,7%	63,3%	100,0%
	no PAS+no PAD+no recuperador	Recuento	35	3	38
		%	92,1%	7,9%	100,0%

En este caso, si se puede calcular si existen diferencias entre los grupos y el resultado del estadístico Chi-cuadrado de Pearson es  $p<0,001$ . Es decir, existen diferencias entre los tres grupos.

En cuanto a la transfusión sanguínea alogénica, TSA, los resultados son los siguientes:

**Tabla R34: Relación entre la transfusión alogénica recibida y las diferentes estrategias de ahorro de sangre**

			TSA recibida		Total
			No TSA	Sí TSA	
Grupos de pacientes	PAS	Recuento	134	4	138
		%	97,1%	2,9%	100,0%
	PAD	Recuento	21	2	23
		%	91,3%	8,7%	100,0%
	recuperador	Recuento	28	2	30
		%	93,3%	6,7%	100,0%
	no PAS+no PAD+no recuperador	Recuento	35	3	38
		%	92,1%	7,9%	100,0%

En este caso el contraste chi cuadrado solo cabe dos a dos, mediante el test exacto de Fisher, se realiza para el caso de PAS frente al grupo que no siguió estrategia de ningún tipo:

**Tabla R35: Relación entre la transfusión recibida, la inclusión en PAS y la no estrategia**

			TSA recibida		Total
			No TSA	Sí TSA	
Grupos de pacientes	PAS	Recuento	134	4	138
		% de 5 grupos de pacientes	97,1%	2,9%	100,0%
	no PAS+no PAD+no recuperador	Recuento	35	3	38
		% de 5 grupos de pacientes	92,1%	7,9%	100,0%

El test exacto de Fisher no da diferencias significativas,  $p=0,173$ , al ser valores tan bajos, es difícil que los contrasten acepten diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la infección, los valores fueron los siguientes.

Tabla R36: Relación entre la infección postintervención y las diferentes estrategias de ahorro de sangre

			infección post intervención		Total
Grupos de pacientes	PAS	Recuento	NO INFECCIÓN	SÍ INFECCIÓN	
		%	97,1%	2,9%	100,0%
	PAD	Recuento	19	4	23
		%	82,6%	17,4%	100,0%
	recuperador	Recuento	27	3	30
		%	90,0%	10,0%	100,0%
	no PAS+no PAD+no recuperador	Recuento	35	3	38
		%	92,1%	7,9%	100,0%

Del mismo modo no se puede aplicar el test chi cuadrado, salvo en tablas 2x2. Decir que se notan valores porcentuales superiores en los grupos de PAD y recuperador. Comparo estos dos, por separado, con el PAS.

Tabla R37: Relación entre la infección postoperatoria, los pacientes en PAS y en PAD

			infección post intervención		Total
Grupos de pacientes	PAS	Recuento	NO INFECCIÓN	SÍ INFECCIÓN	
		%	97,1%	2,9%	100,0%
	PAD	Recuento	19	4	23
		%	82,6%	17,4%	100,0%

El test exacto de Fisher da un valor de  $p=0,015$ , es decir, el porcentaje de infecciones es menor en el PAS que en los pacientes de autodonación.

Tabla R38: Relación entre la infección postoperatoria, los pacientes en PAS y en recuperador

			infección post intervención		Total
Grupos de pacientes	PAS	Recuento	NO INFECCIÓN	SÍ INFECCIÓN	
		%	97,1%	2,9%	100,0%
	recuperador	Recuento	27	3	30
		%	90,0%	10,0%	100,0%

El valor del test de Fisher es 0,109, es decir no se acepta que existan diferencias significativas.

### **5.3.3 Comparación de las variables cuantitativas: estancia post intervención, bolsas alogénicas recibidas y reservadas.**

Los resultados de las variables en los cuatro grupos se presentan a continuación.

**Tabla R39: Relación entre las bolsas alogénicas reservadas y transfundidas, la estancia y las estrategias de ahorro de sangre**

<b>Grupos de pacientes</b>		<b>Bolsas alogénicas reservadas</b>	<b>Bolsas alogénicas transfundidas</b>	<b>Estancia hospitalaria</b>
<b>PAS</b>	<b>Media</b>	<b>0</b>	<b>0,06</b>	<b>9,84</b>
	<b>Desv. típ.</b>	<b>0</b>	<b>0,337</b>	<b>3,69</b>
	<b>Mediana</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>9</b>
<b>PAD</b>	<b>Media</b>	<b>1,17</b>	<b>0,09</b>	<b>11,17</b>
	<b>Desv. típ.</b>	<b>,984</b>	<b>0,288</b>	<b>3,46</b>
	<b>Mediana</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>11</b>
<b>recuperador</b>	<b>Media</b>	<b>0,13</b>	<b>0,10</b>	<b>8,71</b>
	<b>Desv. típ.</b>	<b>0,507</b>	<b>0,403</b>	<b>1,761</b>
	<b>Mediana</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>8</b>
<b>no PAS+no PAD+no recuperador</b>	<b>Media</b>	<b>0,66</b>	<b>0,16</b>	<b>11,18</b>
	<b>Desv. típ.</b>	<b>0,96</b>	<b>0,547</b>	<b>5,121</b>
	<b>Mediana</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10</b>

Se realizó una prueba de Kruskal-Wallis para analizar la igualdad entre los cuatro grupos. Los resultados se presentan en la tabla.

**Tabla R40: Relación entre las bolsas alogénicas reservadas y transfundidas, la estancia y las estrategias de ahorro de sangre, prueba de Kruskal-Wallis**

	<b>Bolsas alogénicas transfundidas</b>	<b>Bolsas alogénicas reservadas</b>	<b>Estancia hospitalaria</b>
<b>p</b>	<b>0,433</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>

Es decir, existen diferencias entre los cuatro grupos en bolsas alogénicas reservadas y en estancia hospitalaria. En cuanto a bolsas alogénicas el grupo que presentaba una media mayor, era el de los pacientes en programa de autodonación.

En lo referente a días de estancia, los pacientes en programa de ahorro de sangre presentan una media de 9,84 días y una mediana de 9. Por el contrario los grupos de pacientes en PAD y los que no siguen ningún tipo de estrategia presentan una media superior a 11 días y una mediana de 11 en los primeros y 10 en los segundos. Los pacientes con recuperador fueron los que menos estancia presentaron de los cuatro grupos, 8,71 de media y 8 de mediana.

Se analizó la igualdad entre las estancias medias de los pacientes en PAS y en PAD mediante la prueba de Mann-Whitney, el resultado fue  $p=0,016$ . Se realizó también para los pacientes en PAS y los de ninguna estrategia, el resultado fue  $p=0,0657$ . Entre los pacientes en PAS y los de recuperador el resultado fue  $p=0,264$ . Es decir, sólo se aceptan diferencias entre los pacientes en PAS y en PAD.

### **5.3.4 Comparación del nivel de Hb a las 24 horas postiq, a los 7 días postiq y la diferencia entre la Hb a los 7 días postiq y a las 24 horas, incluyendo el total de casos controlados**

Se analizó la igualdad de los cuatro grupos con respecto a los niveles de Hb a las 24 horas tras la intervención y a los siete días. También se analizaba si la Hb era significativamente igual a las 24h y a los siete días. Los resultados descriptivos de los cuatro grupos fueron los siguientes:

**Tabla R41. Hemoglobinemía a las 24 horas post IQ, a los siete días y diferencia entre ambas en las diferentes estrategias**

<b>Grupos de pacientes</b>		<b>Hemoglobina 24 h post IQ</b>	<b>Hemoglobina 7º día</b>	<b>Diferencias en Hb a las 24h y 7días</b>
<b>PAS</b>	<b>Media</b>	<b>10,304</b>	<b>10,491</b>	<b>0,179</b>
	<b>N</b>	<b>135</b>	<b>124</b>	<b>122</b>
	<b>Desv. típ.</b>	<b>1,302</b>	<b>1,236</b>	<b>1,121</b>
<b>PAD</b>	<b>Media</b>	<b>10,122</b>	<b>10,214</b>	<b>0,063</b>
	<b>N</b>	<b>23</b>	<b>22</b>	<b>22</b>
	<b>Desv. típ.</b>	<b>1,118</b>	<b>1,051</b>	<b>1,647</b>
<b>recuperador</b>	<b>Media</b>	<b>10,715</b>	<b>10,516</b>	<b>-0,30</b>
	<b>N</b>	<b>27</b>	<b>19</b>	<b>17</b>
	<b>Desv. típ.</b>	<b>1,034</b>	<b>1,455</b>	<b>1,04</b>
<b>no PAS+no PAD+no recuperador</b>	<b>Media</b>	<b>10,714</b>	<b>10,593</b>	<b>-0,165</b>
	<b>N</b>	<b>29</b>	<b>27</b>	<b>26</b>
	<b>Desv. típ.</b>	<b>1,106</b>	<b>1,279</b>	<b>1,34</b>

Los resultados de la prueba de Kruskal-Wallis que analizaba si las medias eran iguales en los cuatro grupos, se presentan a continuación:

**Tabla R42. Hb a las 24 horas, a los siete días y para la diferencia entre ambas en las diferentes estrategias, prueba de Kruskal-Wallis**

	<b>Hemoglobina 24 h post IQ</b>	<b>Hemoglobina 7º día</b>	<b>Diferencias en Hb a las 24h y 7días</b>
<b>p</b>	<b>0,071</b>	<b>0,776</b>	<b>0,151</b>

Es decir, la hemoglobinemia a las 24 horas, si bien, por poco margen, es igual en todos los grupos. La hemoglobinemia a los siete días y la diferencia entre ambas, 24 horas y siete días, son iguales en los cuatro grupos.

Se analizó también si la Hb cambiaba entre las 24 horas post IQ y los siete días. Para ello se realizó una prueba de Wilcoxon para cada grupo, cuyos resultados se expresan en la tabla siguiente:

**Tabla R43. Evolución de la Hb post IQ en las diferentes estrategias, prueba de Wilcoxon**

<b>Grupos de pacientes</b>	<b>p</b>
<b>PAS</b>	<b>0,073</b>
<b>PAD</b>	<b>0,862</b>
<b>recuperador</b>	<b>0,655</b>
<b>no PAS+no PAD+no recuperador</b>	<b>0,303</b>

Es decir, en ningún grupo existían diferencias estadísticamente significativas entre las 24 horas y los 7 días post IQ. Si bien en el grupo del PAS, la significación del contraste es muy cercana al 5%, lo que puede hacer pensar que existe una tendencia hacia unos niveles diferentes, superiores, por supuesto, a los siete días respecto a las 24 horas post intervención.

### 5.3.5 Comparación del nivel de Hb a las 24 horas postiq, a los 7 días postiq y la diferencia entre la Hb a los 7 días postiq y a las 24 horas, Excluyendo los pacientes transfundidos.

Ya se analizaron las diferencias en hemoglobina inicial, se analiza ahora si los cuatro grupos presentan igual hemoglobinemia a las 24 horas post IQ. Para ello se realiza un test de Kruskal-Wallis. En primer lugar los resultados de los pacientes.

**Tabla R44. Hemoglobinemia a las 24 horas post IQ, a los siete días y diferencia entre ambas en las diferentes estrategias, pacientes no transfundidos**

Grupos de pacientes		Hemoglobina 24 h post IQ	Hemoglobina 7º día	diferencias en Hb a las 24h y 7días
PAS	Media	10,37	10,49	0,1328
	N	131	121	119
	Desv. típ.	1,23	1,24	1,05
PAD	Media	10,41	9,95	-0,5267
	N	16	15	15
	Desv. típ.	1,00	1,12	1,36
Recuperador	Media	10,62	10,53	-0,0875
	N	9	9	8
	Desv. típ.	1,10	1,60	1,17
no PAS+no PAD+no recuperador	Media	10,81	10,61	-0,1680
	N	27	26	25
	Desv. típ.	1,07	1,29	1,37

Los resultados de la inferencia fueron los siguientes:

**Tabla R45. Evolución de la Hb post IQ en las diferentes estrategias en pacientes no transfundidos, prueba de Wilcoxon**

	Hemoglobina 24 h post IQ	Hemoglobina 7º día	Diferencias en Hb a las 24h y 7días
p	0,211	0,367	0,182

Es decir, a las 24 horas y al séptimo día, los grupos presentan niveles de hemoglobina e incrementos de la misma iguales.

### 5.3.6 Comparación entre los grupos los reticulocitos preIQ y los reticulocitos 7 días postIQ, excluyendo los pacientes transfundidos

Se presentan los resultados relativos a la concentración de reticulocitos en sangre en los cuatro grupos.

**Tabla R46. Porcentaje de reticulocitos previos a la IQ y a los siete días en las diferentes estrategias, pacientes no transfundidos**

Grupos de pacientes		% reticulocitos pre IQ	% reticulocitos 7 día
PAS	Media	1,53	4,04
	N	104	112
	Desv. típ.	1,73	1,46
PAD	Media	1,58	3,32
	N	16	13
	Desv. típ.	0,53	1,60
recuperador	Media	1,32	2,97
	N	7	9
	Desv. típ.	0,71	1,27
no PAS+no PAD+no recuperador	Media	1,53	3,24
	N	23	25
	Desv. típ.	0,69	1,02

Se contrasta la igualdad de las medias entre los grupos.

**Tabla R47. % de reticulocitos en las diferentes estrategias en pacientes no transfundidos, prueba de Wilcoxon**

	% reticulocitos pre IQ	% reticulocitos 7 día
P	0,117	0,01

Es decir, se acepta que son iguales antes de la intervención, pero no a los siete días. Antes de la intervención salvo los pacientes en los que se usó recuperador, que presentaban un nivel de 1,32, el resto presentaba valores en torno a 1,5. A los siete días el grupo de mayor nivel eran los pacientes en PAS (4,04), seguido de los pacientes en PAD (3,32), de los que no han seguido estrategia (3,24) y de los del grupo de recuperador (2,97). Del mismo modo se aprecia un incremento notable en las medias de los cuatro grupos a los siete días.

### 5.3.7 Comparación entre los grupos los parámetros del Fe preiq y 7 días postiq, excluyendo a los transfundidos.

Se analiza en primer lugar si los grupos presentan niveles similares antes de la intervención y en segundo lugar después.

**Tabla R48. Parámetros del hierro antes de la intervención en las diferentes estrategias, pacientes no transfundidos**

Grupos de pacientes		sideremia pre IQ	Ferritina pre IQ	Transferrina pre IQ	Indice de saturación de la transferrina pre IQ	receptor soluble transferrina pre IQ
PAS	Media	101,06	89,62	246,75	27,59	1,45
	N	107	107	107	107	100
	Desv. típ.	54,41	71,09	43,32	11,31	0,45166
PAD	Media	82,46	50,62	253,73	22,88	4,62
	N	15	15	15	15	15
	Desv. típ.	30,59	36,85	36,99	7,76	12,01
recuperador	Media	94,41	101,01	238,39	23,77	1,42
	N	10	10	10	10	10
	Desv. típ.	27,84	67,93	65,08	11,64	0,40
no PAS+no PAD+no recuperador	Media	89,14	84,78	239,14	25,11	1,48
	N	27	27	27	27	26
	Desv. típ.	34,47	46,39	37,68	10,89	0,85

Los resultados de la comparación entre grupos mediante el test de Kruskal-Wallis son los que siguen:

**Tabla R49: Parámetros del hierro previos a la intervención en pacientes no transfundidos, prueba de Kruskal-Wallis**

	Siderem ia pre IQ	Ferritin a pre IQ	Transferrin a pre IQ	Indice de saturación de la transferrina pre IQ	receptor soluble transferrin a pre IQ
p	0,464	0,098	0,492	0,434	0,641

Es decir, no existían diferencias entre los grupos. Los parámetros del hierro se puede aceptar que son iguales entre los grupos.

En referencia a los datos a los siete días post intervención, se presentan en primer lugar los resultados de los grupos.

**Tabla R50. Parámetros del hierro a los siete días de la intervención en las diferentes estrategias, pacientes no transfundidos**

Grupos de pacientes		Sideremia 7 día	Ferritina 7º día	Transferrina 7 día	IST% 7 día	Receptor soluble séptimo día
PAS	Media	47,26	286,23	200,58	16,68	1,5899
	N	119	119	119	118	110
	Desv. típ.	18,22	196,34	34,95	6,97	0,56046
PAD	Media	61,85	240,89	200,14	12,31	1,6636
	N	14	14	14	14	14
	Desv. típ.	82,51	214,94	36,76	6,771	0,33831
recuperador	Media	57,70	182,26	197,20	21,37	1,6930
	N	10	10	10	10	10
	Desv. típ.	24,89	61,99	53,51	8,947	0,47507
no PAS+no PAD+no recuperador	Media	51,92	171,21	198,8	18,76	1,5464
	N	25	25	25	25	25
	Desv. típ.	18,51	116,41	44,794	6,29	0,41209

En cuanto a los resultados de la prueba de contraste de variables:

**Tabla R51: Parámetros del hierro a los siete días de la intervención en pacientes no transfundidos, prueba de Kruskal-Wallis**

	Sideremia 7 día	Ferritina 7º día	Transferrina 7 día	IST% 7 día	Receptor soluble séptimo día
p	0,147	0,003	0,824	0,004	0,615

Es decir, no se acepta que sean iguales la ferritina al séptimo día ni el IST. El grupo del PAS y el de PAD presentaron un nivel superior de ferritina que los otros dos grupos. Estos dos grupos, PAS y PAD, no presentaron diferencias entre ellos,  $p=0,159$ . En el IST, los pacientes con recuperador, presentan niveles superiores a los otros tres.

### 5.3.8 Comparación de la PCR a los 7 días

Se compara la PCR de los cuatro grupos a los siete días de la intervención. Los resultados de los pacientes son los siguientes.

**Tabla R52: PCR a los siete días en las diferentes estrategias**

Grupos de pacientes	Media	N	Desv. típ.
PAS	69,56	118	46,28
PAD	88,50	14	73,15
recuperador	69,00	10	48,99
no PAS+no PAD+no recuperador	68,00	25	67,77

El resultado de la prueba de Kruskal-Wallis entre los grupos fue  $p=0,758$ , es decir, no se aceptaba que existieran diferencias entre los cuatro grupos.

## **5.4 Análisis de impacto presupuestario de la implantación de un protocolo de ahorro de sangre en cirugía ortopédica de rodilla**

En este apartado se ha calculado el impacto presupuestario o coste total de tratamiento en consumo medicamentos y de productos de transfusión: sangre alogénica, autóloga y recuperadores, del total de los pacientes y de cada uno de los cuatro grupos de estrategia considerados.

Con el objetivo de determinar la viabilidad del PAS y la eficacia económica de las alternativas, se ha realizado una simulación de asignación gradual de todos los pacientes hacia las dos alternativas extremas siguientes: incluir a todos los pacientes en el PAS o no realizar ninguna estrategia de ahorro de sangre. Esta simulación se realiza desde la situación real del estudio incorporando los pacientes desde los grupos incluidos en PAD y los que utilizaron recuperador hacia una de las dos alternativas de tratamiento comentadas. Con ello se configuran siete posibilidades de asignación de pacientes que se reflejan en la tabla siguiente. En esta tabla se presentan los porcentajes de pacientes tratados con cada alternativa, en cada una de las simulaciones. La 4 es la inicial y se incorporan pacientes hacia el PAS y hacia el no tratamiento hasta llegar al 100% en PAS (simulación 1) o 100% sin tratamiento (simulación 7).

**Tabla 52. Porcentaje de pacientes en cada grupo de tratamiento para cada simulación**

<b>Simulación</b>	<b>Simulación hasta 100% PAS</b>			<b>Real</b>	<b>Simulación hasta 100% no tratamiento</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>PAS</b>	100	83	70	<b>60</b>	60	60	0
<b>PAD</b>	0	0	0	<b>10</b>	10	0	0
<b>Recuperador</b>	0	0	13	<b>13</b>	0	0	0
<b>No estrategia</b>	0	17	17	<b>17</b>	30	40	100
	100	100	100	<b>100</b>	100	100	100

La situación inicial, la asignación real de los pacientes a cada grupo de tratamiento es la situación 4. A partir de ella se evoluciona hasta las situaciones 1 y 7 en las que todos los pacientes seguirían en PAS o no recibirían ninguna estrategia de ahorro de sangre, respectivamente. Hasta llegar a la simulación 1 se añaden de forma sucesiva los pacientes de PAD primero, los de recuperador en segundo lugar y en tercero los de no estrategia, configurando las situaciones 3, 2 y 1 respectivamente. Del mismo modo, hasta llegar a la simulación 7 se añaden de forma sucesiva los pacientes

de recuperador primero, los de PAD en segundo lugar y en tercero los de no estrategia, configurando las situaciones 3, 2 y 1 respectivamente.

A partir de los costes individuales, calculados tal y como se ha definido en el apartado de Material y Métodos, se ha calculado el coste medio de cada paciente en cada uno de los cuatro grupos de pacientes, PAS, PAD, recuperador y no estrategia. Con el coste medio de cada paciente y el número de pacientes reales de cada grupo, se obtiene el coste de cada grupo.

Sumando los costes de los cuatro se ha definido el coste total en EPO, hierro iv y sangre de todos los pacientes en el estudio, que corresponde a la situación 4 de la tabla. Posteriormente se realizan las simulaciones correspondientes a las situaciones 1, 2, 3, 5, 6, 7 con el número de pacientes por grupo resultante de la aplicación de los porcentajes al número total de los pacientes en el estudio económico, 229. Así los pacientes en cada grupo y en cada simulación fueron los siguientes:

Tabla R53. Número de pacientes en cada grupo de tratamiento para cada situación

Situación	Simulación hasta 100% PAS			Real	Simulación hasta 100% no tratamiento			
	1	2	3		4	5	6	7
PAS	229	191	161	138	138	138	0	
PAD	0	0	0	23	23	0	0	
Recuperador	0	0	30	30	0	0	0	
No estrategia	0	38	38	38	68	91	229	
	229	229	229	229	229	229	229	

#### 5.4.1 Análisis de impacto presupuestario

Las unidades consumidas por grupo fueron las siguientes:

Tabla R54. Recursos utilizados por grupo de pacientes, situación real

	Dosis EPO	Dosis Fe iv	Bolsas Transfundidas		Bolsas reservadas y no transfundidas		Recuperador
			Alogénica	Autóloga	Alogénica	Autóloga	
PAS	35	284	8	0	0	0	0
PAD	1	0	2	9	25	16	0
Recuperador	1	2	3	0	1	0	30
No estrategia	0	0	6	0	19	0	0

Dividiendo estas unidades por el número real de pacientes, se obtienen las unidades por paciente:

Tabla R55. Recursos utilizados por paciente, situación real

	Dosis EPO	Dosis Fe iv	Bolsas Transfundidas		Bolsas Reservadas y no transfundidas		Recuperador
			Alogénica	Autóloga	Alogénica	Autóloga	
PAS	0,25	2,06	0,06	0	0	0	0
PAD	0,04	0	0,09	0,39	1,08	0,69	0
Recuperador	0,03	0,07	0,1	0	0,03	0	1
No estrategia	0	0	0,16	0	0,5	0	0

Multiplicando estas unidades por su coste, se obtiene el coste medio por paciente en cada grupo, en la situación inicial o caso base:

Tabla R56. Coste medio por paciente, €.

	EPO	Fe iv	Transfundidas		Reservadas no transfundidas		Recuperador	Total
			Alogénica	Autóloga	Alogénica	Autóloga		
PAS	88,75	25,87	19,30	0,00	0,00	0,00	0,00	133,93
PAD	14,20	0,00	28,95	106,47	287,54	150,12	0,00	587,28
Recuperador	10,65	0,88	32,17	0,00	7,99	0,00	152,00	203,69
No estrategia	0,00	0,00	51,47	0,00	133,12	0,00	0,00	184,59

Se puede ver, que el grupo más costoso es el de la autodonación, lo cual se debe a que se fundamenta en la reserva de unidades de sangre autóloga (y en una reserva injustificada de sangre alogénica). El grupo PAS tiene un coste bajo por el bajo número de dosis de EPO que consume, sólo se usa 0,25 unidades por paciente, por el uso de hierro intravenoso, más económico que la EPO, y por el bajo consumo de bolsas sanguíneas. El coste de un paciente en PAS es incluso menor que en el de no estrategia.

Multiplicando este coste medio por paciente por el número de pacientes en cada escenario, se obtiene el impacto presupuestario de cada simulación. Se calcula también el incremento del impacto presupuestario frente al modelo 7 en el que no se realiza ninguna estrategia y tomamos como referencia.

**Tabla R57. Impacto presupuestario para cada una de las simulaciones, €**

<b>Simulación</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>PAS</b>	30.669	25.580	21.562	<b>18.482</b>	18.482	18.482	0
<b>PAD</b>	0	0	0	<b>13.507</b>	13.507	0	0
<b>Recuperador</b>	0	0	6.111	<b>6.111</b>	0	0	0
<b>No estrategia</b>	0	7.014	7.014	<b>7.014</b>	12.552	16.798	42.271
<b>Impacto presupuestario</b>	30.669	32.594	34.687	<b>45.114</b>	44.541	35.279	42.271
<b>INCREMENTO AIP</b>	<b>-11.602</b>	<b>-9.677</b>	<b>-7.584</b>	<b>2.843</b>	<b>2.270</b>	<b>-6.992</b>	<b>0</b>
<b>IP por paciente</b>	<b>134</b>	<b>142</b>	<b>151</b>	<b>197</b>	<b>195</b>	<b>154</b>	<b>185</b>

Se puede ver como la simulación 4, la situación real, es más costosa que la 7, ausencia de estrategia transfusional generalizada. La situación 1, que es la que generaliza el PAS a todos los pacientes, es la menos costosa de las siete. El elevado coste de esta simulación, 4, viene dado por los pacientes que utilizan recuperador o los incluidos en programa de autodonación, se puede ver que los costes disminuyen conforme se incluyen pacientes en los dos casos extremos, PAS o no estrategia y se excluyen de la utilización de PAD o de recuperador.

Así, el impacto de la simulación 4, el caso real, fue 45.114 €, 2.843 € más que si no se hubiera tratado a nadie, simulación 7. Si se incluyera a todos los pacientes en el PAS, el impacto presupuestario de dicha medida sería de 30.669 €, 11.602 € menos costoso que si no se incluye a ninguno, situación 7.

Si sólo se realizan dos alternativas, PAS y no tratamiento, existen dos posibilidades, que los pacientes en PAD y recuperador, se añadan a los del PAS, simulación 2, o que se añadan al no tratamiento, simulación 6. El IP de la 2 sería 32.594 € y el de la 6 fue 35.279 €.

La simulación 3 es la resultante de añadir los pacientes en PAD al protocolo de ahorro de sangre y la 5, resulta de añadir los pacientes con recuperador a los pacientes sin tratamiento, el IP de cada una sería 34.687 € y 44.541 € respectivamente.

Estos resultados de AIP presentan ciertos aspectos discutibles. La dosis de EPO 40.000 UI y la de Fe iv se presentan en PVL. Este PVL es el precio oficial fijado por el Ministerio de Sanidad, que puede no corresponderse con el precio real del producto, pagado por el Servicio de Farmacia por la existencia de condiciones de compra por parte del laboratorio. Es decir, los medicamentos están valorados a un precio superior al real, por lo que las diferencias reales de IP entre pacientes en PAS y pacientes sin tratamiento serían incluso más favorables para el protocolo PAS.

#### 5.4.2 Análisis de impacto presupuestario y efectividad esperada

Una vez calculados los resultados de IP, se realiza el cálculo de la efectividad esperada. Se seleccionan como variables clave de resultados las siguientes:

- la estancia post intervención,
- las bolsas de sangre alogénicas reservadas y transfundidas

Estas variables se utilizaron como indicadores de la actividad de la vida diaria hospitalaria. Es decir, se trata de calcular el consumo de recursos hospitalarios que se pueden reducir con la implantación del PAS. El resultado inicial que se consideró fue el IP con bolsas reservadas y transfundidas.

Para calcular la efectividad de cada simulación se siguió el mismo método que en el análisis de IP pero con datos de efectividad media, es decir, días de estancia por paciente en cada grupo y bolsas de sangre reservadas y transfundidas por paciente en cada grupo. La tabla R62 presenta las unidades medias de efectividad por paciente en la situación real.

Tabla R62. Unidades de efectividad por paciente

	Estancias	Bolsas Transfundidas		Bolsas Reservadas	
		Alogénica	Autóloga	Alogénica	Autóloga
<b>PAS</b>	9,84	0,06	0	0	0
<b>PAD</b>	11,17	0,09	0,39	1,17	1,09
<b>Recuperador</b>	8,71	0,1	1	0,13	1
<b>No estrategia</b>	11,18	0,16	0	0,66	0

Los días de estancia en cada simulación y las estancias evitadas con respecto a la alternativa de no tratamiento se presentan en la tabla siguiente:

Tabla R63. Estancias esperadas en cada simulación

Simulación	1	2	3	4	5	6	7
<b>PAS</b>	2.253	1.879	1.584	1.358	1.358	1.358	0
<b>PAD</b>	0	0	0	257	257	0	0
<b>Recuperador</b>	0	0	261	261	0	0	0
<b>No estrategia</b>	0	425	425	425	760	1.017	2.560
<b>Estancias totales</b>	<b>2.253</b>	<b>2.304</b>	<b>2.270</b>	<b>2.301</b>	<b>2.375</b>	<b>2.375</b>	<b>2.560</b>
<b>ESTANCIAS EVITADAS</b>	<b>307</b>	<b>256</b>	<b>290</b>	<b>259</b>	<b>185</b>	<b>185</b>	<b>0</b>

Es decir, si se generalizara el PAS a todos los pacientes, se evitarían 307 estancias respecto a no aplicar ninguna medida de ahorro de sangre. En el caso real, caso 4, se habrían evitado 259 estancias respecto la no aplicación de ninguna estrategia.

El IP de cada simulación dividido por el total de estancias totales y evitadas en cada una nos presenta el coste por día de estancia y el incremento de coste por día de estancia evitado.

Tabla R64. IP por estancia y por estancia evitada,€

Simulación	1	2	3	4	5	6	7
IP/Estancia	13,61	14,15	15,28	19,61	18,75	14,85	16,51
INCREMENTO IP/ ESTANCIA EVITADA	-37,81	-37,81	-26,17	10,97	12,26	-37,81	

Es decir el coste adicional a invertir en PAS necesario para evitar un día de estancia en el caso extremo, todos los pacientes en PAS, es -37,81 €. Es un negativo, lo que indica que el uso del PAS provoca una ganancia de efectividad, menos días de estancia, a un menor coste. La razón de este buen resultado hay que buscarla en los datos de coste del PAS y en concreto, en la baja utilización de dosis de 40.000 UI EPO gracias a una adecuada selección de pacientes y a la utilización de hierro intravenoso, a precio más asequible. Por otro lado la diferencia en estancia media es de más de un día entre pacientes en PAS y en no tratamiento, lo que aplicado a 229 pacientes resulta en una diferencia de 307 días de estancia menos, si se aplicara el PAS a todos los pacientes.

Las unidades alogénicas reservadas en cada simulación, se presentan en la tabla R65.

Tabla R65. Unidades alogénicas reservadas, totales y evitadas

Simulación	1	2	3	4	5	6	7
PAS	0	0	0	0	0	0	0
PAD	0	0	0	27	27	0	0
Recuperador	0	0	4	4	0	0	0
No estrategia	0	25	25	25	45	60	151
Unidades totales	<b>0</b>	<b>25</b>	<b>29</b>	<b>56</b>	<b>72</b>	<b>60</b>	<b>151</b>
UNIDADES EVITADAS	<b>151</b>	<b>126</b>	<b>122</b>	<b>95</b>	<b>79</b>	<b>91</b>	<b>0</b>

Es decir, si se generalizar el uso del PAS a todos los pacientes, se evitaría reservar 151 unidades alogénicas. Se han evitado, en la situación 4,95 unidades, respecto a la no aplicación de ninguna medida de ahorro de sangre.

El IP de cada simulación dividido por el número de bolsas alogénicas evitadas en cada una nos presenta el incremento de coste por bolsa alogénica reservada evitado. No se calcula el IP por unidad ya que la efectividad positiva se da cuanto más pequeño es el valor del denominador, con lo que buenos valores de efectividad darían un IP relativo mayor.

**Tabla R66. IP por bolsa alogénica y por bolsa alogénica evitada,€**

<b>Simulación</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>INCREMENTO IP/ BOLSA ALOGÉNCIA EVITADA</b>	<b>-76,77</b>	<b>-76,77</b>	<b>-62,08</b>	<b>29,85</b>	<b>28,61</b>	<b>-76,77</b>	

De nuevo aparecen los valores negativos, que indican que sería más económico incluir a los pacientes en el PAS, ya que se logran mejores resultados de efectividad con un menor impacto presupuestario.

Las unidades alogénicas transfundidas, en cada simulación se presentan en la tabla.

**Tabla R67. Unidades alogénicas transfundidas, totales y evitadas**

<b>Simulación</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>PAS</b>	14	11	10	8	8	8	0
<b>PAD</b>	0	0	0	2	2	0	0
<b>Recuperador</b>	0	0	3	3	0	0	0
<b>No estrategia</b>	0	6	6	6	11	15	37
<b>Unidades totales</b>	<b>14</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>21</b>	<b>23</b>	<b>37</b>
<b>UNIDADES EVITADAS</b>	<b>23</b>	<b>19</b>	<b>18</b>	<b>17</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>0</b>

Es decir, si se generalizar el uso del PAS a todos los pacientes, se evitaría transfundir 23 unidades alogénicas. Se han evitado, en la situación 4, 17 unidades, respecto a la no aplicación de ninguna medida de ahorro de sangre.

El IP de cada simulación dividido por el número de bolsas alogénicas transfundidas evitadas en cada una nos presenta el incremento de coste por bolsa alogénica transfundida evitada. No se calcula el IP por unidad ya que la efectividad positiva se da cuanto más pequeño es el valor del denominador, con lo que buenos valores de efectividad darían un IP relativo mayor.

**Tabla R68. IP por bolsa alogénica transfundida evitada,€**

<b>Simulación</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>INCREMENTO IP/ BOLSA ALOGÉNCIA EVITADA</b>	<b>-507</b>	<b>-507</b>	<b>-424</b>	<b>165</b>	<b>147</b>	<b>-507</b>	

De nuevo se obtienen resultados favorables, se obtienen mejores resultados, se evitan más bolsas transfundidas, con alternativas de menor impacto presupuestario. Las simulaciones que presentan peores resultados económicos son las que incluyen pacientes en autodonación, que son los más costosos y los que presentan un mayor manejo de sangre, que en este estudio, es el elemento más costoso.

## 6 DISCUSIÓN

### 6.1 Importancia de los criterios transfusionales para controlar la tasa transfusional

En el grupo 1 de nuestro estudio: pacientes sometidos a protocolo de ahorro de sangre basado en el uso de criterios restrictivos transfusionales y fármacos que estimulan la eritropoyesis: eritropoyetina exógena y hierro endovenoso, hemos definido los siguientes criterios de transfusión:

- Criterios clínicos (principal): Transfundir si presencia de clínica de anemia aguda.
- Criterios analíticos (secundarios): Valorar transfusión si Hb <8 g/dL (ó Hb<9 g/dL si antecedentes recientes cardiorrespiratorios o neurológicos).

Las guías clínicas tratan de definir en que casos es adecuado transfundir y en que casos no, para evitar transfusiones no indicadas, que suponen un riesgo y un coste innecesarios, y para evitar situaciones de riesgo derivadas de una anemia insuficientemente tratada.

La guía clínica SIGN define dos principios en relación con la indicación de transfusión en función del nivel de Hb que deben ser respetados:

- Debe definirse el nivel por debajo del cual no debe caer la concentración de Hb. Este valor se calcula en función de las características del paciente y del proceso quirúrgico al que va a ser sometido
- La transfusión debe limitarse a la mínima necesaria para mantener el nivel de Hb por encima de este límite

El nivel de **Hb preoperatoria** adecuado para afrontar una cirugía ortopédica protésica suele establecerse en 13 g/dL. Por debajo de esta cifra, aunque no se cumplan criterios de anemia (el diagnóstico en mujeres, según la OMS, exige un nivel de Hb<12g/dL) se considera que el paciente está asumiendo la cirugía en una situación que no es óptima y que incrementa su riesgo de transfusión de sangre alogénica.

En muchas series que estudian la incidencia de anemia preoperatoria en cirugía ortopédica se define 13 como valor límite entre una Hb inadecuadamente baja y una Hb adecuada para asumir una artroplastia. En los casos de Hb preoperatoria <13 g/dL, considerando que la ATR es cirugía electiva, lo indicado es tratar al paciente con

el objetivo de incrementar su nivel de Hb por encima de 13g/dL en el momento de la cirugía.

Bierbaum establece en 13,7 el nivel de Hb preoperatorio por encima del cual el riesgo de TSA es mínimo. En ATR no es habitual la transfusión preoperatoria, como sí lo es en cirugía traumatológica urgente por fractura de cadera, en la que además la situación de anemia se ve agravada por el sangrado secundario a la fractura.

En el **postoperatorio** la definición de un criterio transfusional es necesario para evitar la sobreindicación de transfusión. Está demostrado que la transfusión por encima de 10 g/dL es innecesaria e injustificada, así como que por debajo de 7 g/dL se debe transfundir<sup>25</sup>. En ese rango entre 7 y 10 debe situarse el nivel por encima del cual no hay indicación de transfusión. Este valor ha de definirse en función de las características de los pacientes, aquellos con enfermedad cardiovascular grave se recomienda sean transfundidos con niveles de Hb<8-9 g/dL, y de la aplicación de medidas complementarias de estimulación de la eritropoyesis, que permiten criterios más restrictivos.

El trabajo de Hébert publicado en 1.999<sup>35</sup>, supone la primera evidencia consistente que justifica y estimula al desarrollo de políticas transfusionales restrictivas. Permite concluir que la práctica transfusional restrictiva, con un umbral de transfusión fijado en un nivel de Hb de 7 g/dL y un rango de hemoglobinemia entre 7 y 9 g/dL es, atendiendo a la supervivencia, al menos tan efectivo, y podría resultar superior, a una estrategia transfusional liberal, con un umbral de transfusión fijado en 10 g/dL y un rango entre 10 y 12g/dL.

La no existencia, o el no cumplimiento de los criterios transfusionales supone un riesgo para el paciente por la sobreindicación de TSA y elimina la efectividad y eficiencia de la estrategia de ahorro de sangre más compleja al incrementarse la tasa de transfusión, que es variable de resultado de estas estrategias.

Esta afirmación que parece evidente y debería ser asumida por todo aquel que aplica medidas para el ahorro de sangre, no lo es tanto. La gran variabilidad de la tasa transfusional en ATR no se justifica por la mayor o menor eficacia de una técnica de ahorro de sangre, puesto que entre series en las que se aplica la misma técnica las diferencias son altas, sino por la aplicación o no de criterios de transfusión.

En el estudio OSTHEO<sup>7</sup> la tasa transfusional global en pacientes sometidos a ATR primaria es del 67% frente al 37% presentado por Bierbaum<sup>13</sup>. Franchini<sup>82</sup> presenta una tasa transfusional del 17,8% en ATR primaria aplicando un programa de

autodonación, y nuestro grupo ha conseguido una tasa transfusional con la aplicación del protocolo objeto de estudio en el trabajo aquí presentado de 2,9%.

Esta diversidad de tasa transfusional en poblaciones comparables es debida a la existencia o no de unos criterios de transfusión. De hecho en el estudio OSTHEO<sup>7</sup> se comunica que el 21% de los pacientes que recibió transfusión el día de la intervención presentaba una Hb pretransfusional mayor o igual que 10 g/dL. El 27% de los que recibió transfusión de sangre alogénica en el postoperatorio presentaba una Hb pretransfusional mayor o igual que 10 g/dL. Según nuestro criterio y el de las guías clínicas son transfusiones innecesarias.

Bierbaum<sup>13</sup> asume como debilidad del estudio de referencia sobre la práctica transfusional en cirugía ortopédica protésica que firma, la ausencia de un protocolo transfusional estandarizado. La diversidad de criterios se traduce en prácticas heterogéneas y tasas de transfusión diferentes en poblaciones similares.

Cuenca<sup>62</sup> considera que la aplicación de un protocolo transfusional, esto es la definición de unos criterios objetivos para indicar la transfusión, puede disminuir el riesgo transfusional un 25-30%. La aplicación de estos criterios es eficaz para evitar la transfusión temprana postoperatoria (en las primeras 48 horas tras la intervención). Medidas de estimulación de la eritropoyesis pretenden evitar la transfusión tardía (pasadas las 72 horas postintervención)

En el **Hospital Universitario Miguel Servet** la introducción en el año 2.000 de un protocolo transfusional con un criterio analítico de transfusión de Hb< 9g/dL permitió la reducción de la tasa transfusional desde un 54% hasta un 30%<sup>20</sup>. La aplicación de medidas encaminadas a estimular la eritropoyesis y la definición de criterios de transfusión más restrictivos han permitido tasas transfusionales menores. En el grupo en el que se ha aplicado el protocolo de ahorro de sangre estudiado, la tasa transfusional es de 2,9%, no observándose diferencias significativas en el nivel de Hb a los 7 días de la intervención al comparar este grupo con el grupo que no ha seguido este protocolo.

La asunción de criterios transfusionales también ha permitido que en el resto de subgrupos estudiados en nuestra serie se obtengan tasas transfusionales alogénicas bajas en relación con la bibliografía: 8,7% en el subgrupo sometido a programa de autodonación, 6,7% en el subgrupo en el que se utilizó recuperación hemática postoperatoria y 7,9% en el subgrupo en el que no se utilizó estrategia transfusional alguna.

Carless<sup>36</sup> en su revisión sobre la eficacia de las técnicas de transfusión **autólogas** observa que la disminución del riesgo de transfusión alogénica de la predonación autologa preoperatoria se atenúa si se compara con controles en los que se ha empleado un protocolo de transfusión: RR 0,49 si se ha aplicacado un protocolo transfusional en los controles frente a RR 0,15 si no se ha aplicado.

Esta atenuación de la disminución del riesgo de TSA en función de la comparación con controles en los que se emplea protocolo transfusional o no, también se observa cuando la técnica estudiada es la recuperación hemática perioperatoria: RR 0,62 si en el grupo control se aplica un protocolo transfusional frente a RR 0,14 si no se aplica en los controles.

La predonación autologa preoperatoria se asocia a un incremento de la tasa transfusional global (alogénica y autologa), por una percepción de menor riesgo de la transfusión autologa y por la consideración de la bolsa autologa no empleada como un coste no rentabilizado. De hecho en nuestro estudio las tasas transfusionales globales más elevadas las hemos obtenido en el subgrupo de predonación autóloga preoperatoria, 30,4%, y en el subgrupo de recuperación hemática postoperatoria 63,3%. Consideramos que deben definirse criterios analíticos de transfusión autóloga y que estos deben ser los mismos que se emplean para indicar una transfusión de sangre alogénica.

La transfusión de sangre autóloga de recuperador de sangre postoperatorio se realiza en función del nivel de Hb preoperatorio, de la sangre drenada y de una estimación aproximada del sangrado perioperatorio, por lo que la transfusión está sujeta a la aplicación de criterios analíticos de transfusión indirectos. Ahora bien, también existe en la literatura diversidad de criterios para la transfusión postoperatoria de sangre alogénica en pacientes sometidos al uso de recuperador hemático postoperatorio en artroplastia total de rodilla, mientras Steinberg<sup>63</sup> lo fija en un nivel de Hb de 8g/dL, Strümpel<sup>64</sup> lo hace en 9,6 g/dL.

Consideramos que la aplicación de criterios objetivos clínicos y analíticos de transfusión es fundamental para un manejo efectivo y eficiente de la anemia perioperatoria independientemente de la técnica de ahorro de sangre que se utilice.

## 6.2 Valoración de la efectividad del protocolo de ahorro de sangre basado en Criterios restrictivos transfusionales y la estimulación de la Eritropoyesis (PAS).

Hemos aplicado el protocolo PAS en 138 pacientes sometidos a artroplastia total primaria de rodilla. Las medidas en que se concreta este protocolo las recordamos a continuación:

- Hierro intravenoso (Venofer®) 200 mg /48h (máximo 600 mg/semana), al menos 2 dosis.
- Ácido fólico (Acfol®) 1 comprimido/24h. Durante todo el ingreso hospitalario.
- Vitamina C (Cebion® 1g) 1 sobre/24h. Durante todo el ingreso hospitalario.
- Epoetina alfa 40000 UI subcutáneas (Eprex® 40000 UI o Epopen® 40000 UI según disponibilidad en el Servicio de Farmacia) en el preoperatorio siempre que la hemoglobina del paciente sea menor de 13 g/dl. (dosis única).
- Tratamiento con O<sub>2</sub> en gafas nasales a 2 L/min durante las primeras 48 horas postoperatorias.
- Transfusión de sangre alogénica: Se utilizarán los criterios aprobados y recomendados por la Comisión de Transfusión de HUMS, que se resumen en:
  - Criterios clínicos (principal): Transfundir si presencia de clínica de anemia aguda.
  - Criterios analíticos (secundarios): Valorar transfusión si Hb <8 g/dL (ó Hb<9 g/dL si antecedentes recientes cardiorrespiratorios o neurológicos).

### 6.2.1 Valoración de Resultados

La **tasa transfusional global** en los pacientes incluidos en este protocolo es del **2,9%** frente a la tasa transfusional del 33% (31 casos transfundidos) del grupo de pacientes no incluido en el protocolo descrito. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Si atendemos exclusivamente a la **tasa de transfusión alogénica** las diferencias encontradas son menores. La tasa de transfusión alogénica en el grupo no incluido en el protocolo PAS es de 7,9%, siendo en el grupo PAS de un 2,9%. Tras la aplicación de pruebas de contraste de hipótesis la posibilidad de que las diferencias encontradas en los grupos PAS y no PAS referidas a la variable transfusión de sangre

alogénica puedan deberse al azar son de un 10% ( $p=0,1$ ). Valor próximo al 5% que permitiría afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas.

Consideramos que la aplicación de criterios restrictivos transfusionales tanto en el grupo PAS como en el grupo no PAS es responsable de que las diferencias encontradas en la tasa de transfusión alogénica sean bajas. Carless<sup>36</sup> en su estudio sobre las técnicas de autotransfusión ya observó que las diferencias encontradas entre la técnica estudiada y el control dependían en gran medida de la aplicación o no de criterios transfusionales en el grupo control. Esa observación referida a técnicas de transfusión autóloga es aplicable a la valoración de los resultados del protocolo de ahorro de sangre que nos ocupa.

El hecho de que las diferencias sean más acusadas si atendemos a la tasa de transfusión global está influenciado por el hecho de que las estrategias transfusionales basadas en técnicas de transfusión autóloga, ya sea de predepósito o procedente de un recuperador hemático, se asocian a un incremento de la tasa transfusional global por una percepción de menor riesgo, por la anemización asociada a la predonación, porque la indicación de transfusión de recuperador se realiza a partir de datos analíticos indirectos, sin contar con un hemograma pretransfusional, y por una falsa percepción de que la utilización de las unidades de predepósito, aunque no esté indicada la transfusión, supone una rentabilización de los costes.

Hemos controlado la incidencia de **infección perioperatoria** y hemos observado que esta es significativamente menor en el grupo PAS que en el grupo no PAS: 2,9% frente a 10,6% con una significación estadística de  $p=0,016$ .

La **estancia** hospitalaria ha sido significativamente más corta en el grupo PAS que en el grupo control no PAS. Este hecho apoya la consideración del protocolo PAS como eficiente. Ahondaremos en esta idea al comentar el análisis de impacto presupuestario de la implantación de este protocolo.

Considerando las diferentes alternativas de tratamiento, hemos observado, al valorar la estancia hospitalaria, una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes sometidos al protocolo PAS y los sometidos a Autodonación a favor de los primeros.

No se han registrado **reacciones adversas** relacionadas con el uso de hierro endovenoso. El hierro sacarosa ha mejorado el perfil de seguridad de su predecesor, hierro dextrano, que se asociaba a un alto índice de complicaciones (25%) y a un riesgo de shock séptico del 2%. Los efectos secundarios del hierro sacarosa, que

suelen relacionarse con la velocidad de administración, son incluso menos frecuentes que los asociados al uso de hierro vía enteral.

Se considera que solo el 0,5% de los pacientes tratados con hierro endovenoso sacarosa sufre efectos colaterales frente al 40% de los tratados con hierro oral. La buena tolerancia clínica del hierro sacarosa administrado vía endovenosa, es responsable junto con su efectividad del incremento de indicaciones para su uso.

García-Erce, Cuenca y Muñoz<sup>65</sup> en el artículo de revisión referenciado y de forma concordante con los datos que hemos obtenido en este trabajo, observan que el uso de hierro endovenoso en pacientes con fracturas de cadera se asocia con una disminución significativa de la tasa de infección: 53% en el grupo control frente a un 13% en el grupo tratado con hierro endovenoso.

Observaron una disminución significativa del riesgo transfusional en pacientes con fractura de cadera, tratados de forma simultánea con hierro endovenoso y eritropoyetina respecto al grupo control, así como una tendencia a una menor estancia hospitalaria y una menor mortalidad a los 30 días de la intervención. Destacan la ausencia de reacciones adversas relacionadas con el uso de hierro endovenoso.

Rosencher<sup>66</sup> compara el tratamiento con eritropoyetina en cirugía ortopédica frente a la transfusión autóloga concluyendo que el primero es más efectivo atendiendo a la tasa transfusional alogénica (6,5 frente a 12,5%).

En pacientes con cáncer colorrectal que han sido sometidos a quimioradioterapia preoperatoria se ha observado una disminución de las necesidades transfusionales en aquellos que han seguido un protocolo de tratamiento con eritropoyetina. También hay estudios similares en pacientes sometidos a cirugía por cáncer de próstata o de cabeza y cuello en los que el tratamiento con eritropoyetina ha permitido una menor tasa de transfusión alogénica<sup>71</sup>.

### **6.2.2 Consideraciones acerca de la pauta de tratamiento con eritropoyetina**

La pauta terapéutica empleada en los estudios a partir de los cuales se aprobó el uso de la eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) para el manejo de la anemia perioperatoria, consistía en la administración subcutánea diaria de 300 IU/Kg durante 2 semanas comenzando 10 días antes de la cirugía. Los procesos quirúrgicos para los que se consideraba podía estar indicada esta pauta eran aquellos que presentaban un sangrado tal que se preveía la necesidad de transfusión de dos concentrados de hematíes. Se observó que los pacientes en que era más eficiente el tratamiento con rHuEPO eran aquellos cuyo nivel de Hb preoperatorio era menor de 13 g/dL<sup>67</sup>.

La pauta de tratamiento semanal se aprobó tras el estudio de Goldberg<sup>68</sup>, en el que se comparaba su seguridad y eficacia frente a la de la pauta diaria. En la pauta semanal se administraban 600IU/Kg subcutaneas durante 4 semanas, tres dosis previas a la cirugía y una dosis el día de la intervención. Con esta nueva pauta se obtuvieron niveles de Hb superiores al alta, además es más comoda y más barata.

Feagan<sup>69</sup> demostró la eficacia de la pauta semanal, y observó que la reducción de la tasa transfusional era dosis dependiente.

Karkouti<sup>70</sup> centra su atención en la efectividad de la eritropoyetina para disminuir la tasa transfusional en cirugía protésica ortopédica. Destaca la baja proporción de hospitales que manejan de forma habitual la eritropoyetina en cirugía protésica, con la excepción de Canada y Japón, pese a los buenos resultados obtenidos en los ensayos publicados. El alto precio de la eritropoyetina y la dificultad de una aplicación estricta de las pautas propuestas son posibles causas según Karkouti de la baja implantación del tratamiento con eritropoyetina.

Propone una pauta de tratamiento con eritropoyetina en el preoperatorio en casos de Hb <13g/dL flexible en cuanto a la dosis administrada y a los intervalos de administración, consistente en la administración de 1 a 3 dosis de eritropoyetina (20.000 ui sc en casos de peso <70 Kg y 40.000 ui sc si peso >70 Kg) con un intervalo entre dosis de 3 a 7 días. El tratamiento está suplementado con ferroterapia oral desde el inicio del tratamiento hasta la cirugía.

Con esta pauta obtiene una tasa transfusional en pacientes con Hb basal <13 g/dL. de 16,4% frente a un 56,1% del grupo control tratado con ferroterapia oral. Se consigue un incremento de la Hb basal de 1,65 g/dL, y un nivel de Hb al alta significativamente mayor que en el grupo control.

Rosencher<sup>66</sup> también se plantea cuál es la dosis de eritropoyetina idónea para conseguir un hematocrito preoperatorio suficientemente elevado para asumir una cirugía ortopédica con un bajo riesgo transfusional. Considera que lejos de las cuatro dosis preoperatorias recomendadas por el fabricante, dos son suficientes en casos de anemia leve (hematocrito entre 30 y 39%). Debe considerarse que alcanzar un hematocrito superior al 45% incrementa el riesgo trombogénico. Destaca además que el efecto estimulador de la eritropoyesis es dosis dependiente, acelerándose el incremento del hematocrito conforme se incrementa el número de dosis administradas.

Nosotros hemos simplificado aún más la pauta de administración de eritropoyetina, limitándola a una única dosis en el momento del ingreso hospitalario, y únicamente a aquellos pacientes que presentan una Hb<13 g/dL. La efectividad de

dicha pauta de administración queda demostrada atendiendo a los resultados que presentamos.

Muñoz et al<sup>71</sup> en 2002, en su artículo de revisión sobre la transfusión sanguínea perioperatoria en el paciente neoplásico observaron que los estudios en que la administración de eritropoyetina perioperatoria había sido efectiva para la reducción de los requerimientos transfusionales de los pacientes oncológicos eran aquellos en que la terapia se mantuvo durante los 7-14 primeros días del postoperatorio. Fundamentándose en este hecho, reflexiona que la administración exclusivamente en el postoperatorio podría ser de utilidad, permitiendo contrarrestar la inhibición de la eritropoyesis que el acto quirúrgico induce de forma similar a la inhibición que se da en la anemia de los procesos crónicos.

Couvret<sup>67</sup> destaca que la causa más frecuente de falta de respuesta al tratamiento con eritropoyetina es la deficiencia de hierro, ya sea absoluta o funcional, como se da en la anemia de los procesos crónicos y en el postoperatorio de una intervención quirúrgica mayor, por lo que es necesario suplementar con ferroterapia el tratamiento con eritropoyetina. Un tratamiento inadecuado de la deficiencia de hierro es causa de la falta de efectividad de la eritropoyetina.

### **6.2.3 Consideraciones acerca de la pauta de tratamiento con hierro**

Karkouti utiliza el tratamiento con hierro oral como suplemento de la pauta terapéutica con eritropoyetina. Nuestro grupo sin embargo fundamenta el protocolo de ahorro de sangre en el uso de hierro endovenoso y en su potencial eritropoyético, siendo el tratamiento con eritropoyetina un estímulo añadido en aquellos casos con bajo nivel de Hb basal y mayor riesgo de TSA.

Preferimos la utilización de hierro endovenoso frente a la ferroterapia oral en el postoperatorio, por ser la endovenosa una vía de administración más eficaz que la oral para recuperar los depósitos de hierro, por asociarse a un menor índice de reacciones adversas y porque no se ve afectada por el estado inflamatorio postquirúrgico que sí disminuye la eficacia de la ferroterapia oral.

Deicher<sup>72</sup> identifica la hepcidina como factor metabólico esencial en la regulación de absorción enteral del hierro. En estados inflamatorios crónicos, así como en el estado inflamatorio inducido por una cirugía protésica, se incrementa la concentración de hepcidina que genera un descenso de absorción enteral de hierro y un probable secuestro de hierro en el sistema reticuloendotelial.

Mundy<sup>73</sup> considera que no merece la pena el tratamiento con hierro oral después de cirugía ortopédica protésica, por ser tan eficaz o ineficaz como lo es el placebo.

Sutton<sup>74</sup> no encuentra diferencias significativas entre una pauta de ferroterapia oral y el placebo en el postoperatorio de cirugía ortopédica protésica y no recomienda el uso de hierro oral de forma rutinaria en el manejo de estos pacientes. Si bien, sí que considera que deben identificarse los casos de deficiencia de hierro, atendiendo al nivel de ferritina preoperatorio, y ser tratados con hierro oral antes de la intervención quirúrgica.

Couvret<sup>67</sup> recomienda el uso de hierro endovenoso para tratar la deficiencia de hierro y permitir así que el tratamiento con eritropoyetina sea efectivo.

La limitada absorción de hierro conseguida con la vía oral, el intervalo temporal prolongado necesario entre el diagnóstico de la deficiencia de hierro y la cirugía en el supuesto de esperar conseguir la corrección del déficit con hierro oral, el hecho de que no se realiza una determinación del metabolismo del hierro de rutina en el estudio preoperatorio de los pacientes, y la mayor efectividad y seguridad del hierro sacarato endovenoso nos han hecho decantarnos por el uso de la ferroterapia endovenosa frente a la ferroterapia oral incluso para corregir deficiencias identificadas en el preoperatorio.

### 6.3 ¿El uso de hierro endovenoso y eritropoyetina de acuerdo con las normas del protocolo de ahorro de sangre estudiado provoca una estimulación de la eritropoyesis?

Para estudiar la influencia del tratamiento con hierro endovenoso y eritropoyetina en la eritropoyesis y el metabolismo del hierro, hemos eliminado los casos en los que se ha realizado transfusión de sangre, sea del tipo que sea: alogénica, autóloga de predeposito o autóloga de recuperador, puesto que consideramos puede alterar de forma independiente tanto la eritropoyesis como el metabolismo del hierro.

Una vez eliminados estos casos hemos comparado entre los grupos los niveles de Hb (preoperatorio, 24 horas después de la cirugía y 7 días después de la cirugía), el porcentaje de reticulocitos en sangre (preoperatorio y 7 días después de la cirugía), los niveles de los parámetros definitorios del metabolismo del Fe: sideremia, ferritina, transferrina, índice de saturación de la transferrina y receptor soluble de transferrina, antes de la cirugía y 7 días después de la cirugía.

Tras la eliminación de los casos en los que se ha realizado transfusión, la comparación de las variables cuantitativas referidas al hemograma y al análisis del metabolismo del hierro nos permite realizar las siguientes consideraciones.

La media de Hb es igual entre los dos grupos al ingreso, a las 24 horas y a los 7 días. Si bien la variación de los valores de Hb entre las 24 h de la intervención y los 7 días muestra una tendencia diferente. Mientras que en grupo 2 es negativa, es decir, desciende, en el grupo 1 aumenta, siendo el valor de significación muy cercano al 5% fijado para aceptar que las diferencias son significativas, concretamente 8,9%.

Comparando los niveles de reticulocitos antes y después de la cirugía entre los dos grupos, se acepta, por muy poco margen ( $p=0,08$ ) que las medias son iguales antes de la intervención y se acepta, claramente ( $p<0,001$ ) que la media es diferente a los 7 días, siendo 4,04% a los 7 días en los incluidos en PAS y 3,17% a los 7 días en los no incluidos. De este hecho, apoyado por la tendencia al incremento en el nivel de Hb, podemos deducir que el uso de hierro intravenoso y eritropoyetina, de acuerdo con las normas del protocolo descrito, en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla induce una estimulación de la eritropoyesis que se manifiesta por un incremento de los niveles de reticulocitos y Hb en sangre.

Tras realizar pruebas de contraste de las variables definitorias del metabolismo del hierro entre los dos grupos, la ferritina medida a los 7 días de la intervención es la única para la que se han encontrado diferencias significativas ( $p<0,001$ ), siendo el

valor medio 190,49 en el grupo 2 y 286,23 en el grupo1. El uso de hierro endovenoso se traduce en un incremento de los depositos de hierro que es manifiesto a los 7 días de la intervención.

Atendiendo a los resultados que hemos obtenido de este estudio, podemos concluir que en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla, la utilización de criterios restrictivos transfusionales, hierro endovenoso y eritropoyetina, de acuerdo con las normas expresadas en el protocolo descrito:

- Induce una estimulación de la eritropoyesis que se manifiesta por un incremento de los niveles de reticulocitos y Hb en sangre.
- Permite una recuperación de los depositos de hierro en el organismo.

García Erce et al<sup>75</sup> en un artículo que analiza la influencia del protocolo estudiado en el metabolismo del hierro de pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla observamos que pacientes que presentan un nivel de ferritina preoperatorio <100ng/mL presentan una recuperación casi completa de la Hb perdida a los 30 días de la cirugía sin que se observen diferencias significativas con los pacientes que presentaban un nivel de ferritina preoperatorio >100ng/mL. Por tanto el tratamiento con Fe iv parece ser eficaz en el manejo de la anemia perioperatoria en pacientes que presentan déficit esencial de hierro preoperatorio.

El incremento del nivel de ferritina, así como el nivel a los treinta días de la intervención en pacientes con un nivel preoperatorio <100ng/mL, es significativamente menor, por lo que consideramos que tratamientos con Fe iv a más altas dosis podrían beneficiar a estos pacientes.

La asociación de eritropoyetina en aquellos pacientes con un nivel de Hb<13g/dL podría incrementar la estimulación de la eritropoyesis inducida por el hierro endovenoso y mitigar la inhibición de la función de la eritropoyetina endógena que se produce como consecuencia del proceso quirúrgico.

Si consideramos por separado las diferentes alternativas de tratamiento en nuestro estudio, observamos que, una vez excluidos los pacientes que han recibido transfusión, los grupos que mayor tasa de transferrina y mayor indice de saturación de transferrina presentan son los que incluyen el tratamiento con hierro entre sus medidas: PAS y PAD.

La hemoglobinemia a los 7 días es igual en todos los grupos, incluyendo el total de casos. Lo que habla a favor de la alternativa que trata de restringir los criterios de transfusión y estimular la eritropoyesis, consiguiendo valores hematimetricos

superponibles a los de las demás alternativas con una menor tasa de transfusión global y alogénica.

## 6.4 Política Transfusional en el Servicio de Cirugía Ortopédica y traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

La aplicación en artroplastia total de rodilla del protocolo de ahorro de sangre basado en el uso de criterios restrictivos transfusionales y en la estimulación de la eritropoyesis mediante Fe iv y alfa eritropoyetina en los términos definidos en el apartado de Material y Métodos, está precedida de otros estudios y actitudes destinadas a disminuir la tasa transfusional alogénica en cirugía ortopédica y traumatológica manteniendo, si no mejorando, los resultados funcionales, incidencia de complicaciones y estancia hospitalaria.

La colaboración, comunicación y entendimiento entre los servicios de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hematología, Anestesia y Farmacia han sido y son pilares fundamentales en el desarrollo de esta línea de investigación cuyos hitos principales pasamos a destacar.

Los pacientes que sufrían una **fractura de cadera** presentaban una tasa de transfusión en torno al 60%. El sangrado en el foco de fractura y la imposibilidad de identificar y tratar una posible anemia prefractura antes de la cirugía son factores que incrementan el riesgo de TSA en este grupo de pacientes. Los primeros estudios que valoraban la efectividad de la aplicación de criterios transfusionales restrictivos y el uso de medidas destinadas a estimular la eritropoyesis se realizaron en pacientes que ingresaron de forma urgente tras sufrir una fractura de cadera.

Se realizaron dos estudios preliminares. Uno en pacientes con fractura pertrocanterea de cadera y otro en pacientes con fractura subcapital desplazada.

Cuenca J, Garcia-Erce JA, Munoz M, Izuel M, Martinez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. Transfusion. 2004 Oct;44(10):1447-52

El primer estudio<sup>76</sup> analiza el uso de un protocolo de ahorro de sangre basado en el uso de Fe iv 200-300 mg (n=55) frente a un control histórico (n=102) en el que no se sigue estrategia transfusional alguna en **fracturas pertrocanteras de cadera**. El uso de fe iv disminuye la tasa transfusional de un 57% a un 34%, si bien esta disminución solo es estadísticamente significativa en aquellos pacientes que presentan un nivel de Hb al ingreso > 12 g/dl (p<0,05). Lo que sugiere que la capacidad de estimulación de la eritropoyesis en pacientes con una Hb prequirúrgica entre 9 y 12 es

limitada. El tratamiento con Fe iv disminuye de forma significativa el índice transfusional en el mismo subgrupo de pacientes ( $p<0,05$ ).

No existen diferencias en cuanto a la estancia hospitalaria, si bien sí que se aprecia una disminución significativa del riesgo de infección postoperatoria y una tendencia a una menor mortalidad a los 30 días de la intervención.

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.

El segundo estudio preliminar sobre el uso de fe iv se realiza en pacientes sometidos a cirugía **por fractura subcapital de cadera**<sup>77</sup>. Compara, atendiendo a la tasa transfusional postoperatoria y a la morbilidad, un grupo en el que se utiliza Fe iv 200-300 mg (n=20) con un grupo control histórico (n=57) sin política transfusional alguna. Se obtiene en el grupo tratado con Fe iv una menor tasa transfusional (15% vs 36.8%), un menor índice transfusional (0.26 vs 0.77 unidades por paciente), una menor tasa de mortalidad a los 30 días de la intervención (0 vs 19.3%), una menor estancia hospitalaria (11.9 vs 14.1 días) y una tendencia a una menor tasa de infección (15% vs 33%).

Garcia-Erce JA, Cuenca J, Munoz M, Izuel M, Martinez AA, Herrera A, Solano VM, Martinez F. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. Vox Sang. 2005 May;88(4):235-43.

Animados por los resultados obtenidos en los estudios comentados y considerando que el tratamiento con Fe iv exclusivamente en pacientes con un nivel de Hb preoperatorio <12g/dL parece insuficiente, se diseñó un nuevo estudio prospectivo en pacientes con **fractura de cadera**<sup>78</sup>.

Se comparó la eficacia de un protocolo (Grupo 2, n=83) consistente en el tratamiento con tres dosis de Fe iv 200 mg cada 48 horas desde el ingreso, EPO 40.000 ui en caso de Hb preoperatoria<13 g/dL y la aplicación de criterios transfusionales (se consideraba indicada la transfusión en caso de clínica de anemia aguda o en caso de Hb <8g/dL), frente al manejo habitual de los pacientes (Grupo 1, n=41). Este protocolo reduce la tasa transfusional (69,2 vs 25,3% P < 0.001), el índice transfusional ( $P<0.0001$ ), incrementa el recuento de reticulocitos y mejora el metabolismo del Fe. Reduce además la tasa de infección postoperatoria (31,4 vs

12,5% P=0.016), pero no se aprecian diferencias en la estancia hospitalaria ni en la mortalidad a los 30 días postop (15 vs 7,3%, p=0,181).

La experiencia acumulada en pacientes con fractura de cadera y los resultados obtenidos hicieron presuponer que la aplicación de medidas de ahorro de sangre similares serían efectivas en el manejo de la anemia perioperatoria en cirugía ortopédica electiva con un sangrado perioperatorio importante, esto es artroplastia total de cadera y artroplastia total de rodilla.

Munoz M, Naveira E, Seara J, Palmer JH, Cuenca J, Garcia-Erce JA. Role of parenteral iron in transfusion requirements after total hip replacement. A pilot study. Transfus Med. 2006 Apr;16(2):137-42

Se realizó un estudio<sup>79</sup> que comparaba el uso de 300 mg de Fe iv (Grupo 2, n=24) frente a un grupo control (Grupo 1, n=22) en el que no se practicaba medida de ahorro de sangre alguna, atendiendo al índice de transfusión alogénica en **artroplastia total de cadera**. Se observó una tendencia a una menor tasa de transfusión (46 vs. 73%, p=0.067) y un índice transfusional (unidades/Paciente) menor en el grupo en el que se ha empleado Fe iv (0.96 vs. 1.68 unidades/paciente, P=0.038), pese a que el nivel de Hb al ingreso era menor en el grupo de pacientes en el que se ha empleado Fe iv.

La aplicación en 2.000 de un protocolo transfusional que fijaba como criterio analítico de transfusión un nivel de Hb<9g/dL permitió un descenso de la tasa transfusional en PTR desde un 54 hasta un 30%. Esta es la primera medida tomada en artroplastia total de rodilla primaria destinada a disminuir la tasa transfusional manteniendo la efectividad en el manejo de la anemia perioperatoria.

Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, Cardona R, Pérez-Serrano L, Muñoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. Int J Surg. 2007 Apr;5(2):89-94.

Epub 2006 Apr 27.

En pacientes sometidos a **ATR** se realizó un estudio comparativo entre un grupo control histórico (Grupo 2, n=156) y el grupo de estudio (Grupo 1, n=156) en el que los pacientes eran tratados con sulfato ferroso vía oral, ácido fólico y vitamina C durante 30-45 días previos a la intervención, y se asumían criterios transfusionales consistentes en nivel de Hb<8g/dL y/o presencia de clínica de anemia aguda<sup>1</sup>.

En el grupo de estudio se obtuvo una tasa transfusional significativamente menor (5.8% vs. 32%, p<0.01), así como un menor índice transfusional (1.78 \_ 0.44 vs. 2.22

\_ 0.65 unidades/paciente transfundido, p < 0.05). Hemos de destacar que en el grupo de estudio no se utiliza ferroterapia intravenosa ni eritropoyetina, únicamente se aplican criterios restrictivos transfusionales y se realiza ferroterapia oral preoperatoria. La adopción de estas medidas ya es suficiente para disminuir la tasa transfusional de forma significativa.

Las diferencias se mantienen tras estratificar los grupos en función del nivel de Hb preoperatorio (mayor o menor de 13g/dL), sin embargo la tasa transfusional en el grupo de estudio en aquellos casos que presentan una Hb preoperatoria <13g/dL asciende hasta el 19%, lo que nos sugiere que en estos casos de niveles bajos de Hb preoperatoria la aplicación de criterios restrictivos transfusionales y ferroterapia oral preoperatoria no son medidas suficientemente efectivas para controlar la anemia perioperatoria con una baja tasa transfusional.

Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Pérez-Serrano L, Herrera A, Muñoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogenic blood after knee replacement surgery. *Transfusion* 2006; 46: 1112-9

En julio de 2006 se publicó un artículo que comunicaba los resultados de un estudio que compara el protocolo de ahorro de sangre estudiado en esta tesis doctoral aplicado en artroplastia total de rodilla con otro protocolo que además de las medidas adoptadas en el primero añadía el uso de recuperador hemático postoperatorio en aquellos casos en que la Hb preoperatoria fuera <13 g/dL<sup>26</sup>. No se apreciaron diferencias significativas entre los dos protocolos. Se consiguió una tasa transfusional en el total de la serie del 4%, significativamente menor que el 30% del grupo control histórico.

García-Erce JA, Cuenca J, Martínez F, Cardona R, Pérez-Serrano L, Muñoz M. Perioperative intravenous iron preserves iron stores and may hasten the recovery from post-operative anaemia after knee replacement surgery. *Transfus Med* 2006; 16: 335-341

También en 2006 se ha publicado un artículo<sup>75</sup> que atiende principalmente a los efectos del protocolo descrito en el metabolismo del Fe y a los resultados analíticos al mes de la cirugía.

La aplicación de este protocolo permite una recuperación prácticamente completa de la pérdida de Hb perioperatoria a los 30 días de la cirugía, sin hallarse diferencias en función del nivel de ferritina preoperatorio (mayor o menor de 100 ng/mL). Los niveles de ferritina y el incremento de ferritina son mayores en aquellos

pacientes con un nivel de ferritina preoperatorio >100ng/mL, por lo que consideramos que pacientes con niveles por debajo de lo descrito podrían beneficiarse de tratamientos con Fe iv a dosis mayores.

Se ha observado también que el tratamiento con EPO, en pacientes con un nivel de Hb <13g/dL, estimula la eritropoyesis más que el tratamiento aislado con hierro iv, aunque persisten niveles de Hb significativamente menores a los 30 días en pacientes con Hb preoperatoria <13g/dL.

## 6.5 ¿Por qué un sistema de recuperación hemática postoperatorio con filtro?

Existen dos formas de procesar la sangre procedente de la herida quirúrgica que va a ser recogida y tratada para su posterior reinfusión en el postoperatorio inmediato. Existe la posibilidad de lavar la sangre drenada, de forma que los mediadores inflamatorios son eliminados por un sistema de dilución y centrifugación. La segunda posibilidad es más sencilla y consiste en el filtrado de la sangre recolectada. Este segundo sistema ha probado su seguridad y efectividad en la práctica clínica<sup>63,64</sup>, aunque hay autores que lo han relacionado con una mayor incidencia de reacciones febris (Newman).

Los resultados que hemos obtenido en nuestra serie, con una tasa de transfusión alogénica de un 6,7%, significativamente menor que el 30% de nuestra serie histórica, la reducción desde un 52% hasta un 18,6% obtenida por Steinberg<sup>63</sup>, o la disminución de la tasa transfusional alogénica desde un 18% hasta un 6% de la serie de Strümper<sup>64</sup>, así como el 8% de tasa de transfusión alogénica de la serie de Muñoz, demuestran que el uso de recuperadores hemáticos postoperatorios es un sistema efectivo para reducir la tasa transfusional alogénica en cirugía protésica primaria de rodilla. Su efectividad parece ser mayor en artroplastia de rodilla que en artroplastia de cadera y se piensa que esto es debido al hecho de que la cirugía protésica en rodilla se realiza bajo isquemia de la extremidad intervenida, sin que se produzca un sangrado durante la intervención que no es aprovechado por el recuperador<sup>64</sup>.

En relación con la seguridad de la sangre reinfundida, en nuestra serie hemos encontrado una tasa de infección de un 10% en los pacientes en que se ha utilizado recuperador, frente al 2,9% de los pacientes sometidos al protocolo de ahorro de sangre basado en la estimulación de la eritropoyesis y la aplicación de criterios restrictivos transfusionales, si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas. Otras series estudiadas no han observado una mayor incidencia de complicaciones por la utilización de un recuperador hemático postoperatorio.

La calidad de la sangre reinfundida se ha cuestionado por el peligro potencial de la reinfusión de factores del complemento activados, leucocitos activados, las citoquinas proinflamatorias procedentes de estos y hemoglobina libre.

La sangre de drenaje presenta una menor concentración de hemoglobina, de eritrocitos, de plaquetas y de leucocitos que la sangre circulante. Se ha observado que

además que presenta una concentración más elevada de factores del complemento activados y citoquinas proinflamatorias: C3a, SC5b-9, TNF-alfa, IL-6 e IL-880. Sin embargo esta elevación observada en la sangre de drenaje no se ha traducido en una elevación de estos parámetros en la sangre del receptor, con la excepción de la IL-664.

La utilización de un filtro de leucorreducción previo al depósito de recolección de la sangre de drenaje se ha sugerido como una alternativa que podría mejorar las características analíticas de la sangre recuperada y reinfundida en los sistemas de recuperación hemática postoperatoria.

Dalen et al80 tratan de comprobar este supuesto y comparan las características de la sangre de drenaje sometida al paso a través del filtro de 40 micras, utilizado habitualmente en los sistemas de recuperación hemática postoperatoria, con las características de la sangre que ha pasado a través del filtro leucorreductor. Muñoz plantea un estudio de similares objetivos<sup>81</sup>.

Dalen observa una disminución de la concentración de Hb (78,5 +/-7,7 g/dL vs 100,5 +/-5,6 g/dL) y de la concentración de plaquetas, hasta en torno a un 33%, en la sangre sometida a leucorreducción. Existe, como era de esperar, un descenso de la concentración de leucocitos, que alcanza el 90%. Pero el filtro de leucorreducción no permite la total eliminación de los leucocitos de la sangre que va a ser reinfundida.

Muñoz observa resultados similares, si bien no se observan diferencias significativas entre la concentración de hemoglobina de la sangre tras el paso del filtro leucorreductor y la concentración de hemoglobina tras pasar el filtro Standard de 40 micras. Pero la disminución de la concentración de Hb sí que es mayor con el paso a través del filtro leucorreductor.

La determinación de citoquinas, en el estudio de Dalen, mostró una concentración de estas superior en la sangre leucorreducida que en la sangre circulante, si bien al compararla con la sangre de drenaje filtrada no leucorreducida el nivel de factor de necrosis tumoral y de IL-8 son superiores en esta última.

Paradójicamente la leucorreducción supuso un incremento de la concentración de los factores activados del complemento C3a y SC5b-9, factores que presentan propiedades anafilácticas y favorecen la inflamación.

Por tanto considerando la simplicidad y el coste del sistema de filtrado frente al sistema de lavado y la seguridad clínica probada nos decantamos por el sistema de filtrado. Considerando que la leucorreducción no permite la eliminación total de los

leucocitos reinfundidos, supone una concentración de hemoglobina inferior de la sangre reinfundida y se ha relacionado con una mayor concentración de factores del complemento activado con potenciales efectos nocivos, pensamos que el sistema de filtrado sin filtro leucorreductor es más recomendable.

## 6.6 Programa de Autodonación Preoperatoria (PAD). ¿Merece la pena en artroplastia total de rodilla primaria?

Los riesgos asociados a la transfusión de sangre alogénica y la gestión eficaz y eficiente de un recurso valioso y escaso como es la sangre, justifican la búsqueda de alternativas a la TSA en la profilaxis y tratamiento de la anemia perioperatoria. La disminución del sangrado perioperatorio, la reinfusión de sangre del propio paciente y la estimulación de la eritropoyesis son las principales vías estratégicas para conseguir un ahorro de sangre alogénica y un adecuado manejo de la anemia perquirúrgica.

La autodonación preoperatoria ha sido la técnica de ahorro de sangre más ampliamente utilizada en cirugía electiva, sin embargo nos cuestionamos si su aplicación es efectiva y eficiente en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla primaria.

Carless36 et al definen las teóricas ventajas de esta técnica frente a la transfusión de sangre alogénica: Evita el riesgo de contagio de enfermedades infecciosas virales. Disminuye la demanda de sangre alogénica, descendiendo así la presión sobre los bancos de sangre que son capaces de ofrecer más sangre para otros procesos que la puedan precisar. Podría, por último, disminuir la incidencia de infecciones postoperatorias y el riesgo de recurrencia de cáncer, al disminuir el riesgo de TSA, que se relaciona con trastornos inmunitarios que se han denominado “inmunomodulación”.

Los mismos autores en el meta-análisis referenciado analizan la efectividad de los programas de autodonación obteniendo los resultados que comentamos:

- La autodonación preoperatoria reduce el riesgo de TSA en un 63% (RR: 0,37%, 95% CI: 0,26-0,54).
- Si consideramos únicamente los pacientes sometidos a cirugía ortopédica la reducción del riesgo todavía es mayor (86%). (RR: 0,14, 95% CI: 0,07-0,36).
- Debe considerarse si en el grupo control existe protocolo transfusional o no, puesto que la presencia de este hace que la disminución del riesgo no sea tan acusada (RR: 0,49 en presencia de protocolo transfusional en el grupo control frente a RR: 0,14 en ausencia de protocolo transfusional).
- Si consideramos el riesgo de transfusión de sangre, sea esta alogénica o autóloga, la inclusión en un programa de autodonación se convierte en un factor que incrementa el riesgo transfusional (RR: 1,29 95% CI: 1,12-1,48).

- La Hb preoperatoria media de los paciente sometidos a PAD es 1,23 g/dL más baja que la de los pacientes no sometidos a protocolo de autodonación. La disminución de la hemoglobina se debe a las extracciones realizadas semanas antes de la cirugía y a la caducidad de las unidades extraídas, que no permite incrementar el tiempo transcurrido entre las extracciones y la cirugía.
- No existe evidencia clínica de que la inclusión en un programa de autodonación disminuya la incidencia de infección, trombosis o reintervención. Tampoco existe evidencia de que permita una disminución de la estancia hospitalaria.

Atendiendo a estos hechos, y sin considerar siquiera los costes asociados a las unidades predonadas no utilizadas, consideran que los beneficios potenciales de la autodonación preoperatoria se anulan por el incremento de la incidencia de anemia preoperatoria y el incremento de la tasa de transfusión total.

**Rosencher et al** en el estudio prospectivo epidemiológico observacional OSTHEO<sup>7</sup> analizan la práctica transfusional en Europa en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla o artroplastia total de cadera, ya sean primarias o de revisión.

El estudio OSTHEO refuerza la tesis de que la inclusión en un programa de autodonación incrementa el riesgo transfusional: el 91% de los pacientes en los que se utilizó algún método de recolección de sangre autóloga, ya sea PAD, hemodilución aguda normovolémica o reinfusión de sangre recolectada del campo operatorio o de los drenajes en el postoperatorio inmediato, recibió transfusión de sangre.

Estos métodos de transfusión autóloga, considerados en su conjunto, no evitaron la transfusión de sangre alogénica, de hecho el 16,4% de los pacientes sometidos a los mismos, recibieron al menos una transfusión de una unidad de sangre alogénica, si bien disminuyen el riesgo de TSA, puesto que en el grupo de pacientes que no siguieron estrategia transfusional alguna la tasa de transfusión alogénica fue del 48%.

Estas tasas de transfusión, elevadas a nuestro juicio (la tasa transfusional global se sitúa en un 69%), están influenciadas por la ausencia o no cumplimiento de los criterios analíticos de transfusión definidos en las guías clínicas. Este hecho afecta al número de unidades predonadas no utilizadas, que en esta serie es bajo, situándose en un 13%. Si consideramos únicamente los casos de ATR primaria unilateral el porcentaje de unidades de sangre predonadas y no utilizadas es del 14%. No existen diferencias significativas en esta proporción en función del tipo de intervención.

Rosencher considera, al igual que Carless, que la autodonación preoperatoria es responsable de un descenso en el nivel de Hb preoperatorio que supone un incremento del riesgo de transfusión alogénica. De hecho, en el estudio OSTHEO, 21 +7 días antes de la intervención quirúrgica, es decir antes de iniciarse las extracciones para la autodonación, el 31% de los pacientes presentaba una Hb <13 g/dL, mientras que el día previo a la cirugía este porcentaje se situaba en un 51%. Este descenso es achacado directamente a la donación autóloga preoperatoria.

Sí que relacionaron la transfusión de sangre autologa predonada o la ausencia de transfusión con una estancia hospitalaria significativamente menor en comparación con los pacientes sometidos a transfusión alogénica.

Observaron que las menores tasas de infección ocurrían en aquellos pacientes sometidos a PAD, sin embargo consideran que factores tales como la morbilidad asociada del paciente, el tipo y la dificultad de la cirugía pueden actuar como factores de confusión en este resultado.

**Franchini<sup>82</sup>**, en su trabajo publicado en febrero de 2006, presenta una serie de 214 casos de artroplastia total de rodilla primaria que han seguido un programa de autodonación preoperatoria. Contrastó la tasa transfusional global de la serie de Franchini, 17,8%, con la tasa transfusional global de los casos de ATR primaria en el estudio OSTHEO, que se sitúa en un 67%. Consideramos que esta diferencia se debe a la asunción en la serie de Franchini de unos criterios de transfusión más restrictivos que los utilizados en los trabajos revisados por Rosencher.

La consecuencia de la utilización de criterios restrictivos transfusionales es un incremento en las unidades de predonación no utilizadas. De hecho, en la serie de Franchini, el 90% de las unidades predonadas no fueron transfundidas. Apoyándose en este dato Franchini considera que la donación autologa preoperatoria no debe ser una técnica de uso generalizado en la artroplastia total de rodilla primaria.

Sin embargo identifica el sexo femenino, la edad y el nivel bajo de hemoglobina preoperatorio como factores de riesgo de transfusión de sangre alogénica y considera a la mujer de edad avanzada con un nivel de hemoglobina preoperatorio bajo como el paciente tipo que podría beneficiarse de un programa de autodonación preoperatorio, si bien no define los límites de edad y de Hb a partir de los cuales considera adecuada la inclusión en PAD.

**Feagan<sup>37,38</sup>** también se interesa por la selección de pacientes en los programas de autodonación, pero desde un punto de vista distinto. Considera que la necesidad de cumplir unas condiciones médicas y analíticas (Hb basal >11g/dL) mínimas para poder

ser incluido en un programa de autodonación, excluye a los pacientes que presentan mayor riesgo de transfusión de sangre alogénica de la posibilidad de beneficiarse de esta técnica de ahorro de sangre. Considera que deben buscarse alternativas eficaces para este grupo, cada vez más numeroso, de pacientes

**Bierbaum**<sup>13</sup>, en un estudio multicéntrico observacional realizado en Estados Unidos y de diseño comparable al estudio OSTHEO, destaca la falta de eficiencia de la predonación autóloga en cirugía ortopédica protésica. Concreta esta falta de eficiencia en dos hechos. El primero es el alto porcentaje de unidades donadas no utilizadas. El 55% de las unidades donadas en cirugía protésica primaria de rodilla primaria unilateral, en su estudio, no fueron utilizadas. El segundo es la existencia de casos que, pese a haber seguido un protocolo de predonación y haber donado sangre autóloga, precisan transfusión de sangre alogénica. En cirugía protésica primaria de rodilla unilateral el 6% de los casos se encuentran en esta situación. En procesos más complejos, como la cirugía protésica de revisión de cadera este porcentaje alcanza el 21%.

Bierbaum considera que la adecuada selección de pacientes puede mejorar la eficiencia de la PAD. Para una adecuada selección es preciso conocer los factores de riesgo de transfusión alogénica. El bajo nivel de Hb preoperatorio se ha identificado como factor de riesgo transfusional. El diagnóstico de esta situación ( $Hb < 13 \text{ g/dL}$ ) debe suponer asumir medidas terapéuticas asociadas para incrementar el nivel de Hb y disminuir el riesgo de TSA. Definieron 13,7 g/dL como el nivel de Hb por encima del cual el riesgo de TSA, en pacientes que no habían sido sometidos a predonación, era mínimo. Podría considerarse excluir a los pacientes que presenten un nivel de Hb basal por encima de este límite de los programas de autodonación para disminuir la proporción de unidades no utilizadas. En Europa, **Boulton y James**, en la guía de práctica clínica sobre donación y transfusión de sangre autóloga de predepósito como alternativa a la transfusión alogénica, definen el rango de Hb adecuado para ser incluido en un programa de predonación: 11-14,5 g/dL para varones y 13-14,5 para mujeres<sup>83</sup>.

**Hatzidakis**<sup>84</sup> también considera que la PAD no debería ser una técnica de uso generalizado. En su estudio analiza los factores de riesgo de transfusión alogénica, para que su conocimiento permita definir qué población podría beneficiarse más de la autodonación e incrementar la eficiencia de esta. Los factores predictores de transfusión alogénica que identificó son la cirugía de revisión, la PTR primaria bilateral (RR, 5.7;  $p < 0.0001$ ), un nivel de Hb preoperatoria  $< 13\text{g/dl}$  (RR, 5.6;  $p < 0.0001$ ), y una edad  $> 65$  años (RR, 2.8;  $p = 0.02$ ).

Ningún paciente con HB preoperatoria > 15 sometido a PTR primaria unilateral requirió TSA, ningún paciente < 65 años con Hb entre 13 y 15 sometido a PTR primaria unilateral requirió TSA. 115 (83%) de 138 unidades predonadas en estos grupos no fueron utilizadas. Estos pacientes deberían ser informados del bajo riesgo de TSA que tienen y valorar su inclusión en PAD.

Analizando los pacientes de **nuestra serie** y considerando la bibliografía hemos de comentar que efectivamente la predonación autóloga preoperatoria supone un incremento del riesgo de transfusión global. Frente a la tasa transfusional de 2,9% de los pacientes incluidos en el protocolo de ahorro de sangre basado en criterios restrictivos transfusionales y la estimulación de la eritropoyesis, o la tasa transfusional de 7,9% de aquellos en los que no se aplica ninguna técnica de ahorro de sangre, Los pacientes incluidos en PAD presentan una tasa transfusional global del 30,4%.

No observamos que en nuestra serie la predonación autóloga proteja del riesgo de TSA, de hecho, aunque no existen diferencias significativas, la mayor tasa de transfusión alogénica se da en el subgrupo PAD: 8,7%.

Este hecho puede relacionarse con el hecho de que en este subgrupo el nivel de Hb preoperatorio (med.: 12,99) era significativamente más bajo que en el subgrupo en el que se aplicó el protocolo de ahorro de sangre PAS y que en el subgrupo en el que no se aplicó estrategia transfusional. Es conocido que las extracciones prequirúrgicas en el programa de autodonación inducen un descenso del nivel de Hb, y que niveles de Hb más bajos suponen un incremento del riesgo de transfusión alogénica.

García-Erce, Cuenca y Muñoz consideran que el uso de hierro endovenoso, con la finalidad de acelerar la recuperación del hematocrito y nivel de Hb, en pacientes incluidos en PAD, estaría indicado en casos de mujeres sometidas a programas de predonación masivas (al menos 4 unidades extraídas) y, asociado a eritropoyetina, en pacientes con déficit de hierro o anemia asociada a procesos inflamatorios.

Un 69,6% de los pacientes incluidos en el PAD no recibieron transfusión de ningún tipo. Esto supone que más de las 2/3 partes de las unidades extraídas no se han utilizado. Si ha este hecho le añadimos que un 8,7% ha precisado transfusión de sangre alogénica, siendo evitarla uno de los objetivos principales de la predonación autóloga, resulta que en un 78,3% de los pacientes sometidos a PAD no se ha rentabilizado el programa, bien por no haberse utilizado las bolsas predonadas, bien por no haberse podido evitar la transfusión alogénica.

En nuestra serie los pacientes sometidos a PAD presentan una estancia hospitalaria más prolongada que los pacientes incluidos en el protocolo de ahorro de sangre PAS y un índice de infección significativamente mayor.

Atendiendo a nuestros resultados y a los datos que la bibliografía nos ofrece consideramos que:

- La predonación autologa preoperatoria, incrementa el riesgo global de transfusión.
- Provoca un descenso en el nivel de Hb del paciente al afrontar la cirugía, que supone un incremento del riesgo de TSA.
- No es una técnica eficiente en ATR, por el alto índice de unidades predonadas no utilizadas y por la existencia de casos que precisan además de TSA.
- El adecuado estudio y selección de pacientes podría incrementar la eficiencia del proceso.
- No hay datos concluyentes sobre la influencia de la predonación autóloga en la incidencia de complicaciones y en la estancia hospitalaria.
- La valoración de la efectividad y eficiencia de esta técnica depende en gran medida del grupo control con el que se compare. La aplicación de criterios transfusionales en el grupo control ya atenúa en gran medida las supuestas ventajas de esta técnica. Debe compararse la efectividad y eficiencia de una técnica de ahorro de sangre con otra, no con un control en el que ni se aplican criterios de transfusión ni cualquier otra medida destinada a limitar de una forma segura y eficaz la transfusión de sangre alogénica, para conocer el verdadero valor de la técnica.

## 6.7 Consideraciones acerca del análisis de impacto presupuestario

El primer paso para realizar la valoración de la eficiencia de nuestro protocolo fue definir los costes de aquellas medidas terapéuticas que diferenciaban una técnica de ahorro de sangre alogénica de otra. Las variables que consideramos para tal fin fueron el tratamiento con hierro endovenoso, el tratamiento con eritropoyetina, la reserva de sangre alogénica, la transfusión de sangre alogénica, la inclusión en el programa de autodonación, la reserva de sangre autóloga, la transfusión, o reinfusión, de sangre autóloga de predepósito y la utilización de recuperador hemático postoperatorio.

El precio a partir del cual se calculó el coste del tratamiento con hierro endovenoso y eritropoyetina es el precio de venta a laboratorio según tarifa oficial del ministerio de sanidad y consumo, no se tuvieron en cuenta los descuentos que las empresas farmacéuticas realizan al hospital, que en el caso del hierro endovenoso ascienden hasta más del 90% del precio oficial.

El coste de reserva (266,24 €) y transfusión (55,45 €) de una unidad de sangre alogénica y de una unidad de sangre autóloga (217,56 y 55,45 €) se ha definido atendiendo a los datos obtenidos por Muñoz y colaboradores<sup>85</sup> a partir de la base de datos de precios unitarios que referenciamos: *Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes Sanitarios SOIKOS v2.2 (enero de 2005)*. Son costes concordantes con los publicados en la bibliografía: Amin et al<sup>86</sup> 246,6 \$, Glenngard et al<sup>87</sup> 249-205 € para alogénicas y 304-294€ para autólogas, PG Kanavos et al<sup>88</sup> 295-340 € y BOJA<sup>89</sup> 306,61 €.

El coste de la utilización de un recuperador hemático postoperatorio se calculó a partir de los datos facilitados por la unidad de suministros de nuestro hospital.

Por tanto para definir la eficiencia de nuestro protocolo, fundamentado en la aplicación de criterios restrictivos transfusionales y la estimulación de la eritropoyesis mediante el uso de hierro endovenoso y eritropoyetina, nos situamos en un escenario poco favorable en el que calculamos los costes de la ferroterapia endovenosa y el tratamiento con eritropoyetina según unas tarifas oficiales que son superiores al precio real del producto. Atendiendo a lo expuesto, pensamos que los resultados de eficiencia obtenidos, por estar calculados en un escenario desfavorable, tienen mayor fiabilidad.

### **Consideraciones acerca del coste por paciente de cada técnica de ahorro de sangre**

Si atendemos al coste por paciente que cada técnica exige observamos que la técnica más cara es la **autodonación predepósito**, por basarse en la reserva de sangre autóloga por norma a todos aquellos pacientes que se incluyen en el programa de autodonación y una injustificada reserva de sangre alogénica.

En la discusión acerca de la idoneidad de la autodonación en ATR, ya hemos destacado la importancia de una adecuada selección de pacientes para optimizar los costes de esta técnica. Pacientes con un nivel de Hb basal por debajo de 11g/dL, que presentan un alto riesgo de transfusión alogénica pese a la autodonación, y que tienen un margen de tolerancia a la anemización inducida por la predonación más estrecho, no deben ser incluidos en el programa. Aquellos pacientes con bajo riesgo transfusional alogénico por presentar un nivel de Hb basal elevado, 13,7 g/dL según Bierbaum, tampoco deben ser incluidos ante la baja probabilidad de rentabilizar en forma de transfusión autóloga el coste derivado de la predonación. Boulton y James determinan el rango de Hb basal adecuado para la inclusión en un programa de autodonación: 11-14,5 g/dL para varones y 13-14,5 g/dL para mujeres<sup>83</sup>.

En nuestra serie únicamente recibieron transfusión de sangre autóloga el 30,4% de los pacientes incluidos en el programa de autodonación, lo que supone que el 69,6% de los pacientes incluidos en el programa de autodonación fueron sometidos al proceso de predonación, con el coste conocido, y este coste no se rentabilizó de forma alguna.

Probablemente heredando costumbres que tienden a desaparecer en el manejo de los pacientes que van a ser sometidos a ATR, en los pacientes sometidos a PAD se reservaban 2 unidades de sangre alogénica por paciente independientemente del número de unidades de sangre autóloga que el paciente hubiera donado, lo que atendiendo a la tasa transfusional de sangre alogénica en el total de la serie, y en el subgrupo de PAD es innecesario, y supone un incremento del coste que tampoco se rentabiliza. Además una de las virtudes que se le presupone a la predonación autóloga es que permite una mejor gestión de los recursos de sangre alogénica, puesto que la menor demanda de esta en los procesos en los que se instaura el programa de predonación, permite su utilización en otros procesos. Tal y como se ha desarrollado el programa en nuestro centro, manteniendo una costumbre, que consideramos

innecesaria, de reserva de sangre alogénica para intervenciones de ATR, se limita la posibilidad de diversificar los recursos de sangre alogénica del banco de sangre.

El coste por paciente del protocolo de ahorro de sangre fundamentado en el uso de **criterios restrictivos transfusionales y la estimulación de la eritropoyesis**, es el más bajo si atendemos a los demás grupos en los que se practica una estrategia de ahorro de sangre. Este coste tan ajustado se debe al control en la utilización de la eritropoyetina, utilizada exclusivamente en los casos en que se incrementa el riesgo transfusional, casos con un nivel de Hb basal por debajo de 13 g/dL. La aplicación de criterios de transfusión restrictivos: clínica de anemia, o con un nivel de Hb menor de 8 g/dL, junto con las medidas destinadas a incrementar la eritropoyesis, han permitido mantener una tasa transfusional alogénica del 2,9% que hace innecesaria la reserva preoperatoria de sangre alogénica y el coste a ella asociado.

**La recuperación hemática postquirúrgica** será tanto más eficiente cuanto más adecuada sea la selección de pacientes que de ella se benefician. Haciendo un razonamiento similar al que hemos realizado al discutir acerca de la autodonación preoperatoria, diremos que consideramos no deben ser propuestos para la aplicación de esta técnica, aquellos que pese a su utilización presentan un alto riesgo de transfusión alogénica, ni aquellos que por presentar un nivel de Hb preoperatorio elevado ( $>13,7$  g/dL o 14,5g/dL según referencias) tienen un bajo riesgo de transfusión alogénica.

Una vez que se conecta el recuperador a los tubos de drenaje del paciente intervenido el gasto está realizado, sin importar que la reinfusión se realice o no, ya sea por un bajo volumen de drenaje en el postoperatorio inmediato o por violaciones de la técnica. Por otro lado, la utilización de un recuperador de sangre postoperatorio en pacientes que no lo necesitan, aunque se reinfunda el volumen drenado, también supone un gasto innecesario, además de una fuente de posibles complicaciones, pese a la seguridad comprobada de la recuperación postoperatoria. Por tanto, sería interesante la estimación del número de pacientes en que se ha utilizado el recuperador no se ha realizado reinfusión, y el número de pacientes en que se ha utilizado con un nivel de Hb preoperatorio que lo desaconsejaría para valorar el coste no rentabilizado de esta técnica.

En nuestra serie de 30 casos controlados en los que se utilizó recuperador, en 11 casos no se reinfundió el volumen drenado, por tanto en más de un tercio de los casos se ha realizado un gasto para la aplicación de una técnica que en realidad no se ha realizado. En 11 casos la Hb preoperatoria que presentaban los pacientes era superior

a 13,8, por tanto en más de un tercio de los casos se ha realizado un gasto que se podía presuponer no era necesario.

### **Consideraciones acerca del Análisis de impacto presupuestario**

Realizamos un cambio de perspectiva y atendemos ahora no al individuo como posible diana de una alternativa de ahorro de sangre, sino al conjunto poblacional que se podría beneficiar de la implantación de este programa. Para analizar el impacto presupuestario de la aplicación del protocolo PAS en pacientes sometidos a ATR, y estudiarlo en relación con otras alternativas de ahorro de sangre, como son a predonación autóloga y la recuperación hemática postoperatoria, hemos considerado los costes relativos al tratamiento con fe iv, al tratamiento con eritropoyetina, a la reserva de sangre (autóloga y alogénica) y al uso de recuperador hemático postoperatorio.

Recuperamos la tabla que nos muestra el presupuesto necesario para la aplicación de las diferentes técnicas de ahorro de sangre en la situación real de nuestro estudio y en los supuestos simulados. Tabla ya expuesta y comentada en el apartado de resultados.

**Impacto presupuestario para cada una de las simulaciones, €**

<b>Simulación</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>PAS</b>	30.669	25.580	21.562	<b>18.482</b>	18.482	18.482	0
<b>PAD</b>	0	0	0	<b>13.507</b>	13.507	0	0
<b>Recuperador</b>	0	0	6.111	<b>6.111</b>	0	0	0
<b>No estrategia</b>	0	7.014	7.014	<b>7.014</b>	12.552	16.798	42.271
<b>Impacto presupuestario</b>	30.669	32.594	34.687	<b>45.114</b>	44.541	35.279	42.271
<b>INCREMENTO AIP</b>	<b>-11.602</b>	<b>-9.677</b>	<b>-7.584</b>	<b>2.843</b>	<b>2.270</b>	<b>-6.992</b>	<b>0</b>
<b>IP por paciente</b>	<b>134</b>	<b>142</b>	<b>151</b>	<b>197</b>	<b>195</b>	<b>154</b>	<b>185</b>

La implantación generalizada del protocolo PAS supondría un incremento presupuestario respecto a la alternativa de no aplicación de estrategia transfusional alguna de -11.602 Euros, tratando a 229 pacientes, es decir supondría un ahorro. Si consideramos el ahorro presupuestario por paciente este asciende a 50,66 Euros por paciente. Si el supuesto de referencia no es el supuesto simulado en el que no se aplica ninguna estrategia de ahorro de sangre, sino la situación real de convivencia de las distintas tendencias, observamos que la generalización del protocolo PAS supone un ahorro presupuestario global de 14.445 Euros, tratando a 229 pacientes, y un ahorro directo por paciente de 63,07 Euros.

Observando las distintas simulaciones deducimos que los cambios que suponen disminuir el número de pacientes en predonación y sometidos a recuperación hemática postoperatoria se traduce en un ahorro presupuestario.

El análisis terminaría aquí si todas las alternativas fueran igualmente efectivas, concluiríamos que a igual efectividad la alternativa más eficiente es la más barata, pero la efectividad de cada alternativa debe ser estudiada y analizada, puesto que un incremento en la tasa transfusional, en la estancia o en la incidencia de complicaciones lleva asociado un incremento del coste en el manejo del paciente que debe considerarse para determinar la eficiencia de cada alternativa contemplada.

**Consideraciones acerca de las variables de efectividad contempladas en el análisis de impacto presupuestario y efectividad.**

Hemos considerado las estancias evitadas y el número de unidades de sangre alogénicas transfundidas evitadas como indicadores de efectividad en el análisis de impacto presupuestario porque su traducción a términos de ahorro presupuestario es sencillo teniendo en cuenta la estimación oficial del coste de un día de estancia hospitalaria, valorado por encima de 350 euros, y la tarifa oficial de una unidad de transfusión alogénica.

Podríamos haber valorado la influencia de la aplicación de las diferentes técnicas en la incidencia de complicaciones y más concretamente en la incidencia de infecciones, sin embargo la dificultad para definir el incremento de coste que tiene la aparición de una infección hospitalaria, o de otra complicación, debido a la heterogeneidad de su presentación y también de su manejo, hacen que sea complicado determinar, atendiendo a estas medidas de efectividad, si el coste invertido en una determinada técnica de ahorro de sangre es eficiente. Aunque si nos fijamos en la incidencia de infecciones en función de la aplicación de una u otra técnica, observamos que en el grupo en el que se ha aplicado el protocolo de ahorro de sangre basado en la estimulación de la eritropoyesis, mediante el uso de hierro endovenoso y eritropoyetina, y la aplicación de criterios restrictivos transfusionales (grupo PAS) la incidencia de infección es del 2,9% frente al 17,4% del grupo sometido a predonación, el 10% del grupo en el que se ha utilizado recuperador hemático postoperatorio y 7,9% del grupo en el que no se ha utilizado técnica de ahorro de sangre alguna. Parece razonable suponer que una menor incidencia de infecciones hospitalarias se asocia a un ahorro del gasto y un mejor resultado clínico global del proceso, lo que apoya la consideración del protocolo PAS como un protocolo eficiente.

**Consideraciones sobre los resultados del análisis de coste-efectividad.**

Estos resultados son muy expresivos y exigen pocos comentarios adicionales. El número de estancias evitadas con la aplicación simulada sobre los 229 casos de nuestra muestra del protocolo PAS en relación con el supuesto 1 en el que no se realizaría estrategia de ahorro de sangre alguna es de 307. Lo que supone un incremento presupuestario de -37,81 Euros por estancia evitada. Si tenemos en cuenta el coste de una estancia hospitalaria, por encima de 350 euros, concluimos que es efectiva y eficiente la aplicación del protocolo PAS en pacientes sometidos a ATR frente a la alternativa de no aplicación de técnica de ahorro de sangre alguna.

Si el escenario de referencia es el real, situación número 4, la aplicación generalizada del protocolo PAS en los 229 casos de nuestra serie, situación simulada 1, implicaría una reducción de 48 estancias con un ahorro presupuestario por estancia evitada de 48,78 Euros. Datos que confirman la efectividad y la eficiencia de protocolo PAS.

Cuando la variable de efectividad considerada es el número de unidades transfundidas evitadas, los resultados obtenidos exigen ciertas matizaciones.

Existe una baja incidencia de transfusión en todas las alternativas de ahorro de sangre, incluso en aquellos pacientes en que no se emplea ninguna estrategia transfusional. Esto es debido a la tendencia cada vez más arraigada de establecer y aplicar criterios restrictivos transfusionales.

## 7 CONCLUSIONES

---

Una vez finalizado el estudio, obtenidos y analizados los resultados del mismo podemos afirmar que la hipótesis de trabajo planteada es cierta, esto es que:

1. *La utilización de un protocolo basado en criterios restrictivos transfusionales y el uso de fármacos que estimulan la eritropoyesis: Fe iv, eritropoyetina, ácido fólico y vitamina B12, es efectiva en el tratamiento de la anemia perioperatoria en pacientes sometidos a artroplastia total primaria de rodilla. Permitiendo un bajo riesgo de exposición a sangre alogénica -que se concreta en una tasa transfusional inferior al 10%-, sin incrementarse la incidencia de complicaciones y/o la estancia hospitalaria.*

Atendiendo a los distintos apartados de la discusión podemos definir unas conclusiones secundarias de este estudio:

2. *La aplicación de criterios restrictivos transfusionales es la medida más efectiva para disminuir la tasa de transfusión alogénica.*

3. *El uso de hierro endovenoso y eritropoyetina de acuerdo con las normas del protocolo de ahorro de sangre aquí propuesto, provoca una estimulación efectiva de la eritropoyesis.*

4. *El protocolo de ahorro de sangre basado en la aplicación de criterios restrictivos transfusionales y la estimulación de la eritropoyesis es eficiente.*

5. *La recuperación hemática postoperatoria con un sistema de filtrado y sin lavado es efectiva y segura.*

6. *La aplicación de un programa de autodonación preoperatoria no es efectiva ni eficiente en artroplastia total de rodilla primaria.*

## 8 BIBLIOGRAFÍA

- 
- 1 Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Cardona R, Pérez-Serrano L, Muñoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *Int J Surg.* 2007 Apr;5(2):89-94. Epub 2006 Apr 27.
- 2 Caballero MJ. Indicaciones y contraindicaciones de la artroplastia total de rodilla. En Tesis doctoral: El ligamento cruzado posterior en la prótesis total de rodilla: conservación versus sacrificio. Universidad de Zaragoza.
- 3 Caballero MJ. Cambios anatómicos mórbidos en pacientes candidatos a artrioplastia total de rodilla. En Tesis doctoral: El ligamento cruzado posterior en la prótesis total de rodilla: conservación versus sacrificio. Universidad de Zaragoza.
- 4 World Health Organization. Nutritional anaemias. Report of a Scientific Group. Technical Report Series No. 405. Geneva: WHO; 1968.
- 5 Beutler E, Waalen W. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood haemoglobin concentration? *Blood.* 2006;107:1747-1750
- 6 Anemia preoperatoria en cirugía ortopédica. Programa educacional AWGE. Editores: Bisbe E, Colominas M J. <http://www.awge.org>
- 7 Rosencher N, Kerkkam HEM, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic Surgery Transfusión Hemoglobin European Overview (OSTHEO) Study: blood management in elective Knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion.* 2003;43:459-469.
- 8 Remacha AF, Canals C. La anemia de los ancianos: implicaciones clínicas. Actualización en Anemia y Medicina Transfusional Ciencia biomédica. Universidad de Málaga. 2006;8:19-28
- 9 Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A, Prentice A, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004;33:34-41
- 10 Semba RD, Guralnik JM, Chaves P, Ricks MO, Fried LP. Iron status and anemia in a population-based study of women with and without disability living in the community: the Women's Health and Aging Studies. *Haematologica* 2004;89:357-358
- 11 Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004 Apr 5;116 Suppl 7A:58S-69S.
- 12 Lawrence T, Goodnough, Aryeh Shander, Jerry L. Spivak, Jonathan H. Waters, Arnold J. Friedman, Jeffrey L. Carson, E. Michael Keating, Thomas Maddox and Richard Spence. Detection, Evaluation, and Management of Anemia in the Elective Surgical Patient 11/2005 - *Anesth Analg*
- 13 Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An Analysis of Blood Management in Patients Having a Total Hip or Knee Arthroplasty. *JBJS* 1999;81-A:2-10
- 14 Bisbe E, Lamsfus JA: Alteración de los parámetros hematológicos en el preoperatorio de cirugía ortopédica mayor: prevalencia y tratamiento. Actualización en Anemia y Medicina Transfusional. Ciencia biomédica. Universidad de Málaga. 2006;8:55-62

- 15 García-Erce JA, Borque A, Solano VM, Giralt M, Prevalencia y manejo de la anemia preoperatoria desde un programa de autodonación predepósito. Actualización en Anemia y Medicina Transfusional. Ciencia biomedica. Universidad de Malaga. 2006;8:35-52
- 16 Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. N Engl J Med. 2005 Apr 28;352(17):1741-4
- 17 Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguins Y, Marx JJM, Van de Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. British journal of surgery 1998;85,41-45.
- 18 Diamond PT, Conaway MR, Mody SH, Bhirangi K. Influence of hemoglobin levels on inpatient rehabilitation outcomes after total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2006 Aug; 21(5):636-41.
- 19 Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J, Koval KJ, Siu AL. The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. J Orthop Trauma. 2004 Jul;18(6):369-74
- 20 Garcia-Erce JA, Manuel Solano V, Cuenca J, Ortega P. Preoperative hemoglobin as the only predictive factor of transfusional needs in knee arthroplasty. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2002 May;49(5):254-60.
- 21 American Association of Blood Banks, America's Blood Centers, American Red Cross. Circular of information for the use of human blood and blood components. July 2002.
- 22 Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? Blood. 2001 Mar 1;97(5):1180-95.
- 23 Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.
- 24 (Llewelin CA, Hewitt PE, Knigh RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeld-Jacob disease by blood transfusion. Lancet 2004; 363(9407): 417-21)
- 25 Scottish Intercollegiate Guidelines NetWork (SIGN). Perioperative Blood Transfusión for elective Surgery. Updated to printed guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines NetWork (SIGN); 2001 Oct. 34 p. (SIGN publication ; no. 54).
- 26 Perioperative Blood Transfusion and Postoperative Mortality. Carson et al. JAMA.1998; 279: 199-205.
- 27 Muñoz M, Llau JV, Leal SR, García-Erce JA, culebras JM. Transfusión sanguínea perioperatoria en el paciente neoplásico. I. Alteraciones inmunológicas y consecuencias clínicas. Cir Esp 2002;72(3):160-8
- 28 I. Jara, SR. Leal. Infecciones nosocomiales asociadas a transfusión: ¿Mito o realidad?. Manuel Muñoz coord. Temas de Medicina Transfusional Perioperatoria.
- 29 Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonenberg FA, et al. Risk of bacterial infection associated with allogenic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. Transfusion 1999;39:694-700

- 30 Edna TH, Bjerkeset T. Association between transfusion of stored blood and infective bacterial complications after resection for colorectal cancer. *Eur J Surg.* 1998 Jun;164(6):449-56.
- 31 Llewelyn CA, Taylor RS, Todd AA, Stevens W, Murphy MF, Williamson LM; Leucodepletion Study Group. The effect of universal leukoreduction on postoperative infections and length of hospital stay in elective orthopedic and cardiac surgery. *Transfusion.* 2004 Apr;44(4):489-500.
- 32 Martin CM, Sibbald WJ, Lu X, et al. Age of transfused red blood cells is associated with ICU length of stay. (Abst) *Clin Invest Med.* 1994;17:124.
- 33 Vamvakas EC, Carven JH. Transfusión and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. *Transfusion* 1999;39:701-710
- 34 Basran S, Frumento RJ, Cohen A, Lee S, Du Y, Nishanian E, Kaplan HS, Stafford-Smith M, Bennett-Guerrero E. The association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality after reoperative cardiac surgery. *07/2006 - Anesth Analg*
- 35 Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group.* *N Engl J Med.* 1999 Feb 11;340(6):409- 17.
- 36 Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transf Med* 2004;14:123-44
- 37 Feagan BG, Wong CJ, Johnston WC, Arellano R, Colterjohn N, Karkouti K, Turner K. Transfusion practices for elective orthopaedic surgery. *CMAJ.* 2002;166(3):310-4
- 38 Feagan BG, Wong CJ, Lau CY, Wheeler SL, Sue-A-Quan G, Kirkley A. Transfusion practice in elective orthopaedic surgery. *Transfus Med* 2001;11:87-95
- 39 Hamer A. Postoperative cell salvage. En : Thomas D, Thompson J, Ridler B (eds) *A manual of blood conservation.* TFM Publishing, Harley, 2005: 123-31.
- 40 Muñoz M, Sánchez-Arrieta Y, García-Vallejo JJ, Mérida FJ, Ruiz MD, Maldonado J. Autotransfusión pre y postoperatoria. Estudio comparativo de la hematología, bioquímica y metabolismo eritrocitario en sangre predonada y sangre de drenaje postoperatorio. *Sangre* 1999; 44: 433-50.
- 41 Sinardi D, Marino A, Chillemi S, Irrera M, Labruto G, Mondello E. Composition of the blood sampled from surgical drainage after joint arthroplasty: quality of return. *Transfusion* 2005; 45: 202-7.
- 42 Dalen T, Engstrom KG. Filterability of autotransfusion blood cells and plasma after total knee arthroplasty. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 19: 181-195
- 43 Muñoz M, García-Vallejo JJ, López-Andrade A, Gómez A, Ruiz MD, Maldonado J. Autotransfusión postoperatoria en cirugía ortopédica. Un análisis de la calidad, seguridad y eficacia de la sangre recuperada de los drenajes postoperatorios. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2001; 48: 131-140.

- 44 Muñoz M, García-Vallejo JJ, López-Andrade A, Gómez A, Ruiz MD, Maldonado J. Autotransfusión postoperatoria en cirugía ortopédica. Un análisis de la calidad, seguridad y eficacia de la sangre recuperada de los drenajes postoperatorios. Rev Esp Anestesiol Reanim 2001; 48: 131-140.
- 45 Muñoz M, Cobos A, Campos A, Ariza D, Muñoz E, Gómez A. Impact of postoperative shed blood transfusion, with or without leukocyte reduction, on acute phase response to surgery for total knee replacement. Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49: 1182-90.
- 46 Ayala Díaz R, Galán Álvarez P, Martínez López J. Revisiones y actualizaciones: Enfermedades de la sangre. Hematopoyesis. Eritropoyesis. Fisiopatología eritroide. Medicine 2001; 50 (08): 2613 – 2620.
- 47 Leal-Noval L, Muñoz M, Páramo JA, García-Erce JA. Spanish consensus statement on alternatives to allogeneic transfusions: the “Seville document”. TATM 2006 Dec;8(4):178-202.
- 48 Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. Transfus Med 1998;8:309-17
- 49 Lentschener C, Benhamou D, Mercier FJ, Boyer-Neumann C, Naveau S, Smadja C, et al. Aprotinin reduces blood loss in patients undergoing elective liver resection. Anesth Analg 1997; 84:875-81.
- 50 Janssens M, Joris J, David JL, Lemaire R, Lamy M. High-dose aprotinin reduces blood loss in patients undergoing total hip replacement surgery. Anesthesiology 1994; 80: 23-9
- 51 Murkin JM, Shannon NA, Bourne RB, Rorabeck CH, Cruikshank M, Wyile G. Aprotinin decreases blood loss in patients undergoing revision or bilateral total hip arthroplasty. Anesth Analg 1995;80:343-8.
- 52 Thorpe CM, Murphy WG, Logan M, Use of aprotinin in knee replacement surgery. Br J Anesth 1994;73:408-10.
- 53 Lentschener C, Cottin P, Bouaziz H, Mercier FJ, Wolf M, Aljabi Y, et al. Reduction of blood loss. And transfusion requirement by aprotinin in posterior lumbar spine fusion. Anesth Analg 1999; 89:590-7.
- 54 Capdevila X, Calvet Y, Biboulet P, Biron C, Rubenovitch J, d'Athis F. Aprotinin reduces blood loss and homologous transfusions in patients undergoing major orthopaedic surgery. Anesthesiology 1998; 88:50-7
- 55 Brison G, Laupacis A, Wells G. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogenic transfusion? A meta-analysis. The International Study of Perioperative Transfusion. Anesth Analg 1998;86:9-15
- 56 Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Guallar E. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. Transfusion 2004;44:632-44.
- 57 Karkouti K, Betties WS, Wijeysundera DN, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. Thorac cardiovasc surg 2005;129:391-400
- 58 REAL DECRETO 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación de los centros y servicios de transfusión.

- 59 Stryker instruments. CBCII ConstaVacTM. Blood Conservation Sistem. Directions for Use
- 60 Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13: 606-608.
- 61 Sáenz de la Calzada C, Sánchez Sánchez V, Velázquez Martín MT, Tello de Meneses R, Gómez Sánchez MA, Delgado Jiménez J, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 194 – 210.
- 62 Cuenca J, García-Erce JA, Martinez F, Pérez-Serrano L, Herrera A, Muñoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogenic blood after knee replacement surgery. Transfusion 2006;46:1112-9
- 63 Steinberg EL, Ben-Galim P, Yaniv Y, Dekel S, Menahem A. Comparative analysis of the benefits of autotransfusion of blood by a shed collector after total knee replacement. Arch Orthop Trauma Surg 2004;124:114-8
- 64 Strümpfer D, Weber EWG, Gielen-Wiffels S, Van Drumpt R, Bulstra S, Slappendel R et al. Clinical efficacy of postoperative autologous transfusion of filtered shed blood in hip and knee arthroplasty. Transfusion. 2004;44:1567-1571
- 65 García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M. Role of intravenous iron in Elective and Non-elective Orthopedic Surgery. Semin Hematol 2006;43(6): S32-S35
- 66 Rosencher N, Poisson D, Albi A, Aperce M, Barré J, Samama CM. Two injection of erythropoietin correct moderate anemia in most patients awaiting orthopedic surgery. Canadian journal of anesthesia 2005;52:160-5
- 67 Couvret C. Recombinant human erythropoietin and management of anemia in orthopaedic surgery. Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine 2006;8:52-57.
- 68 Goldberg MA, McCutchen JW, Jove M, et al. A safety and efficacy comparison study of two dosing regimens of epoetin alfa in patients undergoing major orthopedic surgery. Am J Orthop 1996;25:544-52.
- 69 Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, et al. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. Ann Intern Med 2000;133:845-54.
- 70 Karkouti K, McCluskey SA, Evans L, Mahomed N, Ghannam M, Davey R. Erythropoietin is an effective clinical modality for reducing RBC transfusion in joint surgery. Can J Anaesth. 2005 Apr;52(4):362-8.
- 71 Muñoz M, Llau JV, Leal SR, García-Erce JA, culebras JM. Transfusión sanguínea perioperatoria en el paciente neoplásico (II). Alternativas para la reducción de los riesgos transfusionales. Cir Esp 2002;72(6):337-48
- 72 Deicher R, Hörl WH. Hepcidin: a molecular link between inflammation and anaemia. Nephrol Dial Transplant 2004;19:521-524
- 73 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-B:213-17

- 74 Sutton PM, Cresswell T, Livesey JP, Speed K, Bagga T. Treatment of anaemia after joint replacement. *J Bone Joint Surg (Br)* 2004;86-B:31-3
- 75 García-Erce JA, Cuenca J, Martínez F, Cardona R, Pérez-Serrano L, Muñoz M. Perioperative intravenous iron preserves iron stores and may hasten the recovery from post-operative anaemia after knee replacement surgery. *Transfus Med* 2006;16:335-341
- 76 Cuenca J, García-Erce JA, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A. Patients with pectrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion*. 2004 Oct;44(10):1447-52
- 77 Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Molina J, Muñoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2005 Jun;125(5):342-7.
- 78 García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A, Solano VM, Martínez F. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sang*. 2005 May;88(4):235-43.
- 79 Muñoz M, Naveira E, Seara J, Palmer JH, Cuenca J, García-Erce JA. Role of parenteral iron in transfusion requirements after total hip replacement. A pilot study. *Transfus Med*. 2006 Apr;16(2):137-42
- 80 Dalen T, Bengtsson A, Brorsson B, Engström KG. Inflammatory mediators in autotransfusion drain blood after knee arthroplasty, with and without leucocyte reduction. *Vox sanguinis* 2003;85:31-9
- 81 Muñoz M, Cobos A, Campos A, Ariza D, Muñoz E, Gómez A. Impact of postoperative shed blood transfusion, with or without leucocyte reduction, on acute-phase response to surgery for total knee replacement. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1182-90.
- 82 Franchini M, Regis D, Gandini G, Corillo F, de Gironcoli M, Aprili G. Preoperative autologous blood donation in primary total knee arthroplasty: a single-centre experience on 214 consecutive patients. *Vox sanguinis* 2006;90:191-194.
- 83 Boulton FE, James V. British Committee Standards in Haematology, Transfusion Task Force. Guidelines for policies on alternatives to allogenic blood transfusion. 1. Predeposit autologous blood donation and transfusion. *Transfusion Medicine*. 2007;17:354-65.
- 84 Hatzidakis AM, Mendlick RM, McKillip T, Reddy RL, Garvin KL. Preoperative autologous donation for total joint arthroplasty. An analysis of risk factors for allogenic transfusion. *J Bone Joint Surg Am*. 2000 Jan;82(1):89-100.
- 85 Muñoz M, Bisbe E, García-Erce JA, Polanco C, Badía X. Evaluación económica de la recuperación postoperatoria con OrthoPAT comparada con terapia estándar en la artroplastia de rodilla. *Pharmaeconomics-Spanish Research Articles* 2007;4(2):25-34
- 86 Amin M, Fergusson D, Wilson K et al. The societal cost of allogenic red blood cells and red blood cells transfusion in Canada. *Transfusion*. 2004; 44:1479-1486

87 Glenngard AH, Persson U, Soderman C. Cost associated with blood transfusion in Sweden-the societal cost of autologous, allogeneic and perioperative RBC transfusion. *Transfusion Medicine*, 2005, 15, 295-306

88 Kanavos PG, Yfantopoulos J, Politis C. The Economics of Blood Evidence From Greece. *TATM* 2004; 6: S70

89 Orden de 4 de mayo de 2005, por la que se revisan los precios públicos que regirán la prestación de servicios por los Centros de Transfusión. *Boletín Oficial de la Junta de Andalucía* 96:10-1.

## 9 ANEXOS

### 9.1 ANEXO I: Autorización para la realización del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA):



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN  
CLÍNICA DE ARAGÓN (CEICA)  
Avda. Gómez Laguna, 25 planta 9 oficina 2  
50009 Zaragoza

Dr. Rafael Cardona Malfey  
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología  
Hospital Universitario Miguel Servet

Zaragoza, 28 de octubre de 2004

Ref. Estudio HMS- FEP-2004-01 (PI 04/14)

Estimado Dr. Cardona,

En la reunión del CEIC de Aragón celebrada el día 28 de octubre de 2004, se evaluó la respuesta a las aclaraciones solicitadas relativas al proyecto de investigación titulado “**Estudio de la efectividad de un protocolo para mejorar la práctica transfusional en cirugía ortopédica mayor electiva. Papel del hierro sacarosa intravenoso y epoetina alfa en la prevención y tratamiento de la anemia perioperatoria en la artroplastia total primaria de rodilla**” Código **HMS- FEP-2004-01** que usted presentó como investigador principal para realizarse en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

En dicha reunión se decidió **AUTORIZAR** la realización del estudio.

Adjunto le remito el certificado de aprobación del estudio y la lista de asistentes a la reunión.

Reciba un cordial saludo,

  
María González Hinjos  
Secretaria del CEIC de Aragón





COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN  
CLÍNICA DE ARAGÓN (CEICA)  
Avda. Gómez Laguna, 25 planta 9 oficina 2  
50009 Zaragoza

Dr. Rafel Cardona Malfey  
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología  
Hospital Universitario Miguel Servet

Zaragoza, 28 de octubre de 2004

**Ref. Estudio HMS- FEP-2004-01 (PI 04/14)**

Estimado Dr. Cardona,

En la reunión del CEIC de Aragón celebrada el día 28 de octubre de 2004, se evaluó la respuesta a las aclaraciones solicitadas relativas al proyecto de investigación titulado “**Estudio de la efectividad de un protocolo para mejorar la práctica transfusional en cirugía ortopédica mayor electiva. Papel del hierro sacarosa intravenoso y epoetina alfa en la prevención y tratamiento de la anemia perioperatoria en la artroplastia total primaria de rodilla**” Código **HMS- FEP-2004-01** que usted presentó como investigador principal para realizarse en el **Hospital Universitario Miguel Servet** de Zaragoza.

En dicha reunión se decidió **AUTORIZAR** la realización del estudio.

Adjunto le remito el certificado de aprobación del estudio y la lista de asistentes a la reunión.

Reciba un cordial saludo,

  
María González Hinjos  
Secretaria del CEIC de Aragón





COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN  
CLÍNICA DE ARAGÓN (CEICA)  
Avda. Gómez Laguna, 25 planta 9 oficina 2  
50009 Zaragoza

Dña. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

CERTIFICA

Que el proyecto de investigación titulado **“Estudio de la efectividad de un protocolo para mejorar la práctica transfusional en cirugía ortopédica mayor electiva. Papel del hierro sacarosa intravenoso y epoetina alfa en la prevención y tratamiento de la anemia perioperatoria en la artroplastia total primaria de rodilla”**

Código del estudio: **PI 04/14**

Investigador Principal: **Dr. Rafael Cardona Malfey**

Ha sido evaluado por este Comité y tras la revisión de la documentación aportada, este CEIC resuelve **AUTORIZAR** la realización del mismo, según consta en el acta nº 20/2004, de 28 de octubre de 2004, y en este sentido se informa al Investigador Principal del proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza, a 28 de octubre de 2004.

  
María González Hinjos  
Secretaria del CEICA



## 9.2 ANEXO II: Formulario de Recogida de Datos

Id	<input type="text" value="Pérez"/>	Apellido:	<input type="text"/>		Progr de Autotransfusión <input checked="" type="checkbox"/>		
Nº de H	<input type="text" value="0"/>	Nombre	<input type="text"/>	Sexo <input type="checkbox"/> 0	Edad <input type="text" value="0"/>	Recuperador hemático <input checked="" type="checkbox"/>	
HTA	<input checked="" type="checkbox"/>	Fecha de ingreso	<input type="text"/>	Hto preQx <input type="text" value="0"/>	IQ <input type="text"/>	Hto 7 dí <input type="text" value="0"/>	
DM	<input checked="" type="checkbox"/>	Fecha de IQ	<input type="text"/>	HB preQx <input type="text" value="0"/>	Anestes <input type="text"/>	HB 7 dí <input type="text" value="0"/>	
Pat Carc	<input checked="" type="checkbox"/>	Fecha de Alta	<input type="text"/>	RDW preQx <input type="text" value="0"/>	Hto 24 h <input type="text" value="0"/>	RDW 7 <input type="text" value="0"/>	
Pat Res	<input checked="" type="checkbox"/>	Estancia	<input type="text"/>	% Ret preQx <input type="text" value="0"/>	Hb 24 h <input type="text" value="0"/>	Ret % 7 <input type="text" value="0"/>	
Pat Nefr	<input checked="" type="checkbox"/>			Ret preQx <input type="text" value="0"/>	RDW 2 <sup>a</sup> <input type="text" value="0"/>	Ret 7 día <input type="text" value="0"/>	
Pat Dige	<input checked="" type="checkbox"/>				Hto 48 h <input type="text" value="0"/>	Siderem <input type="text" value="0"/>	
Pat Reu	<input checked="" type="checkbox"/>				Hb 48 h <input type="text" value="0"/>	Ferritina <input type="text" value="0"/>	
Pluripatc	<input checked="" type="checkbox"/>				RDW 48 <input type="text" value="0"/>	Transfer <input type="text" value="0"/>	
Polimedi	<input checked="" type="checkbox"/>					IST % 7 <input type="text" value="0"/>	
Antiagre	<input checked="" type="checkbox"/>					Transfus <input checked="" type="checkbox"/>	
Anticoag	<input checked="" type="checkbox"/>					RST 7 c <input type="text" value="0"/>	
Grado ASA	<input type="text" value="0"/>					Sgralog <input type="text" value="0"/>	
Observa	<input type="text"/>					PCR 7 c <input type="text" value="0"/>	
						Sgr autc <input type="text" value="0"/>	Infección herida Q <input checked="" type="checkbox"/>
						HB pret <input type="text" value="0"/>	TVP <input checked="" type="checkbox"/>
						Hb post <input type="text" value="0"/>	Infección articular <input checked="" type="checkbox"/>
						U solicitadas <input type="text" value="0"/>	TEP <input checked="" type="checkbox"/>
						U Sgralog <input type="text" value="0"/>	Infección respirato <input checked="" type="checkbox"/>
						U Sgr autó: <input type="text"/>	ITU <input checked="" type="checkbox"/>
							Muerte postQx <input checked="" type="checkbox"/>

### 9.3 ANEXO III Fichas técnicas de los medicamentos evaluados

**VENOFER® (Hierro sacarosa) FICHA TÉCNICA (Resumen de las características del producto)**

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Venofer® 20 mg/ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión.

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 5 ml contiene 20 mg/ml de hierro (III), como hierro sacarosa[complejo de sacarosa e hidróxido de hierro (III)], correspondiente a 100 mg de hierro (III) por ampolla.

En cuanto a los excipientes, véase 6.1. Lista de excipientes.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o concentrado para solución para perfusión.

Venofer® es una solución acuosa translúcida de color marrón oscura.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Venofer® está indicado para el tratamiento del déficit de hierro en las siguientes indicaciones:

- Intolerancia demostrada a las preparaciones de hierro por vía oral.
- En los casos en que exista necesidad clínica de suministro rápido de hierro a los depósitos de hierro.
- En enfermedad inflamatoria intestinal activa, cuando los preparados de hierro por vía oral sean neficaces o mal tolerados.
- Falta demostrada de cumplimiento de la terapia oral de hierro por parte del paciente.

El diagnóstico del déficit de hierro debe establecerse en base a pruebas de laboratorio adecuadas (ej.: ferritina sérica, hierro plasmático, saturación de transferrina y células rojas hipocrómicas).

##### 4.2. Posología y forma de administración

Adultos y Ancianos: La dosis total acumulada de Venofer®, equivalente al déficit total de hierro (mg), queda determinada por la concentración de hemoglobina y por el peso del paciente. Para cada paciente debe calcularse la dosis y la pauta de dosificación de Venofer® basándose en el cálculo de su déficit total de hierro.

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

Hasta 35 kg de peso corporal:

Hb objetivo = 130 g/l respecto a depósito hierro = 15 mg/kg peso corporal

Por encima de 35 kg de peso corporal:

Hb objetivo = 150 g/l respecto a depósito hierro = 500 mg

\* Factor = 0,0034 x 0,07 x 1000 (Contenido de hierro de la hemoglobina  $\cong$  0,34%

/Volumen de sangre  $\cong$  7% del peso corporal / Factor 1000 = conversión de g a mg)

La determinación de la cantidad total de Venofer® requerida se establecerá mediante el cálculo anterior o de acuerdo con la siguiente tabla (basada en una Hb objetivo de 130 g/l para un peso corporal  $\leq$  35 kg y 150 g/l para un peso corporal  $>$  35 kg):

<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Número total de ampollas de Venofer® a administrar:</b>			
	<b>Hb 60 g/l</b>	<b>Hb 75 g/l</b>	<b>Hb 90 g/l</b>	<b>Hb 105 g/l</b>
30	9.5	8.5	7.5	6.5
35	12.5	11.5	10	9
40	13.5	12	11	9.5
45	15	13	11.5	10
50	16	14	12	10.5
55	17	15	13	11
60	18	16	13.5	11.5
65	19	16.5	14.5	12
70	20	17.5	15	12.5
75	21	18.5	16	13
80	22.5	19.95	16.5	13.5
85	23.5	20.5	17	14
90	24.5	21.5	18	14.5

Para convertir Hb (mM) a Hb (g/l) multiplicar la primera por 16,1145

Dosis: La dosis total de Venofer® debe administrarse en dosis única de 100 mg de hierro (una ampolla de Venofer®) como máximo tres veces por semana. Sin embargo, cuando las circunstancias clínicas exijan un suministro rápido de hierro a los depósitos del organismo, podrá aumentarse la pauta de dosificación a 200mg de hierro como máximo tres veces por semana.

Niños: El uso de Venofer® en niños no ha sido adecuadamente estudiado, y, por tanto, no se recomienda el uso de Venofer® en niños.

Administración: Venofer® se administrará únicamente por vía intravenosa, bien mediante inyección intravenosa lenta o bien mediante perfusión intravenosa por goteo. Sin embargo, la vía de administración preferida es la perfusión intravenosa por goteo, ya que de este modo puede reducirse el riesgo de que se produzcan episodios de hipotensión y extravasación venosa. Antes de administrar la primera dosis a un nuevo paciente, deberá administrarse una dosis de prueba de Venofer®.

Al administrar Venofer® deberá disponerse de un equipo para reanimación cardiopulmonar, ya que pueden producirse reacciones alérgicas o anafilactoides y episodios de hipotensión.

Venofer® es una solución fuertemente alcalina y, por lo tanto, no debe administrarse jamás por vía subcutánea o intramuscular. También debe evitarse la extravasación venosa, ya que la extravasación de Venofer® en el punto de la inyección puede producir dolor, inflamación, necrosis tisular, absceso estéril y decoloración parda de la piel.

Perfusión intravenosa por goteo: Venofer® deberá diluirse únicamente en una solución de cloruro sódico al 0,9% (solución salina normal). Deberá diluirse una ampolla de 5 ml (100 mg de hierro) de Venofer® en max. 100 ml de solución salina al 0,9%. Por motivos de estabilidad no se permiten diluciones de concentraciones más bajas de Venofer. Los primeros 25 mg de hierro (es decir, 25 ml de la solución) deberán infundirse como dosis de prueba, durante un período de 15 minutos. De no producirse ninguna reacción adversa durante dicho período, deberá administrarse el resto de la perfusión a un ritmo no superior a 50 ml en 15 minutos.

Inyección intravenosa: La administración de Venofer® mediante inyección intravenosa lenta podrá llevarse a cabo a un ritmo de 1 ml de solución no diluida por minuto (es decir, 5 minutos por ampolla), sin exceder 2 ampollas de Venofer® (200 mg hierro) por inyección. Antes de administrar una inyección intravenosa lenta, deberá inyectarse con lentitud y durante un período de 1 a 2 minutos una dosis de prueba de 1ml (20 mg de hierro). De no producirse ningún acontecimiento adverso durante los 15 minutos siguientes a la administración de la dosis de prueba, podrá seguir administrándose el resto de la inyección.

Después de una inyección intravenosa, deberá extenderse y elevarse el brazo del paciente y aplicar presión en el punto de la inyección durante un mínimo de 5 minutos, para reducir el riesgo de que se produzca una extravasación.

Inyección en un dializador: Venofer® puede administrarse durante la mitad de una sesión de hemodiálisis, directamente en la línea venosa del dializador, siguiendo los procedimientos indicados para su administración intravenosa.

#### 4.3. Contraindicaciones

La administración de Venofer® se halla contraindicada en los siguientes casos:

- anemias no atribuibles a déficit de hierro,
- sobrecarga o alteraciones en la utilización de hierro,
- historia de hipersensibilidad a las preparaciones parenterales de hierro,
- pacientes con historia de asma, eczema o alergia atópica, al ser más susceptibles de experimentar reacciones alérgicas,
- historia de cirrosis o hepatitis o elevación de las trasaminasas séricas tres veces por encima de los valores normales,
- infección aguda o crónica, porque la administración de hierro endovenoso puede exacerbar una infección bacteriana o vírica.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los preparados de hierro administrados por vía parenteral pueden producir reacciones alérgicas o anafilactoides graves, que pueden ser potencialmente fatales. Por tanto, deberá disponerse de un equipo de reanimación cardiopulmonar.

En el caso de producirse alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, deberá detenerse la administración de Venofer®, administrarse inmediatamente adrenalina por vía intramuscular e iniciar otras medidas de apoyo, en línea con los procedimientos establecidos en el hospital para la reanimación cardiopulmonar.

El manejo de reacciones alérgicas leves consistirá en la detención de la administración de Venofer® y la administración de antihistamínicos.

Es posible que se produzcan episodios de hipotensión, si se administra la inyección con demasiada rapidez. Los pacientes que posean una baja capacidad de combinación de hierro y/o déficit de ácido fólico están especialmente en riesgo de presentar reacciones alérgicas o anafilactoides.

En casos de extravasación venosa inadvertida y si la aguja sigue insertada, enjuagar con una pequeña cantidad de solución de cloruro sódico al 0,9%.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Al igual que con otros preparados parenterales de hierro, no debería administrarse Venofer® conjuntamente con preparados de hierro oral, puesto que se reduce su absorción oral. Debido a ello, únicamente debería iniciarse la terapia de hierro por vía oral como mínimo cinco días después de la última inyección de Venofer®.

#### **4.6. Embarazo y Lactancia**

Todavía no se han completado los estudios de toxicidad en la reproducción en animales con Venofer®. El hierro dextrano ha demostrado ser teratogénico y embriotóxico en animales gestantes no anémicos. Por lo tanto, el uso de Venofer® está contraindicado durante el embarazo.

Es poco probable que el hierro sacarosa no metabolizado pase a la leche materna. Por lo tanto, Venofer® no debería constituir ningún riesgo para el lactante.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria**

Es improbable que Venofer® influya sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Muy raramente pueden producirse reacciones anafilactoides. Éstas pueden ser potencialmente fatales.

Ocasionalmente, se han comunicado las siguientes reacciones adversas, con una frecuencia  $\geq$  al uno por ciento: sabor metálico, dolores de cabeza, náusea, vómitos e hipotensión. Con menor frecuencia, parestesias, trastornos abdominales, dolor muscular, fiebre, urticaria, rubor, edema de las extremidades, disnea, reacciones anafilactoides (pseudoalérgicas). En la región del punto de inyección, flebitis y espasmo venoso.

#### 4.9. Sobredosificación

La sobredosificación puede producir sobrecarga aguda de hierro, que puede manifestarse en forma de hemosiderosis. La sobredosis debería tratarse con medidas de apoyo y, cuando así se requiera, con un quelante del hierro.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Se llevó a cabo la evaluación de la ferrocinética de Venofer® marcado con  $^{59}\text{Fe}$  y  $^{52}\text{Fe}$  en 5 pacientes con anemia y con insuficiencia renal crónica. El aclaramiento plasmático del  $^{52}\text{Fe}$  estuvo en un rango de 60 a 100 minutos. El  $^{52}\text{Fe}$  se distribuyó por el hígado, bazo y medula ósea. A las dos semanas de su administración, la utilización eritrocitaria máxima del  $^{59}\text{Fe}$  fue del 62% al 97%.

#### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la inyección intravenosa en voluntarios sanos de una dosis única de Venofer® que contenía 100 mg de Fe(III), los niveles máximos de hierro (media 538  $\mu\text{mol/l}$ ) se obtuvieron 10 minutos después de la inyección. El volumen de distribución del compartimento central correspondió con el volumen plasmático (3 litros, aproximadamente).

El hierro inyectado se eliminó rápidamente del plasma, siendo la semivida biológica terminal aproximadamente de 6 horas. El volumen de distribución en el estado estacionario fue de unos 8 litros, lo cual indica una baja distribución del hierro en los fluidos corporales. Dada la menor estabilidad del hierro sacarosa, respecto a la transferrina, se observó un intercambio competitivo de hierro hacia la transferrina, resultando un transporte de hierro de unos 31mg Fe(III)/24 horas.

La eliminación renal del hierro -que se produce durante las primeras 4 horas después de la inyección-corresponde a menos del 5% del aclaramiento corporal total. Después de 24 horas, los niveles de hierro en el plasma se vieron reducidos al nivel del hierro predosis, habiéndose excretado, aproximadamente, el 75% de la dosis de sacarosa.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos preclínicos adicionales a la información descrita en los anteriores apartados de la ficha técnica de relevancia para el prescriptor.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de Excipientes

Agua para inyección e hidróxido sódico.

### 6.2. Incompatibilidades

Venofer® deberá mezclarse únicamente con una solución de cloruro sódico al 0,9%. No deberían utilizarse otras soluciones de dilución intravenosa y otros agentes terapéuticos debido a la posibilidad de precipitación y/o interacción. Se desconoce la compatibilidad del producto con recipientes que no sean vidrio, polietileno o cloruro de polivinilo.

### 6.3. Período de validez

Período de validez de la especialidad: 3 años.

Período de validez tras la primera apertura del envase: Desde el punto de vista microbiológico, el producto debería utilizarse inmediatamente.

Período de validez tras diluir el producto en una solución de cloruro sódico al 0,9%: La estabilidad química y física de la solución una vez diluida es de 12 horas a temperatura ambiente. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debería utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el período de validez y las condiciones de almacenamiento de la solución hasta su uso son responsabilidad del usuario, no debiendo superar las 3 horas a temperatura ambiente a menos que la dilución se halla realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener en el embalaje original. Conservar a temperatura inferior a 25°C.

No congelar.

**6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

Ampolla de vidrio Tipo I de 5 ml.

Envase de 5 ampollas.

**6.6. Instrucciones de uso y manipulación**

Antes de su uso, debería realizarse la inspección visual de las ampollas, por si hubiera sedimentos o se hubiera producido algún daño. Solamente deberían utilizarse aquellas ampollas que carezcan de sedimentos y contengan una solución homogénea.

Véase también 6.3. Período de validez.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Vifor France SA

15, rue de l'Hôtel-de-Ville

92522 Neuilly-sur-Seine Cedex

Francia

**8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

**10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO**

**Epoetina alfa. EPREX® RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**1.1 Denominación de la especialidad**

EPREX 500UI/0,25ml, solución inyectable en jeringas precargadas  
EPREX 1000UI/0,5ml, solución inyectable en jeringas precargadas  
EPREX 2000UI/0,5ml, solución inyectable en jeringas precargadas  
EPREX 3000UI/0,3ml, solución inyectable en jeringas precargadas  
EPREX 4000UI/0,4ml, solución inyectable en jeringas precargadas  
EPREX 5000UI/0,5ml, solución inyectable en jeringas precargadas  
EPREX 6000UI/0,6ml, solución inyectable en jeringas precargadas  
EPREX 7000UI/0,7ml, solución inyectable en jeringas precargadas  
EPREX 8000UI/0,8ml, solución inyectable en jeringas precargadas  
EPREX 9000UI/0,9ml, solución inyectable en jeringas precargadas  
EPREX 10000UI/1,0ml, solución inyectable en jeringas precargadas  
EPREX 1000UI/0,5ml, solución inyectable en viales  
EPREX 2000UI/1,0ml, solución inyectable en viales  
EPREX 4000UI/1,0ml, solución inyectable en viales  
EPREX 10000UI/1,0ml, solución inyectable en viales

**1.2 Denominación Común Internacional: Epoetina alfa**

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada jeringa precargada de EPREX 500UI/0,25ml contiene 4,2 microgramos de Epoetina alfa

Cada jeringa precargada de EPREX 1000UI/0,5ml contiene 8,4 microgramos de Epoetina alfa

Cada jeringa precargada de EPREX 2000UI/0,5ml contiene 16,8 microgramos de Epoetina alfa

Cada jeringa precargada de EPREX 3000UI/0,3ml contiene 25,2 microgramos de Epoetina alfa

Cada jeringa precargada de EPREX 4000UI/0,4ml contiene 33,6 microgramos de Epoetina alfa

Cada jeringa precargada de EPREX 5000UI/0,5ml contiene 42 microgramos de Epoetina alfa

Cada jeringa precargada de EPREX 6000UI/0,6ml contiene 50,4 microgramos de Epoetina alfa

Cada jeringa precargada de EPREX 7000UI/0,7ml contiene 58,8 microgramos de Epoetina alfa

Cada jeringa precargada de EPREX 8000UI/0,8ml contiene 67,2 microgramos de Epoetina alfa

Cada jeringa precargada de EPREX 9000UI/0,9ml contiene 75,6 microgramos de Epoetina alfa

Cada jeringa precargada de EPREX 10000UI/1,0ml contiene 84,0 microgramos de Epoetina alfa

Cada vial de EPREX 1000UI/0,5ml contiene 8,4 microgramos de Epoetina alfa

Cada vial de EPREX 2000UI/1,0ml contiene 16,8 microgramos de Epoetina alfa

Cada vial de EPREX 4000UI/1,0ml contiene 33,6 microgramos de Epoetina alfa

Cada vial de EPREX 10000UI/1,0ml contiene 84 microgramos de Epoetina alfa

Para excipientes, ver apartado 6.1

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la anemia asociada con insuficiencia renal crónica en pacientes adultos y pediátricos en hemodiálisis y en pacientes adultos en diálisis peritoneal.
- Tratamiento de la anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos en pacientes adultos con insuficiencia renal que todavía no están sometidos a diálisis.

- Tratamiento de la anemia y reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general (ej.: estado cardiovascular, anemia previa al inicio de la quimioterápia) indique riesgo de transfusión.
- EPREX se puede utilizar para aumentar la producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de predonación. Su uso en esta indicación debe ser sopesado frente al riesgo conocido de sucesos tromboembólicos. El tratamiento sólo se deberá administrar a pacientes con anemia moderada (Hgb 10-13 g/dl, [6,21-8,07 mmol/l], sin deficiencia de hierro) si no se dispone de técnicas para la preservación de la sangre o son insuficientes en caso de cirugía mayor electiva programada que requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades para las mujeres o 5 o más unidades para los varones).
- EPREX se puede utilizar para disminuir la exposición a las transfusiones de sangre alogénica en pacientes adultos sin deficiencia de hierro antes de una cirugía mayor ortopédica electiva, en los que se considere que existe un riesgo elevado de complicaciones transfusionales. Su uso deberá estar limitado a los pacientes con anemia moderada (p.ej.: Hgb 10-13 g/dl) para quienes no esté disponible un programa de predonación de sangre autóloga y en los que se espera una pérdida de sangre moderada (900 a 1800 ml).

Se deberán utilizar siempre unas buenas prácticas de control sanguíneo en el ámbito perquirúrgico.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Forma de Administración

Como con cualquier otro producto inyectable, se comprobará que no existen partículas en la solución o cambios de color.

a) inyección intravenosa: durante un período mínimo de uno a cinco minutos, dependiendo de la dosis total. En pacientes hemodializados, la inyección debe ser administrada después de la sesión a través de la fistula, seguida de 10 ml de solución salina isotónica para limpiar el entubado y asegurar una inyección satisfactoria del producto dentro de la circulación.

Es preferible utilizar una inyección más lenta en pacientes que presentan síntomas gripales como reacción al tratamiento.

No administrar en infusión intravenosa, o mezclada con otros medicamentos.

b) inyección subcutánea: por lo general no deberá excederse de un volumen máximo de 1 ml en un lugar de inyección. En caso de volúmenes superiores, se elegirá más de un lugar para administrar la inyección.

Las inyecciones se administran en las extremidades o en la pared abdominal anterior.

#### Pacientes con insuficiencia renal crónica:

En pacientes con insuficiencia renal crónica el producto deberá ser administrado por vía intravenosa siempre que sea posible (ver sección 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas).

Se pretende que la concentración de hemoglobina esté entre 10 y 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l), excepto en pacientes pediátricos cuya concentración de hemoglobina debería estar entre 9,5 y 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

En pacientes con insuficiencia renal crónica que presenten cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva clínicamente evidentes, la concentración de mantenimiento de hemoglobina no deberá exceder el límite superior de la concentración pretendida de hemoglobina.

Los niveles de hierro deberán ser evaluados antes y durante el tratamiento y se administrará un suplemento de hierro en caso necesario. Además, otras causas de anemia, tales como la deficiencia de vitamina B12 o folatos, deberán ser excluidas antes de instaurar la terapia con epoetina alfa. La falta de respuesta a la terapia con epoetina alfa deberá motivar la investigación de los factores causales. Estos incluyen: deficiencias de hierro, folatos, o Vitamina B12; intoxicación por aluminio; infecciones recurrentes, episodios inflamatorios o traumáticos; hemorragias internas; hemólisis, y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen.

#### Pacientes adultos en hemodiálisis

En pacientes en hemodiálisis el producto deberá ser administrado por vía intravenosa (ver sección 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas).

El tratamiento se divide en dos etapas:

- Fase de corrección

50 UI/kg 3 veces por semana por vía intravenosa.

Cuando se requiera un ajuste de la dosis, éste se deberá realizar como mínimo en etapas de cuatro semanas. En cada etapa, el aumento o reducción de la dosis deberá ser de 25 UI/kg 3 veces por semana.

– Fase de mantenimiento:

La dosis semanal total recomendada está entre 75 y 300 UI/kg.

Los datos clínicos disponibles sugieren que los pacientes con hemoglobina inicial muy baja (<6 g/dl ó <3,75 mmol/l) podrían necesitar dosis de mantenimiento más altas que aquellos cuya anemia inicial es menos severa (>8 g/dl ó >5 mmol/l).

Pacientes pediátricos en hemodiálisis:

El tratamiento se divide en dos etapas:

– Fase de corrección:

50 UI/kg 3 veces por semana por vía intravenosa. Cuando se requiera un ajuste de la dosis, éste se deberá realizar en etapas de 25 UI/kg 3 veces por semana a intervalos de al menos 4 semanas hasta alcanzar el objetivo deseado.

– Fase de mantenimiento:

Generalmente, los niños con menos de 30 kg necesitan dosis de mantenimiento superiores que los niños que pesan más de 30 kg y que los adultos. Por ejemplo, las dosis de mantenimiento observadas en ensayos clínicos después de 6 meses de tratamiento fueron las siguientes: Dosis (UI/kg administradas 3 veces por semana)

Dosis (UI/kg administradas 3 veces por semana)		
Peso (kg)	Media	Dosis de mantenimiento usual
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Los datos clínicos disponibles sugieren que los pacientes cuya hemoglobina inicial es muy baja (< 6,8 g/dl ó <4,25 mmol/l) podrían necesitar dosis de mantenimiento más altas que aquellos que presentan una hemoglobina inicial más elevada (>6,8 g/dl ó >4,25 mmol/l).

Pacientes adultos con insuficiencia renal que todavía no están sometidos a diálisis:

En pacientes con insuficiencia renal que no hayan sido sometidos todavía a diálisis, el producto deberá ser administrado por vía intravenosa siempre que sea posible (ver sección 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). Si el acceso a la vía IV no es posible en un paciente con insuficiencia renal no sometido todavía a diálisis, se deberá evaluar en cada paciente el beneficio/ riesgo de la administración SC.

El tratamiento se divide en dos etapas:

- Fase de corrección:

Dosis iniciales de 50 UI/kg 3 veces por semana, seguidas si fuera necesario de un aumento de la dosis a razón de 25 UI/kg (3 veces por semana) hasta alcanzar el objetivo deseado (esto se deberá realizar en etapas de al menos 4 semanas).

- Fase de mantenimiento:

Ajustar la dosis con el fin de mantener los valores de hemoglobina al nivel deseado: Hgb entre 10 y 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l) (dosis de mantenimiento entre 17 y 33 UI/kg 3 veces por semana). La dosis máxima no deberá exceder de 200 UI/kg 3 veces por semana.

Pacientes adultos en diálisis peritoneal:

En pacientes en diálisis peritoneal, el producto deberá ser administrado por vía intravenosa siempre que sea posible (ver sección 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). Si el acceso a la vía IV no es posible en pacientes en diálisis peritoneal, se deberá evaluar en cada paciente el beneficio/ riesgo de la administración SC.

El tratamiento se divide en dos etapas:

- Fase de corrección:

Dosis inicial de 50 UI/kg 2 veces por semana.

- Fase de mantenimiento:

Ajustar la dosis con el fin de mantener los valores de hemoglobina al nivel deseado: (Hgb entre 10 y 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l) (dosis de mantenimiento entre 25 y 50 UI/kg 2 veces por semana, dividida en 2 inyecciones iguales).

Pacientes adultos con cáncer que reciben quimioterapia:

Se deberá utilizar la vía subcutánea.

La terapia con epoetina alfa deberá administrarse a pacientes con anemia (p.ej.: Hgb  $\leq 10,5$  g/dl [6,5 mmol/l]).

La concentración de hemoglobina objetivo es, aproximadamente, de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

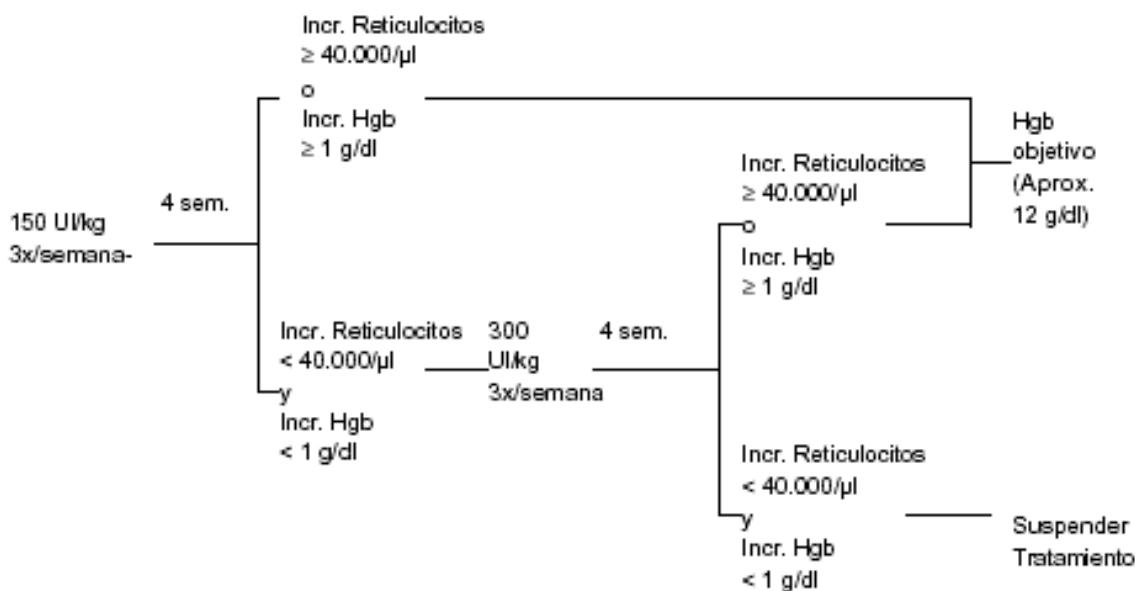
La dosis inicial es de 150 UI/kg administrada por vía subcutánea 3 veces por semana. Si después de 4 semanas de tratamiento, la hemoglobina ha aumentado por lo menos 1 g/dl (0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos ha aumentado  $\geq 40.000$  células/ $\mu$ l por encima de los valores iniciales, la dosis deberá permanecer en 150 UI/kg. Si el aumento

de la hemoglobina es  $< 1 \text{ g/dl}$  ( $<0,62 \text{ mmol/l}$ ) y el recuento de reticulocitos ha aumentado  $< 40.000 \text{ células}/\mu\text{l}$  por encima de los valores iniciales, incrementar la dosis a 300 UI/kg. Si después de 4 semanas de tratamiento con la dosis de 300 UI/kg, la hemoglobina ha aumentado  $\geq 1 \text{ g/dl}$  ( $\geq 0,62 \text{ mmol/l}$ ) o el recuento de reticulocitos se ha incrementado  $\geq 40.000 \text{ células}/\mu\text{l}$ , la dosis deberá permanecer en 300 UI/kg. Sin embargo, si la hemoglobina ha aumentado  $< 1 \text{ g/dl}$  ( $< 0,62 \text{ mmol/l}$ ) y el recuento de reticulocitos se ha incrementado  $< 40.000 \text{ células}/\mu\text{l}$  por encima de los valores iniciales, la respuesta es poco probable y se debería interrumpir el tratamiento. El régimen de dosificación recomendado se describe en el siguiente diagrama:

#### Ajuste de Dosis:

Se deberá evitar un incremento de la tasa de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes o que los niveles de hemoglobina sean  $> 14 \text{ g/dl}$  ( $> 8,7 \text{ mmol/l}$ ). Si la hemoglobina aumenta por encima de 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes, reducir la dosis de epoetina alfa en un 25 - 50% dependiendo del aumento de la tasa de hemoglobina. Si la hemoglobina excede de 14 g/dl (8,7 mmol/l), interrumpir el tratamiento hasta que sea inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) y después volver a administrar epoetina alfa con una dosis un 25% más baja que la dosis previa. La terapia con epoetina alfa se deberá continuar hasta un mes después del final de la quimioterapia. Pacientes adultos quirúrgicos incluidos en un programa de predonación autóloga: Se deberá utilizar la vía de administración intravenosa. Cuando llegue el momento de la donación de sangre, epoetina alfa se deberá administrar una vez finalizado el procedimiento de la donación de sangre.

Los pacientes con anemia leve (hematócrito de 33-39%) que necesiten un predepósito  $\geq 4$  unidades de sangre deberán ser tratados con epoetina alfa a la dosis de 600 UI/kg 2 veces por semana durante las 3 semanas anteriores a la cirugía. Utilizando este régimen, fue posible extraer  $\geq 4$  unidades de sangre en el 81% de los pacientes tratados con epoetina alfa en comparación con el 37% de los pacientes que recibieron placebo.



La terapia con epoetina alfa disminuyó el riesgo de exposición a sangre homóloga en un 50% en comparación con los pacientes que no recibieron epoetina alfa.

Todos los pacientes que estén siendo tratados con epoetina alfa deberán recibir un suplemento adecuado de hierro (p.ej.: 200 mg diarios de hierro elemental por vía oral) durante el curso del tratamiento con epoetina alfa. El suplemento de hierro deberá iniciarse lo antes posible, incluso varias semanas antes de que comience la predonación de sangre autóloga, con el fin de conseguir unas reservas elevadas de hierro antes de comenzar la terapia con epoetina alfa.

Pacientes adultos programados para cirugía ortopédica electiva

Se deberá utilizar la vía de administración subcutánea.

El régimen de dosificación recomendado es de 600 UI/kg de epoetina alfa, administrado semanalmente durante tres semanas (días -21, -14 y -7) antes de la intervención quirúrgica y el día de la cirugía. Si por necesidades médicas, el tiempo previsto antes de la cirugía se reduce a menos de tres semanas, se administrarán 300 UI/kg de epoetina alfa diariamente durante 10 días consecutivos antes de la cirugía, el día de la cirugía y los cuatro días inmediatamente posteriores. Si al realizar evaluaciones hematológicas durante el período preoperatorio, el nivel de hemoglobina alcanza 15 g/dl, o superior, se interrumpirá la administración de epoetina alfa y no se administrarán las dosis posteriores.

Se recomienda cautela para asegurarse de que los pacientes no presentan deficiencia de hierro al comienzo del tratamiento.

Todos los pacientes en tratamiento con epoetina alfa deberán recibir un suplemento adecuado de hierro (p.ej.: 200 mg diarios de hierro elemental por vía oral) durante el curso de tratamiento con epoetina alfa. Si es posible, se administrará el suplemento de hierro antes de iniciar la terapia con epoetina alfa, para alcanzar unas reservas de hierro adecuadas.

#### 4.3 Contraindicaciones

Los pacientes que desarrollen Aplasia Pura de Células Rojas (APCR) siguiendo un tratamiento con cualquier eritropoyetina, no deberán recibir EPREX o cualquier otra eritropoyetina (ver sección 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas).

Hipertensión no controlada.

Todas las contraindicaciones asociadas con los programas de predonación de sangre autóloga deberán ser respetadas en los pacientes que reciben epoetina alfa.

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este producto.

El uso de epoetina alfa en pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva y que no estén participando en un programa de predonación de sangre autóloga está contraindicado en pacientes con coronariopatías, arteriopatías periféricas, enfermedades de las arterias carótidas o cerebrovasculares de carácter grave, incluidos los pacientes que hayan sufrido recientemente infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Pacientes que por algún motivo no puedan recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la tasa de incremento de hemoglobina debería ser aproximadamente de 1 g/dl (0,62 mmol/l) al mes, sin sobrepasar de 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes con el fin de minimizar los riesgos de un aumento de la tensión arterial.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la aplasia pura de células rojas (eritroblastopenia) se ha comunicado raramente tras tratamientos de meses a años con Eprex u otras eritropoyetinas. Como los casos de APCR están fundamentalmente asociados con la vía de administración subcutánea, EPREX

debe de administrarse a los pacientes con insuficiencia renal crónica siempre que sea posible por vía intravenosa. En la mayoría de estos pacientes se han detectado anticuerpos frente a las eritropoyetinas.

En pacientes en los que se desarrolle una repentina falta de eficacia terapéutica deben investigarse las causas habituales de falta de respuesta (por ej.: déficit de hierro, folato o vitamina B12, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, perdida de sangre y hemólisis). Si no se identific a ninguna causa, deberá considerarse la realización de un examen de médula ósea. Si se diagnostica APCR, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con EPREX y deberá considerarse la determinación de anticuerpos frente a eritropoyetina. Los pacientes no deberán cambiar a otro producto, ya que los anticuerpos anti-eritropoyetina pueden causar una reacción cruzada con otras eritropoyetas. Se deberán excluir otras causas de aplasia pura de células rojas e instaurar el tratamiento apropiado (ver sección 4.2 y 4.3).

En todos los pacientes tratados con epoetina alfa, la tensión arterial deberá ser minuciosamente monitorizada y controlada según sea necesario. Epoetina alfa deberá utilizarse con precaución en los casos de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada o mal controlada. Puede ser necesario añadir o aumentar tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la tensión arterial, se deberá interrumpir el tratamiento con epoetina alfa.

En pacientes con insuficiencia renal crónica y cáncer que estén recibiendo epoetina alfa, se deberán determinar regularmente los niveles de hemoglobina hasta alcanzar un nivel estable, y después periódicamente.

Epoetina alfa debe utilizarse también con precaución en los casos de epilepsia y de insuficiencia hepática crónica.

En casos aislados se ha observado hiperkaliemia. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la corrección de la anemia podría dar lugar a un aumento del apetito, y de la ingesta de potasio y proteínas. Puede que se requiera un ajuste periódico de las sesiones de diálisis para mantener los niveles de urea, creatinina y potasio en el rango deseado. En pacientes con insuficiencia renal crónica se requiere un control de los electrolitos séricos. Si se observa un nivel de potasio sérico elevado (o un aumento del mismo), debe considerarse la suspensión de epoetina alfa hasta que la hiperkaliemia se haya corregido.

Durante el tratamiento con epoetina alfa puede producirse un aumento moderado dosis-dependiente en el recuento plaquetario dentro del rango normal. Este aumento remitirá durante el curso del tratamiento continuado. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras 8 semanas de tratamiento.

Durante la terapia con epoetina alfa se requiere frecuentemente un aumento de la dosis de heparina durante la hemodiálisis como consecuencia del aumento del volumen de la masa celular. Si la heparinización no es óptima cabe la posibilidad de que se produzca una obstrucción en el sistema de diálisis.

En base a la información disponible hasta la fecha, la corrección de la anemia con epoetina alfa en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica, no sometidos todavía a diálisis, no acelera la tasa de progresión de la insuficiencia renal.

Se deben de tener en cuenta y tratarse antes de iniciar el tratamiento con epoetina alfa otras causas de anemia (deficiencia de hierro, hemólisis, perdida de sangre, deficiencias de vitamina B12 o folato). En la mayoría de los casos, las valores de ferritina en suero descienden simultáneamente con el aumento del volumen de la masa celular. Con el fin de asegurar la respuesta óptima a epoetina alfa se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados:

- En pacientes con insuficiencia renal crónica cuyos niveles de ferritina estén por debajo de 100 ng/ml, se recomienda un suplemento de hierro oral de por ejemplo 200-300 mg/día (100-200 mg/día para pacientes pediátricos).
- En pacientes con cáncer cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20% se recomienda una sustitución de hierro oral de 200-300 mg/día.

También, deberían considerarse todos estos factores adicionales de anemia cuando se decide duplicar la dosis de epoetina alfa en los pacientes oncológicos.

Cuando se valora en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, si el tratamiento con epoetina alfa es apropiado, se debe de tener en cuenta una posible demora de 2-3 semanas entre la administración de eritropoyetina y la aparición de los hematies inducidos por la misma (pacientes con riesgo de ser transfundidos).

Para minimizar el riesgo potencial de efectos trombóticos en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y cuyo incremento medio de hemoglobina excede de 2 g/dl por mes o el nivel de hemoglobina excede de 14 g/dl, se debería seguir minuciosamente la adaptación de la dosis detallada en la sección 4.2 (ver sección 4.2: Ajuste de dosis).

Se deberán respetar todas las advertencias y precauciones especiales asociadas con los programas de predonación autóloga, especialmente las relacionadas con la sustitución rutinaria del volumen. En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva se deberá determinar y tratar, si es posible, la causa de la anemia antes de instaurar tratamiento con epoetina alfa.

Los sucesos trombóticos pueden constituir un riesgo en esta población por lo que deberá sopesarse cuidadosamente esta posibilidad frente al beneficio derivado del tratamiento en este grupo de pacientes.

Los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva deberán recibir un tratamiento profiláctico o antitrombótico adecuado, ante la posibilidad de trombosis y sucesos vasculares en los pacientes quirúrgicos, especialmente los que padecen enfermedad cardiovascular subyacente.

Además, se recomienda una precaución especial en pacientes con predisposición a desarrollar TVPs. Además, en pacientes con una hemoglobina basal >13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epoetina alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos trombóticos/vasculares en el postoperatorio. Por consiguiente, no deberá utilizarse en pacientes con un nivel de hemoglobina basal >13 g/dl.

En pacientes con insuficiencia renal crónica que presenten cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva clínicamente evidentes, la concentración de mantenimiento de la hemoglobina no deberá exceder el límite superior de la concentración pretendida de hemoglobina tal como se recomienda en el apartado 4.2 Posología y Forma de Administración.

#### Factor potencial de crecimiento

Epoetina alfa es un factor del crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que epoetina alfa pueda actuar como factor de crecimiento en cualquier tipo de tumor, especialmente en el caso de neoplasias mieloides.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existe evidencia que indique que el tratamiento con epoetina alfa altere el metabolismo de otros fármacos. Sin embargo, dado que la ciclosporina se une a los glóbulos rojos existe la posibilidad de interacción con este medicamento. Si epoetina alfa se administra concomitantemente con ciclosporina, se deberán controlar los niveles de ciclosporina en sangre y se ajustará la dosis de la ciclosporina a medida que aumenta el hematocrito.

No existe evidencia de interacción entre epoetina alfa y G-CSF o GM-CSF con respecto a la diferenciación hematológica o proliferación tumoral *in vitro* en las muestras de biopsias.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

En estudios realizados con animales se ha observado que epoetina alfa disminuye el peso fetal, retrasa la osificación y aumenta la mortalidad cuando se administra en dosis semanales 20 veces superiores aproximadamente a la dosis semanal recomendada en humanos. Se cree que estos cambios son secundarios con respecto a un menor aumento del peso corporal de la madre. No existen estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. Por consiguiente:

- En pacientes con insuficiencia renal crónica, epoetina alfa sólo se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial compensa el riesgo potencial para el feto.
- En pacientes quirúrgicas embarazadas o en periodo de lactancia que participen en un programa de predonación de sangre autóloga, el uso de epoetina alfa no está recomendado.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

#### 4.8 Efectos Adversos

- Generales

Se han descrito reacciones cutáneas inespecíficas en asociación con epoetina alfa

Pueden ocurrir síntomas gripales, tales como cefaleas, dolores articulares, sensación de debilidad, mareo y cansancio, especialmente al comienzo del tratamiento.

Se ha observado trombocitosis aunque su aparición es muy poco frecuente. Consultar el Apartado 4.4 Precauciones Especiales.

- Pacientes Adultos y Pediátricos en Hemodiálisis, Pacientes Adultos en Diálisis Peritoneal y Pacientes Adultos No Sometidos Todavía a Diálisis

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento con epoetina alfa es un incremento dosisdependiente en la presión sanguínea o la agravación de una hipertensión ya existente. Estos aumentos de la presión sanguínea pueden tratarse con medicación. Además, se recomienda controlar la presión sanguínea, especialmente al inicio del tratamiento. Se han producido también las siguientes reacciones en pacientes aislados con presión sanguínea normal o baja: crisis hipertensivas con síntomas semejantes a encefalopatía (p.ej.: cefaleas y confusión) y convulsiones tónico-clónicas

generalizadas, que requieren la inmediata atención de un médico y cuidados médicos intensivos.

Se deberá prestar especial atención a los dolores de cabeza en forma de migrañas súbitas punzantes como posible signo de advertencia.

Puede presentarse trombosis en el *Shunt*, especialmente en pacientes que tienen tendencia a la hipotensión o cuya fistula arteriovenosa presente complicaciones (p.ej.: estenosis, aneurismas, etc.). En estos pacientes se recomienda realizar una revisión temprana del *Shunt* y profilaxis de la trombosis administrando, por ejemplo, ácido acetilsalicílico.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la aplasia pura de células rojas (eritroblastopenia) se ha comunicado raramente tras tratamientos de meses a años con Eprex u otras eritropoyetinas. En la mayoría de estos pacientes se han detectado anticuerpos frente a las eritropoyetinas (Ver apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

- Pacientes adultos anémicos con cáncer sometidos a quimioterapia Puede aparecer hipertensión en los pacientes tratados con epoetina alfa. Por consiguiente, se deberán controlar minuciosamente los niveles de hemoglobina y la presión sanguínea.
- Pacientes Quirúrgicos en programas de predonación de sangre autóloga Independientemente del tratamiento con epoetina alfa, pueden aparecer sucesos trombóticos y vasculares en pacientes quirúrgicos con enfermedad cardiovascular subyacente tras procedimientos repetidos de flebotomía. Por tanto, estos pacientes deberán ser sometidos de forma rutinaria a una sustitución del volumen sanguíneo.
- Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva

En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva, con una hemoglobina basal de 10 a 13 g/dl, la incidencia de sucesos trombóticos/vasculares (TVPs en su mayoría), en la población total de pacientes incluidos en ensayos clínicos, fue al parecer similar entre los distintos grupos de dosificación de epoetina alfa y el grupo placebo, aunque la experiencia clínica es limitada.

Además, en pacientes con una hemoglobina basal >13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epoetina alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos trombóticos/vasculares en el postoperatorio.

#### 4.9 Sobredosificación

El margen terapéutico de epoetina alfa es muy amplio. La sobredosificación con epoetina alfa podría producir efectos que son extensión de los efectos farmacológicos de la hormona. En caso de un aumento excesivo de los niveles de hemoglobina, se podría realizar una flebotomía. Se aplicarán también las medidas de apoyo que sean necesarias.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Clasificación ATC: B03XA01

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

La eritropoyetina es una glucoproteína que estimula, como factor hormonal de estimulación mitótica y diferenciación, la formación de eritrocitos a partir de los precursores del compartimento de células progenitoras.

El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32.000 a 40.000 daltons. La fracción proteica de la molécula es aproximadamente del 58% y consta de 165 aminoácidos. Las cuatro cadenas de carbohidratos están unidas a la proteína mediante tres enlaces N-glucosídicos y un enlace Oglucosídico.

La epoetina alfa obtenida por tecnología genética es glucosilada y la composición de aminoácidos y carbohidratos es idéntica a la de la eritropoyetina endógena humana aislada de la orina de pacientes anémicos.

Epoetina alfa tiene la pureza más alta que es posible obtener según el estado actual de la tecnología. En particular, en las concentraciones del principio activo que se utiliza en humanos no se detectan residuos de la línea celular utilizada en la producción.

La eficacia biológica de epoetina alfa se ha demostrado in vivo en varios modelos de animales (ratas normales y anémicas, ratones policíticos). Después de la administración de epoetina alfa, aumenta el número de eritrocitos, los valores de Hgb y el recuento de reticulocitos, así como la tasa de incorporación de Fe59.

Tras la incubación con epoetina alfa se ha encontrado in vitro (cultivo de células del bazo de ratón) un incremento de la incorporación del H3-timidina en las células eritroides nucleadas del bazo.

Con la ayuda de cultivos de células de médula ósea de humanos se ha podido demostrar que epoetina alfa estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No se han detectado acciones citotóxicas de epoetina alfa en las células de la médula ósea.

En tres estudios controlados con placebo se incluyeron 721 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 389 pacientes presentaban tumores malignos hematológicos (221 de mieloma múltiple, 144 de linfoma no-Hodgkin y 24 de otros tipos de tumores malignos hematológicos) y 332 con tumores sólidos (172 de mama, 64 ginecológicos, 23 de pulmón, 22 de próstata, 21 gastrointestinales y 30 de otros tipos de tumores). En dos amplios estudios abiertos se incluyeron 2697 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 1895 con tumores sólidos (683 de mama, 260 de pulmón, 174 ginecológicos, 300 gastrointestinales y 478 de otros tipos de tumores) y 802 con tumores malignos hematológicos.

En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo realizado en 375 pacientes anémicos con cánceres no mieloides y en tratamiento con quimioterapia sin platino, se observó una disminución significativa de las secuelas relacionadas con la anemia (ej.: fatiga, disminución de la energía y reducción de la actividad) medidas con los siguientes instrumentos y escalas: Escala general “Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia” (FACT-An), escala de fatiga FACT-An y escala Lineal Analógica del Cáncer (CLAS). Otros dos ensayos más pequeños, aleatorios y controlados con placebo resultaron insuficientes para mostrar mejorías significativas en los parámetros de calidad de vida medidos con las escalas EORTC-QLQ-C30 o CLAS, respectivamente.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

- Vía I.V.

La determinación de epoetina alfa tras la administración intravenosa de dosis múltiples muestra una semi-vida de aproximadamente 4 horas en voluntarios normales y una semi-vida algo más prolongada en pacientes con insuficiencia renal, de 5 horas aproximadamente. En niños se ha comunicado una semi-vida de 6 horas aproximadamente.

- Vía S.C.

Después de la inyección subcutánea, los niveles séricos de epoetina alfa son muy inferiores a los niveles alcanzados tras la inyección i.v., aumentando lentamente y alcanzando un pico entre 12 y 18 horas después de la dosis. El pico es siempre bastante más bajo que el conseguido por vía i.v. (aproximadamente 1/20 del valor).

No hay acumulación: los niveles siguen siendo iguales, independientemente de que se determinen 24 horas después de la primera inyección o 24 horas después de la última inyección.

La vida media resulta difícil de evaluar para la vía subcutánea y se estima en unas 24 horas.

La biodisponibilidad de la inyección subcutánea de epoetina alfa es muy inferior con respecto a la administración del fármaco por vía intravenosa: el 20% aproximadamente.

### 5.3 Datos Preclínicos sobre Seguridad

#### Toxicidad crónica

En algunos estudios toxicológicos preclínicos en perros y ratas, aunque no en monos, la terapia con epoetina alfa se asoció con fibrosis sub-clínica de médula ósea. (La fibrosis de médula ósea es una complicación conocida de la insuficiencia renal crónica en humanos, y puede estar relacionada con hiperparatiroidismo secundario o factores desconocidos. La incidencia de fibrosis de médula ósea no se vio aumentada en un estudio de pacientes en hemodiálisis que fueron tratados con epoetina alfa durante 3 años en comparación con un grupo control equiparable de pacientes en diálisis que no recibieron tratamiento con epoetina alfa).

#### Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis.

#### Mutagénesis

Epoetina alfa no mostró cambio alguno en el test de mutagenicidad (Ames) y en el test de micronúcleos.

#### Toxicología de la reproducción

Ver 4.6 “Uso durante el embarazo y la lactancia”.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### 6.1 Relación de excipientes

fosfato sódico monobásico dihidratado

fosfato sódico dibásico dihidratado

cloruro sódico

polisorbato 80

glicina

agua para inyección

## **6.2 Incompatibilidades**

No administrar mediante infusión intravenosa o conjuntamente en solución con otros medicamentos.

## **6.3 Período de validez**

Jeringas: 18 meses

Viales: 24 meses

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacenar entre 2º y 8ºC. No congelar ni agitar y proteger de la luz.

## **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Jeringas de vidrio Tipo I.

Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo 500 UI/0,25 ml de epoetina alfa

Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo 1000 UI/0,5 ml de epoetina alfa

Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo 2000 UI/0,5 ml de epoetina alfa

Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo 3000 UI/0,3 ml de epoetina alfa

Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo 4000 UI/0,4 ml de epoetina alfa

Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo 5000 UI/0,5 ml de epoetina alfa

Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo 6.000 UI/0,6 ml de epoetina alfa

Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo 7.000 UI/0,7 ml de epoetina alfa

Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo 8.000 UI/0,8 ml de epoetina alfa

Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo 9.000 UI/0,9 ml de epoetina alfa

Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo 10.000 UI/1 ml de epoetina alfa

Viales de vidrio Tipo I.

Envase con 6 viales conteniendo 1000 UI/0,5 ml de epoetina alfa

Envase con 6 viales conteniendo 2000 UI/1,0 ml de epoetina alfa

Envase con 6 viales conteniendo 4000 UI/1,0 ml de epoetina alfa

Envase con 6 viales conteniendo 10000 UI/1,0 ml de epoetina alfa

## **6.6 Instrucciones de uso/manipulación**

No procede

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

JANSSEN-CILAG, S.A.

Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7

28042 Madrid

**8. NÚMERO(S) DEL REGISTRO COMUNITARIO DE MEDICAMENTOS**

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE  
LA AUTORIZACIÓN**

**10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO**

12 de Julio de 2002

#### **9.4 ANEXO IV: “HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE”**

“ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD DE UN PROTOCOLO PARA MEJORAR LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL EN CIRUGÍA ORTOPEDICA MAYOR. PAPEL DEL HIERRO SACAROSA Y LA EPOETINA ALFA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA PERIOPERATORIA EN LA ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DE RODILLA.”

Por medio de este documento le estamos informando de que usted va a participar en un estudio con unos medicamentos autorizados (estudio post- autorización), en el que únicamente se le observará y se le hará un seguimiento. Por participar en él, no se le expondrá a ningún fármaco, tratamiento, procedimiento diagnóstico o terapéutico diferente al que normalmente debería estar expuesto si decidiera no participar. Es decir, que decida o no participar, el tratamiento en su enfermedad será exactamente igual, en todos los sentidos.

Toda la información que se obtenga de este estudio será mantenida estrictamente confidencial y usted y sus datos, en ningún caso, estarán identificados en cualquier informe que se emita de este estudio. Si usted decide participar, su historial clínico será accesible a su médico y a sus colaboradores. Los datos del estudio podrán ser publicados en revistas científicas pero su identidad permanecerá confidencial. En todos los casos se cumplirá lo establecido en la legislación vigente sobre la protección de datos de carácter personal.

El tiempo de estudio es el que dure su hospitalización actual y usted podrá retirarse en el momento que así lo considere.

##### **Propósito del estudio:**

El sangrado producido durante la intervención quirúrgica a la que va a ser sometido puede provocarle un estado de anemia que conlleva una serie de riesgos adicionales como transfusiones sanguíneas, malestar, estados de fatiga... que podría retrasar su recuperación. Para la prevención y tratamiento de este estado de anemia se va a utilizar el hierro intravenoso y la epoetina alfa (esta última solo para el tratamiento de la anemia y no para la prevención.)

Este estudio busca conocer un poco más de la efectividad y efectos adversos de unos fármacos conocidos como eritropoyetina alfa y el hierro sacarosa utilizados actualmente, entre otras indicaciones, para prevenir y tratar la anemia producida por una importante pérdida de sangre como la que se suele producir durante las intervenciones quirúrgicas de cirugía ortopédica. El equipo de traumatología que le va a tratar va a emplear estos fármacos para intentar mejorar su cuadro anémico y reducir el elevado riesgo que le tengan que realizar una transfusión de sangre durante su estancia en el hospital y minimizar así los frecuentes riesgos de la misma.

El promotor de este estudio es el Dr. Jorge Cuenca del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatológica del Hospital Universitario Miguel Servet.

**Información sobre la medicación con la que se le va a tratar:**

El tratamiento con hierro intravenoso y con epoetina alfa ayuda a la recuperación de la anemia asociada a varios tipos de enfermedades entre ellas las asociadas a cirugías ortopédicas semejantes a las que usted padece. En estos pacientes estos medicamentos han demostrado disminuir las complicaciones asociadas a la anemia y la posibilidad de recibir transfusiones sanguíneas.

El tratamiento con hierro-sacarosa intravenoso y epoetina alfa ha demostrado ser seguro, sin embargo existe un porcentaje pequeño de pacientes en los que pueden aparecer algunas reacciones adversas las más comunes de las cuales suelen ser: náuseas y vómitos, cefaleas, erupciones en la piel, astenia y debilidad e hipotensión. También en unos pocos pacientes han aparecido otras reacciones adversas más graves como reacciones pseudoalérgicas, trombocitosis (aumento del número de plaquetas) y trombosis venosa. En todo caso estos dos medicamentos han demostrado ser más seguros que su alternativa, la transfusión de sangre.

En todo momento su médico estará dispuesto a responderle cualquier pregunta referente a su enfermedad, el tratamiento que recibe y a los riesgos y beneficios de éste y cualquier otro medicamento que reciba para su enfermedad actual.

Si usted tiene alguna duda o pregunta sobre su participación en este estudio, o sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación clínica o con respecto a cualquier daño relacionado con la investigación, usted debe contactar con el Dr. Jorge Cuenca.

## **9.5 ANEXO V: “Documento de Consentimiento Informado”**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO**

“ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD DE UN PROTOCOLO PARA MEJORAR LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL EN CIRUGÍA ORTOPEDICA MAYOR. PAPEL DEL HIERRO SACAROSA Y LA EPOETINA ALFA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA PERIOPERATORIA EN LA ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DE RODILLA.”

Yo (nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer las preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr. .....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Firma del participante: \_\_\_\_\_

Fecha:

Firma del investigador: \_\_\_\_\_