

Cristian Pinilla Gracia

Del ahorro de sangre al patient
blood management en la
artroplastia total de cadera: Papel
de la optimización preoperatoria
de la anemia.

Director/es

Mateo Agudo, Jesús Javier

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

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

DEL AHORRO DE SANGRE AL PATIENT BLOOD
MANAGEMENT EN LA ARTROPLASTIA TOTAL DE
CADERA: PAPEL DE LA OPTIMIZACIÓN
PREOPERATORIA DE LA ANEMIA.

Autor

Cristian Pinilla Gracia

Director/es

Mateo Agudo, Jesús Javier

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2020

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



TESIS DOCTORAL

**"DEL AHORRO DE SANGRE AL PATIENT BLOOD MANAGEMENT
EN LA ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA: PAPEL DE LA
OPTIMIZACIÓN PREOPERATORIA DE LA ANEMIA"**

CRISTIAN PINILLA GRACIA

Zaragoza, 2020

El Dr. D. Jesús Javier Mateo Agudo, Jefe de Sección de la Unidad de Cadera del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

INFORMA:

Que el presente trabajo, titulado: “Del ahorro de sangre al Patient Blood Management en la artroplastia total de cadera: papel de la optimización preoperatoria de la anemia” de D. Cristian Pinilla Gracia, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta, con una extensa revisión bibliográfica sobre el tema para elaborar la discusión y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a 4 de mayo de dos mil veinte.

Fdo. Dr. D. Jesús Javier Mateo Agudo

Director de la Tesis Doctoral

A mis padres, Manolo y Mari Cruz

y a Patricia,

por estar siempre a mi lado.

La primera mención de este trabajo, va dirigida al Dr. D. Jesús Javier Mateo Agudo, director de esta tesis doctoral, pues sin su inestimable trabajo, dedicación y ayuda, nada de esto hubiera sido posible. Gracias por tanto, Jesús.

Al Prof. D. Antonio Herrera Rodríguez, tutor de esta tesis doctoral, por sus sabios consejos y por estar cerca siempre que ha sido necesario.

Al Prof. D. Manuel Muñoz Gómez de la Universidad de Málaga, por su valioso trabajo en el análisis de datos hematológicos y por su colaboración en la publicación de nuestros resultados.

Al servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por dejarme formar parte de su magnífica familia, gracias por enseñarme de forma excepcional mi pasión y por hacerme mejor persona.

A la Dra. Dña. Nuria Pérez Jimeno, por guiarme en este difícil sendero de la tesis doctoral y por abrirme el camino de la medicina transfusional en la artroplastia de cadera.

Al Dr. D. Luis Rodríguez Nogué y al Dr. D. Alberto Hernández Fernández, por aguantarme estos cinco años de residencia y por estar siempre a mi lado, no puedo estar más orgulloso de tener unos compañeros y amigos como vosotros.

A mis padres, Manolo y Mari Cruz, porque todo lo que soy en esta vida, es gracias a vosotros. Vuestra comprensión y vuestro apoyo incondicional, me han guiado durante todo mi camino. No puedo estar más orgulloso de ser vuestro hijo.

A mi mujer Patricia, mi compañera de vida desde el inicio. Gracias por estar siempre a mi lado.

ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACO	Anticoagulante vía oral
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATC	Artroplastia total de cadera
ATX	Ácido tranexámico
BV	Volumen estimado de sangre corporal
CEICA	Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón
CH	Concentrado de hematíes
CMV	Citomegalovirus
DE	Desviación estándar
EICH	Enfermedad de injerto contra huésped
EPO	Eritropoyetina
EPOrh	Eritropoyetina recombinante humana
Hb	Hemoglobina
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
Hto	Hematocrito
IMC	Índice de Masa Corporal
NACF	Necrosis avascular de la cabeza femoral
OMS	Organización Mundial de la salud
OR	Odds Ratio
PBM	Patient Blood Management
postlq	Posterior a la intervención quirúrgica
prelq	Previo a la intervención quirúrgica

PSA	Predonación de sangre autóloga
TRALI	Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión
TRIM	Inmunomodulación producida por transfusión de sangre alogénica
TSA	Transfusión sangre alogénica
URPA	Unidad de Reanimación Postanestésica
VEB	Virus Epstein-Barr
vECJ	Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

ÍNDICE	1
CAPÍTULO 1. ELECCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	4
CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN	8
2.1 ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA	
2.1.1 HISTORIA DE LA ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA	9
2.1.2 SITUACIÓN ACTUAL DE LA ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA	15
2.2 TRANSFUSIÓN EN ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA	
2.2.1 NECESIDADES TRANSFUSIONALES EN ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA	19
2.2.2 COMPLICACIONES EN LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA	19
2.2.3 FACTORES DE RIESGO PARA LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA	25
2.3 ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA	
2.3.1 MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS DE AHORRO DE SANGRE	27
2.3.2 MEDIDAS FARMACOLÓGICAS DE AHORRO DE SANGRE	32
2.4 PROTOCOLO DE AHORRO DE SANGRE DE NUESTRO HOSPITAL	39
2.4.1 PATIENT BLOOD MANAGEMENT	41
CAPÍTULO 3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	
3.1. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	45
3.2. HIPÓTESIS DE ESTUDIO	46
CAPÍTULO 4. MATERIAL Y MÉTODOS	
4.1. MODELO DE ESTUDIO	48
4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO	49

4.3. SUJETOS DE ESTUDIO	50
4.4. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	53
4.5. MATERIALES	56
4.6. VARIABLES DE ESTUDIO	57
4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	62
CAPÍTULO 5. RESULTADOS	
5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	64
5.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL	75
5.3. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	94
CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN	
6.1. DE LOS OBJETIVOS	101
6.2. DE LA METODOLOGÍA	105
6.3. DE LOS RESULTADOS	110
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES	117
CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA	119
ANEXOS	146

1- ELECCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

La cirugía protésica de cadera es una técnica quirúrgica al alza en nuestra especialidad, dado el envejecimiento de la población y las mejores condiciones sociosanitarias de las que se disponen en nuestra sociedad, pudiendo llegar a suponer 4 millones de procedimientos quirúrgicos en el año 2030 en la población de Estados Unidos.

Dentro de las potenciales complicaciones perioperatorias asociadas a este procedimiento quirúrgico, siempre me llamo la atención la transfusión de sangre alogénica (TSA) pues, aunque es una incidencia relevante y frecuente, siempre me pareció que era previsible y que podría minimizarse de forma importante con las medidas adecuadas.

En los últimos años se ha desarrollado mundialmente un nuevo concepto multimodal, multidisciplinar e individualizado para el manejo integral del paciente quirúrgico con riesgo de recibir una transfusión sanguínea. Este nuevo paradigma de entender los cuidados perioperatorios, denominado Patient Blood Management (PBM), tiene como objetivo minimizar o evitar la transfusión de sangre innecesaria y mejorar así la evolución clínica del paciente, siendo un abordaje holístico, con un ámbito de actuación que abarca los periodos preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio.

El PBM no es una intervención en sí misma, sino un conjunto de actuaciones que deben ser realizadas por un equipo multidisciplinar con apoyo institucional, que centra su mecanismo de trabajo en 3 principios esenciales: primero, la optimización del volumen sanguíneo, donde será fundamental una delicada planificación preoperatoria para la detección y tratamiento de la anemia prequirúrgica; en segundo lugar, minimizar la pérdidas sanguíneas perioperatorias, mediante la utilización de medidas interdisciplinares de conservación sanguínea, incluyendo la prevención y el manejo proactivo de la coagulopatía y el desarrollo de técnicas anestésicas y quirúrgicas precisas que minimicen el sangrado; y tercero, la optimización de la tolerancia a la anemia, desarrollando una política transfusional «restrictiva» y fomentando el consumo coherente de componentes hemáticos.

El Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza comenzó a incorporar, hace más de una década, diversas estrategias para reducir la exposición de los pacientes a la sangre alogénica. En el pasado se utilizaron medios como la donación autóloga preoperatoria o los recuperadores postoperatorios, ambos ya abandonados en la práctica habitual.

En el año 2008 se desarrolló un Protocolo de Ahorro de Sangre que se aplicaba de manera sistemática a todos los pacientes que iban a ser intervenidos de artroplastia total de cadera o rodilla. Este protocolo basaba su eficacia en la utilización de medidas farmacológicas para la estimulación de la eritropoyesis y en la adopción de una política transfusional restrictiva, lo que permitió conseguir una importante mejora en la incidencia transfusional de la prótesis total de cadera, reduciendo la tasa desde cifras del 80% hasta alrededor del 40%.

Este Protocolo de Ahorro de Sangre, se modificó en el año 2012, debido a la evidencia existente, con la introducción sistemática de ácido tranexámico tópico en la artroplastia programada de cadera, consiguiendo un descenso relativo de la tasa transfusional postquirúrgica del 63%, lo que situó la incidencia de transfusiones en un 12%.

Los buenos datos cosechados por la aplicación de estos protocolos de PBM, nos motivaron a implementar estas medidas multidisciplinarias en la artroplastia de cadera, planteando un estudio analítico que nos permitiera conocer los resultados en nuestro centro de trabajo tras adoptar estos programas, con la finalidad de acercar los valores de transfusión en cirugía protésica programada al 0%.

En enero de 2017 decidimos implementar un verdadero programa de PBM en la cirugía protésica de cadera, evaluando y optimizando el último parámetro que no controlábamos de manera sistemática, la anemia preoperatoria, pudiendo definir de esta manera nuestro antiguo protocolo de ahorro de sangre como una autentica estrategia de PBM, con el objetivo de disminuir al máximo el número de transfusiones en aquellos pacientes sometidos a artroplastia total de cadera primaria.

El objetivo principal del presente estudio es evaluar la importancia absoluta y relativa de la optimización preoperatoria de la anemia, dentro de un programa de Patient Blood Management, en todo paciente que va ser sometido a una artroplastia primaria de cadera con la finalidad de disminuir la tasa de transfusiones en estos pacientes. Dado que, al introducir esta valoración preoperatoria en nuestro protocolo de ahorro de sangre, podemos considerarla una verdadera estrategia holística de PBM, podremos definir el impacto y resultados de dicho PBM en las artroplastias primarias de nuestro centro.

2- INTRODUCCIÓN

2.1 ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA

2.1.1 Historia de la artroplastia total de cadera

La artroplastia total de la cadera (ATC) ha sido uno de los hitos o avances más importantes de la cirugía ortopédica a lo largo de su historia. Desde los primeros intentos de sustituir una cadera lesionada por un elemento artificial, han sido muchos los materiales utilizados, con mayor o menor éxito.

La intención inicial de la técnica conocida como artroplastia era la de restaurar la movilidad de la articulación anquilosada, pero pronto este concepto se amplió abarcando la restauración, en la medida que fuera posible, de la integridad y funcionalidad de la articulación enferma (1).

El empleo de biomateriales se hizo popular en los inicios del siglo XX. La superficie articular de las caderas lesionadas eran contorneadas y entre ambas superficies se colocaba una capa de interposición para remodelar la articulación y así mejorar la movilidad. Estas “artroplastias de interposición” utilizaron inicialmente tejidos blandos periarticulares (2), grasa, tejido muscular y fascia. Posteriormente Murphy (3), en 1902, utilizó colgajos musculares y fascia rodeada de grasa como material de interposición. Jones en 1912 fue pionero en utilizar materiales inorgánicos como láminas de oro, mientras que Loewe (4) utilizó piel interpuesta entre las superficies articulares en 1913. Incluso Baer, en 1918, utilizó submucosa de vejiga de cerdo. Putti en 1921, Campbell en 1926 y MacAusland utilizaron injertos de fascia lata como material de interposición coxofemoral. Los resultados de estos primeros intentos de remodelación articular eran impredecibles, siendo el dolor residual y la rigidez articular la principal causa de fracaso. Como refirió MacAusland, *“así como una resección articular restaura la movilidad una artroplastia, para resultar satisfactoria, debe, además de restaurar la movilidad, aportar estabilidad a la articulación, lo que debemos considerar una diferencia crucial”* (5).

El primer gran avance en la ATC ocurre en 1923, cuando Marius Nygaard Smith-Petersen, introdujo el concepto de “artroplastia de molde” como alternativa a la artroplastia de interposición. El procedimiento tenía como objetivo restaurar la

superficie articular dañada mediante la exposición del hueso esponjoso en la cabeza femoral para implantar una cúpula sobre la misma. Comenzó utilizando cúpulas hechas de cristal y, aunque todas ellas se rompían en un breve periodo de tiempo, los resultados parecían esperanzadores. Se intentó solucionar el problema de la fragilidad con nuevos materiales más resistentes y elásticos como la celulosa, pero producía una importante reacción a cuerpo extraño y tuvo que abandonarse.

Se probaron otros materiales en busca de una mayor durabilidad (Pirex en 1933, Baquelita en 1937) pero se desecharon debido a su fragilidad. El problema de la durabilidad de los implantes no se solventó hasta la utilización del vitalium en 1938, aportando magníficos resultados en estas “artroplastias de molde”. Este implante fue la referencia en la reconstrucción coxofemoral desde finales de los años 30 hasta la introducción de la moderna ATC. En 1957, Aufranc (6) publicó un 82% de buenos resultados en 1.000 caderas intervenidas con la copa de vitalium, lo que mostraba el verdadero avance que había supuesto esta “artroplastia de molde” de Smith-Petersen.

Posteriormente, fueron los hermanos Judet los que desarrollaron un nuevo implante de cabeza femoral con un vástago corto introducido dentro del cuello del fémur. El material utilizado en la prótesis original fue el metilmetacrilato termofraguado, pero se utilizaron posteriormente otros como nylon, vitalium o acero inoxidable.

En 1952 los hermanos Judet (7) publicaron los resultados de su prótesis de cabeza femoral acrílica, implantada en 300 pacientes. La experiencia con esta prótesis evidenció que, la fragmentación del material acrílico con el desgaste resultante, conducía a una reacción tisular que desencadenaba una florida destrucción ósea.

La artroplastia de interposición moldeada de Smith-Petersen y la hemiartroplastia de los hermanos Judet, permitió a los cirujanos, adquirir experiencia en cirugía reconstructiva de cadera y estimuló nuevas ideas y líneas de trabajo para seguir mejorando en la técnica quirúrgica y en la obtención de resultados.

El siguiente paso en el desarrollo de la ATC fue el diseño de hemiartroplastias basadas en endoprótesis metálicas con vástagos medulares para la fijación ósea. Los

dos modelos más populares fueron desarrollados en Estados Unidos por Fred Thompson (8) en 1950 y Austin Moore (9) en 1952.

Gracias a estos nuevos modelos, se llegó a la conclusión de que aquellos vástagos femorales más largos permitían una transmisión de fuerzas a lo largo del eje del fémur, en lugar de generar fuerzas de cizallamiento sobre el cuello femoral, como ocurría en la prótesis acrílica de los hermanos Judet. Estos dispositivos endomedulares tenían su base en la fijación a presión dentro del canal endomedular femoral. La prótesis de Moore presentaba el avance de disponer de una fenestración en la región proximal del vástago para permitir el crecimiento óseo en su interior, aumentando así su fijación ósea, adelantándose al principio de osteointegración que utilizan las prótesis actuales con recubrimientos porosos.

La mayor supervivencia conseguida con estas prótesis de vástago largo abrió la puerta a otro tipo de complicaciones, que hasta el momento se desconocían. Así, surgió uno de los principales problemas de estas prótesis parciales, que solo sustituían el lado femoral, que fue la erosión y el desgaste del hueso acetabular, lo que llevó al desarrollo de nuevas prótesis dotadas tanto de componente femoral como acetabular. Nació así la era de las prótesis totales.

El primer intento de sustituir ambas superficies articulares se realizó en 1938 con la prótesis de Philip Wiles, que desarrolló una articulación metal-metal, que emparejaba un componente acetabular y otro femoral con un vástago corto en cuello femoral y fijado al fémur proximal con una placa. Se llegaron a implantar una decena de estas prótesis, aunque no conocemos los resultados a largo plazo, puesto que toda documentación se perdió durante la Segunda Guerra Mundial (10).

Sin embargo, no sería hasta los años 50 cuando se desarrollaran las prótesis totales tal como las conocemos en la actualidad. Los primeros diseños fueron los realizados por McKee y Farrar (11). En el año 1953, McKee viajó hasta Estados Unidos para conocer el diseño de la prótesis de Thompson (8). Regresó a Gran Bretaña y desarrolló un componente acetabular no cementado con superficie articular metálica adaptado al sistema del vástago de Thompson. Las primeras prótesis de McKee estaban hechas de

acero, pero en 1956 fue sustituido por una aleación de cromo-cobalto. En 1965 centró su investigación en el vástago femoral y lanzó al mercado un diseño que tenía un cuello más delgado. Esta idea la desarrolló junto a J. Farrar, dando como resultado la prótesis que, en la actualidad, se conoce como prótesis de McKee-Farrar.

Otro de los precursores de estas primeras “prótesis totales de cadera” fue Ring (12), que, en 1964 en Gran Bretaña, desarrolló un cotilo sin cementar que iba atornillado a la pelvis, también con una articulación metal-metal que asociaba con una prótesis clásica de Moore.

El uso de estas prótesis compuestas de componente acetabular y componente femoral permitió a los cirujanos una mayor experiencia sobre lo que se conoce, en la actualidad, como ATC. Aunque los resultados no fueron totalmente satisfactorios, debido a los problemas de deslizamiento y desgaste de las superficies metálicas enfrentadas, ya que todas estas prótesis utilizaban como par de fricción el par metal-metal.

El mayor avance de la era moderna, en la artroplastia total de cadera, tiene lugar en Inglaterra gracias a los trabajos de Sir John Charnley, quien abrió el camino para que la sustitución total de cadera fuera una técnica reglada, con un alto índice de supervivencia y baja incidencia de complicaciones (13-19).

Una de las principales aportaciones de Charnley fue la introducción del cemento acrílico fraguado en frío (polimetilmetacrilato o PMMA) para la fijación al hueso de los componentes protésicos. Este sistema de fijación fue adoptado, desde entonces, por casi todos los cirujanos, ya que conseguía fijar con seguridad los componentes al hueso y transferir a él las fuerzas de un modo más uniforme.

Otro de los hitos fue la utilización de materiales plásticos, como el polietileno, en el lado acetabular, para que la fricción con el componente metálico de la cabeza femoral ocasionase un menor desgaste de los materiales, iniciándose de esta manera la era del par metal-polietileno.

Hasta entonces todos los cirujanos utilizaban prótesis que remedaban la morfología y tamaño de la anatomía humana, sin tener en cuenta que el desgaste de los materiales empleados podía condicionar una alta tasa de fracaso o complicaciones. La principal aportación intelectual de Charnley a la cirugía protésica de cadera, fue su concepto de “artroplastia de baja fricción”. Modificó el diseño del componente femoral y redujo el tamaño de la cabeza, desde los 40 mm o más de la prótesis de Moore, a los 22,2 mm como tamaño óptimo para reducir la resistencia al movimiento al disminuir el brazo de palanca de la fuerza de fricción. Charnley comprendía que las cabezas de mayor tamaño generaban menor presión por unidad de superficie, y por lo tanto menor desgaste, pero consideró más importante disminuir el par de fuerzas de fricción, compensándolo con copas acetabulares de mayor grosor. Con el par metal-polietileno se evidenció la existencia de desgaste en el componente plástico, pero se consideró seguro siempre que éste no sobrepasase el límite de 0,1 mm al año. Posteriormente, y debido al desgaste y a la reacción tisular provocada, sustituyó el politetrafluoretilo por polietileno de alta densidad, y más adelante por polietileno de peso molecular ultra alto. El nuevo par de fricción aportó mejores resultados clínicos inmediatos que el par metal-metal utilizado hasta entonces. Como consecuencia de ello, se abandonó la idea de las prótesis fabricadas totalmente de metal.

Al principio, la artroplastia total de cadera de Charnley fue aceptada con cierto recelo, debido fundamentalmente a la experiencia previa con la cabeza femoral acrílica de Judet, y a la reacción tisular ocasionada por el uso de politetrafluoretilo. Los trabajos publicados en los años 70 (13,15) evidenciaron que no se producía un desgaste excesivo de este par metal-polietileno y que además se conseguía un alivio del dolor y una mejoría de la función articular espectacular. Trabajos posteriores de seguimiento a largo plazo, como los publicados por Wroblewski (20-22) confirman el buen resultado clínico de estas prótesis.

La utilización del cemento acrílico en la fijación biológica de los implantes era generalizada en los años 70 pero, con el tiempo, también aparecieron problemas de resistencia mecánica y de tolerancia biológica. La tasa de aflojamientos protésicos en pacientes jóvenes, cercana al 50% en los primeros 10 años (23), la reacción

inflamatoria local, atribuida entonces al cemento, con aparición de zonas de osteolisis periprotésica (conocida entonces como “enfermedad del cemento”), y la dificultad técnica que añadía la necesidad de retirar el cemento en los procedimientos de revisión de la prótesis, llevaron al desarrollo de prótesis no cementadas, que irrumpieron con fuerza en la década de los 80. Por su parte, las técnicas de cementación también evolucionaron para mejorar la supervivencia de los implantes.

El concepto básico de la artroplastia no cementada, es la fijación directa del implante mediante el crecimiento óseo, para conseguir la osteointegración activa del material protésico al hueso receptor, lo que conocemos como fijación biológica. Han aparecido multitud de modelos de prótesis no cementadas, con diferentes diseños y recubrimientos de superficie, buscando la mejor adaptación posible del implante al hueso receptor. Si bien en las prótesis cementadas el vástago femoral es recto en la mayoría de los modelos, en las prótesis no cementadas se han utilizado vástagos rectos y curvos, con la finalidad de adaptarse al lecho óseo receptor. De esta manera, surgieron los vástagos anatómicos, que pretenden conseguir la fijación mediante un mayor ajuste metafisario, gracias a un diseño proximal asimétrico. Los diseños femorales en cuña basan su fijación en el concepto del triple apoyo. Los vástagos cónicos presentan un apoyo principal en la transición metafisodiafisaria, y, por último, los vástagos de anclaje diafisario buscan estabilizarse en el canal femoral.

Sin embargo, no todas las expectativas generadas con la ATC no cementada se llegaron a cumplir. Se observaron fenómenos de osteolisis similares a los de la ATC cementada que podían favorecer el aflojamiento. También aparecieron roturas de los implantes o problemas de atrofia ósea proximal del fémur (efecto de puenteo de fuerzas o *stress-shielding*) (24).

2.1.2 Situación actual de la artroplastia total de cadera

La historia de la ATC ha sido dinámica y en continua progresión para mejorar los resultados, siendo uno de los mayores logros de la cirugía ortopédica (25), llegando a considerarse la «cirugía del siglo» (26).

Cada año se realizan más de un millón de procedimientos en todo el mundo, y se prevé que esta cifra se duplique en la próxima década. Se ha estimado que en Estados Unidos se alcanzarán las 572.000 cirugías por año para 2030 (27).

La ATC es una técnica eficaz y segura, que puede lograr excelentes resultados clínicos con una supervivencia del implante mayor del 95% a los 10 años, y superior al 80% a los 25 años, con beneficios significativos sobre el dolor, la movilidad y la función (27-29).

Las indicaciones aceptadas para la ATC han evolucionado y se han ampliado con el paso del tiempo (30). Una técnica, que originalmente se consideró como procedimiento de salvamento para el paciente anciano con bajas expectativas, ha evolucionado hasta convertirse en la cirugía de elección para un abanico amplio de condiciones patológicas de la articulación coxofemoral (31).

La indicación principal de la ATC, en una población mundial cada vez más envejecida, es la coxartrosis primaria en estadio avanzado. Cuando el tratamiento conservador, basado en la pérdida ponderal, modificación de actividades, ayudas para la marcha y medicación analgésica, no es efectivo, el reemplazo total de cadera es una opción con una tasa predeciblemente alta de éxito y un bajo riesgo de complicaciones.

Históricamente, las artropatías inflamatorias, principalmente la artritis reumatoide, fueron otra causa frecuente de indicación para la ATC. Sin embargo, desde la llegada de los modernos fármacos modificadores de la enfermedad y, sobre todo, de los tratamientos biológicos, la prevalencia de coxitis destructivas ha disminuido mucho. Otras enfermedades inflamatorias, como la artropatía psoriásica o las espondiloartropatías, también pueden ser indicación de ATC, aunque con menor frecuencia.

La displasia del desarrollo de la cadera y las secuelas de coxopatías de la infancia, como la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes o la epifisiolisis femoral proximal, son otras posibles causas de sustitución protésica de la cadera, aunque la mejora en el diagnóstico y tratamiento en la edad pediátrica ha reducido la incidencia de estas indicaciones.

La artrosis post traumática, secundaria a fractura y/o luxación de la articulación de la cadera, aún sigue siendo una indicación frecuente para la cirugía protésica (32-34).

La osteonecrosis aséptica no traumática de cabeza femoral, es también una indicación habitual para el reemplazo total de cadera (35-38). Aunque su etiopatogenia se considera desconocida, la toma de corticoesteroides, el alcoholismo, enfermedades como el VIH, fármacos quimioterápicos o la radioterapia son factores de riesgo que han explicado la creciente incidencia de esta indicación, especialmente en el paciente adulto joven.

Otra de las indicaciones es la fractura desplazada del cuello femoral en pacientes mayores de 65 años con buen estado biológico y funcional. Varios estudios retrospectivos y ensayos clínicos aleatorizados han mostrado que la ATC otorga un mejor resultado funcional y menos complicaciones, en comparación con las técnicas tradicionales de fijación interna o hemiartroplastia (39-44).

Indicaciones menos frecuentes para una PTC son los tumores primarios o metastásicos de la articulación de la cadera (45) y las secuelas de una artritis séptica.

En cuanto a los materiales, en el vástago se ha pasado del acero inoxidable a las aleaciones de cromo-cobalto, y de estas, a las más recientes de titanio, más resistentes y biocompatibles. La cabeza femoral redujo su tamaño, y en lugar del acero se prefiere el cromo-cobalto, sin olvidar la utilización de compuestos cerámicos como la alumina o circonio. El polietileno evolucionó mediante el aumento de su peso molecular y, al final de la década de los 90, para limitar su desgaste, se introdujo el polietileno reticulado o altamente entrecruzado ("highly-cross-linked polyethylen"), que se obtiene mediante irradiación a altas dosis (5-15 Mrad) en ausencia de oxígeno. El polietileno reticulado

presenta una notable mejora de la resistencia al desgaste, pero con una discreta degradación de sus propiedades mecánicas que lo hacen algo más frágil.

Desde su aparición, la fijación primaria de los componentes no cementados se ha basado en el encaje a presión (*press-fit*). La fijación secundaria, dependiente de la osteointegración del implante, se ha tratado de mejorar con diferentes recubrimientos porosos para aumentar la superficie específica de contacto en un intento de que el crecimiento óseo fije el implante. Posteriormente se introdujeron los recubrimientos con hidroxiapatita para tratar de que el tejido óseo se una químicamente a la hidroxiapatita favoreciendo la fijación biológica.

Por otro lado, también la ATC cementada ha evolucionado, con mejoras progresivas en la técnica de cementación: preparación del cemento mediante mezcla al vacío, para reducir su porosidad, presurización del cemento en el canal femoral mediante la oclusión distal del mismo, o el centrado del componente femoral para garantizar una capa homogénea de cemento de unos 1´5-2 milímetros (mm) entorno al vástago. Todas estas mejoras han reflejado, en series publicadas, que aseguran una supervivencia de ATC cementadas del 90% a los 20 años (46) o incluso del 100% a 10 años (47).

Conforme los avances técnicos van resolviendo algunas deficiencias de los implantes, surgen nuevos problemas, entre los que destaca el desgaste de las superficies del par de fricción. El desarrollo de nuevos materiales, como las cerámicas, fue una de las respuestas que trató de reducir la fricción para disminuir este desgaste.

Con el objetivo de preservar el máximo la reserva ósea, especialmente en los pacientes más jóvenes, se desarrolló un nuevo tipo de implante conocido como prótesis de recubrimiento o “resurfacing”, retomando la antigua idea de la prótesis de recubrimiento de Smith-Petersen. Estas prótesis han mostrado importantes complicaciones relacionados con la liberación local de iones procedentes del desgaste del par metal-metal, lo que ha llevado a una drástica reducción de su uso (48-53), aunque algunos grupos demuestran alta tasas de supervivencia con buenos resultados funcionales en el paciente joven (54,55).

La combinación de todas estas posibilidades se traduce en la comercialización de multitud de modelos de prótesis de cadera. La supervivencia de los primeros diseños se conoce, pero no así la de los nuevos implantes, para los que el tiempo transcurrido no ha sido suficiente para presentar fracasos. Algunos estudios clínicos muestran que la supervivencia de estos nuevos implantes supera el 96% a los 20 años (56).

En la actualidad, el concepto básico de Charnley de artroplastia de baja fricción y la utilización del par metal-polietileno sigue siendo el estándar básico de la ATC. Los resultados clínicos de la prótesis de Charnley son hoy día referencia obligada para evaluar el rendimiento de otras sustituciones protésicas, ya que distintas revisiones sistemáticas han mostrado los mejores datos en cuanto a supervivencia a largo plazo (57, 58).

2.2 TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA EN PROTESIS TOTAL DE CADERA.

2.2.1 Necesidades transfusionales en la ATC.

La cirugía protésica de cadera es una técnica quirúrgica al alza en nuestra especialidad, dado el envejecimiento de la población y las mejoras sociosanitarias de las que se disponen en nuestra sociedad. Es un procedimiento quirúrgico exitoso y seguro, pero también agresivo, conllevando una pérdida sanguínea importante (59,60).

Aunque se lleve a cabo una cuidadosa técnica quirúrgica y una delicada hemostasia, las pérdidas hemáticas tras una ATC superan los 1000 ml (61-63), situando algunos autores la pérdida sanguínea media en 1500 ml (64).

La cirugía protésica, especialmente la artroplastia de cadera y rodilla, es muy frecuente, como ya hemos explicado, y consume hasta el 7% de los concentrados de hematíes que se transfunden en un hospital (65). Esto sitúa a la ATC como uno de los procesos con mayor necesidad de transfusión, pudiéndose encontrar estudios, publicados hace apenas una década, con cifras del 65-70% (66-67). Por suerte, en la actualidad los cuidados perioperatorios de estos pacientes han ido evolucionando hacia un enfoque multimodal y multidisciplinar, buscando los mejores resultados clínicos con la menor tasa de complicaciones, y todo desde un punto de vista coste-efectivo, desarrollando programas de actuación que han acercado al 0% las tasas de transfusión en la cirugía primaria de prótesis de cadera (68,69).

2.2.2 Complicaciones asociadas a la transfusión de sangre alogénica

La cirugía ortopédica mayor supone una pérdida sanguínea perioperatoria, inherente al procedimiento operatorio, que suele conllevar un cuadro de anemia aguda que determinará un aumento en la morbilidad, especialmente en aquellos pacientes de edad avanzada, cuya capacidad de respuesta a situaciones de estrés es

limitada (70,71). Cuando esto sucede, la transfusión de sangre alogénica (TSA) ha sido el método más frecuentemente utilizado para resolver este problema, y restaurar de manera efectiva y rápida los niveles de hemoglobina.

Sin embargo, es de sobra conocido que la transfusión de sangre homóloga no es una práctica exenta de riesgos y efectos secundarios, por lo que debe limitarse de forma sistemática a pacientes seleccionados, en los que el beneficio potencial supere a los riesgos asociados a la misma.

Entre los riesgos clásicos asociados a la transfusión figuran la transmisión de enfermedades bacterianas y víricas, además de las reacciones transfusionales, sean de origen inmunológico o no (72). Además, debemos de tener en cuenta que la sangre es un bien escaso, por lo que debe aplicarse un uso racional de la misma, para no limitar su disponibilidad en situaciones de verdadera necesidad.

2.2.2.1 Transmisión enfermedades víricas

Es conocido que ciertos agentes víricos como el virus de Epstein-Barr (VEB), el citomegalovirus (CMV), el virus de la leucemia-linfoma de células T o los virus herpes 6-8 están estrechamente relacionados con los leucocitos presentes en los productos sanguíneos (73). Sin embargo, otros virus no están ligados a la presencia de células para su transmisión, siendo ejemplos el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de las hepatitis B y C o el parvovirus B19.

A pesar de este riesgo, las mejoras en la selección y cribado de donantes, y las medidas de inactivación viral que se realizan a los productos sanguíneos, han conseguido una importante disminución, en las últimas décadas, de la transmisión vírica asociada al uso de sangre alogénica.

El riesgo de transmisión de VIH, en el contexto de una transfusión, ha disminuido de forma importante, considerándose excepcional gracias al estudio de los donantes y a la mejora de las pruebas diagnósticas que se utilizan para la detección del anti-VIH1/2 y la detección del antígeno VIH p24. Lamentablemente el período ventana que posee

este virus, hace que aún se describa algún caso de infección atribuible a una transfusión de sangre. Los nuevos test basados en la detección de ácidos nucleicos, como el “polimerase Chain reaction PCR-RNA” han conseguido disminuir el riesgo de transmisión de 1:1.468.000 a un 1:2.135.000 por unidad transfundida (74), y el periodo de ventana también se ha visto modificado de 16 a 11 días (75).

El virus de la hepatitis C, un agente causal típico de infección tras transfusión de hemoderivados, presentaba un riesgo de un caso por 276.000 transfusiones, con un largo período de ventana de unos 70 días. Con la introducción del RNA-PCR para su detección en las unidades sanguíneas a transfundir, se ha conseguido disminuir el periodo de ventana a 10 días (75), y el riesgo transfusional se sitúa en 1:1.935.000-1:3.100.000 unidades transfundidas (76).

El virus de la hepatitis B presentaba un riesgo de transmisión de 1:205.000 unidades de sangre con un periodo de ventana de 59 días, pero la utilización de una DNA-PCR, que no se utiliza de rutina, puede reducir el periodo de ventana a 29 días, estimándose una reducción del riesgo en un 42,2% (74).

Otro agente vírico que puede transmitirse en el contexto de una transfusión de sangre es el Parvovirus B19, para el que la mayoría de la población es inmune, pero que requiere especial atención en poblaciones de riesgo como embarazadas, pacientes con anemia drepanocítica y pacientes inmunodeprimidos, en cuyo caso la infección puede originar hidrops fetal, crisis aplásicas y aplasia medular crónica respectivamente.

2.2.2.2 Contaminación bacteriana en la transfusión de sangre alogénica

Aunque los avances tecnológicos y los progresos en medios de conservación han conseguido disminuir la contaminación bacteriana en los productos sanguíneos, la disminución no ha sido tan evidente como el marcado descenso ocurrido con los agentes víricos (77). Esto ha hecho que las infecciones bacterianas hayan pasado a ser uno de los riesgos más importantes tras una transfusión.

Las fuentes de contaminación bacterianas podemos localizarlas en el brazo del donante, la bacteriemia en el donante, equipos de extracción contaminados y la contaminación durante el procesamiento y el almacenamiento de la sangre y hemoderivados, por lo que todos estos factores deberán ser controlados para minimizar al máximo este riesgo, potencialmente grave, que supone la segunda causa de muerte relacionada con la transfusión (78).

Es importante conocer que el componente sanguíneo que se asocia a un mayor riesgo de contaminación bacteriana son las plaquetas, explicado por la necesidad de almacenamiento a una temperatura entre 20-24°C, lo que favorece la colonización bacteriana. Por el contrario, la conservación de los hematíes a temperaturas más bajas (4°C), permiten únicamente el crecimiento de ciertas bacterias (79), lo que limita el riesgo absoluto de contaminación. Un estudio en la población australiana, sitúa el riesgo de infección bacteriana tras transfusión en 1:250 000 por unidad de plaquetas y en 1:2.500.000 por unidad de hematíes (80), con los actuales medios de prevención y diagnóstico disponibles.

2.2.2.3 Transmisión de otros agentes

El riesgo de transmisión de enfermedades infecto-contagiosas no está limitado únicamente a bacterias y virus, sino que otros agentes pueden verse involucrados.

La variante humana de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (vECJ) es una enfermedad transmitida por priones que puede adquirirse en el contexto de una transfusión, riesgo conocido desde que se detectó el prión de la vECJ en los linfocitos humanos (81). Esto se confirmó en los primeros casos descritos en la literatura tras transfusión sanguínea (82), y puso en alerta a las autoridades competentes para minimizar los riesgos. En España, se eliminaron los leucocitos de la sangre, lo que aumentó en un 20% el coste de la unidad sanguínea, y se prohibió la donación de sangre a personas que hubiesen vivido en Reino Unido entre los años 1980-1996.

Otros agentes a tener en cuenta son la Leishmania (83), Trypanosoma (84), Toxoplasma (85) o Plasmodium (86), los cuales pueden ser transmitidos con la transfusión de hemoderivados como ha demostrado la bibliografía.

2.2.2.4 Complicaciones inmunológicas

Tras la implantación de las pruebas de detección del genoma viral, las complicaciones inmunológicas han pasado a representar uno de los principales riesgos de la transfusión. Estos accidentes inmunológicos suelen relacionarse con un error humano, por lo que son potencialmente evitables.

Tabla 1. Complicaciones de origen inmunológico durante TSA.
Accidentes hemolíticos
Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)
Enfermedad de injerto contra huésped (EICH)
Reacción febril no hemolítica postransfusional
Alergia o reacciones anafilácticas
Púrpura trombocitopénica aguda postransfusional
Inmunomodulación por transfusión (TRIM)

Los accidentes hemolíticos transfusionales son la principal causa de muerte asociada a la transfusión, siendo la manifestación más frecuente de una incompatibilidad ABO debida a errores humanos. Se pueden ocasionar al transfundir hematíes, plaquetas o plasma fresco congelado, pudiendo dar un fenómeno hemolítico agudo o diferido (87).

Otro de los riesgos potenciales es la lesión pulmonar aguda por transfusión o “Transfusion-related acute lung injury” (TRALI). Clínicamente se presenta como un distrés respiratorio agudo tras una transfusión, presentando una etiopatogenia desconocida y situándose como la tercera causa de muerte postransfusional (88). Es más frecuente con la utilización de hematíes o con el plasma fresco congelado.

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH), está estrechamente relacionada con la existencia de linfocitos del donante, transfundidos a un receptor no inmunocompetente que es incapaz de eliminarlos, generándose una respuesta inmune de los linfocitos T del donante que atacaran al receptor. Es una reacción de baja frecuencia en la medicina transfusional, pero que cuando sucede, presenta altas tasa de mortalidad (89).

Aunque de bajo riesgo, otra de las complicaciones de origen inmunológico que podemos encontrar tras una transfusión es la reacción febril no hemolítica postransfusional, caracterizada por un aumento de la temperatura de 1°C, y que suele asociar la presencia de escalofríos, y en alguna ocasión, la existencia de malestar general, todo ello atribuido al estado proinflamatorio que desencadena una transfusión. La desleucotización ha mostrado una disminución en la incidencia de estas reacciones febriles (90).

El contacto del organismo con un material extraño como la sangre, puede desencadenar reacciones anafilácticas, mediadas por la degranulación masiva de mastocitos. La clínica se presenta de forma inmediata, y es desencadenada por la producción de anticuerpos, en pacientes previamente sensibilizados a un Ag particular, cuando vuelven a ser expuestos al alérgeno, presente en el plasma del producto transfundido. La causa más frecuente es la presencia de anti-IgA en el receptor, característica de pacientes afectos de déficit de Ig-A.

Cuando un paciente ha recibido una transfusión, y a los 5-10 días comienza con una trombocitopenia grave y aislada, deberemos sospechar una púrpura trombocitopénica postransfusional, ocasionada habitualmente por la presencia de anticuerpos frente a algún antígeno plaquetario, siendo el más frecuentemente implicado el HPA-1. Clínicamente el paciente puede mostrar epistaxis, hematuria o sangrados orgánicos en el periodo postransfusional.

Por último, hay que destacar el fenómeno denominado inmunomodulación por transfusión (TRIM), que se refiere a los cambios inmunológicos que el plasma y/o las células de la sangre alogénica producen en el receptor. La inmunomodulación se

comenzó a intuir al observar que, en pacientes con insuficiencia renal, la tolerancia inmunológica al riñón trasplantado era mejor en los casos que habían recibido mayor cantidad de transfusiones de sangre alogénica (91). Este fenómeno inmunomodulador, podría explicar la mayor morbilidad y mortalidad que presentan los pacientes quirúrgicos transfundidos con sangre alogénica, demostrándose evidencia firme de un incremento en las infecciones postoperatorias y presencia de problemas en la cicatrización, lo que en última instancia condicionaría una mayor estancia hospitalaria y un elevado coste sanitario (92-96).

2.2.3 Factores de riesgo para la TSA en cirugía ortopédica: Anemia preoperatoria

La anemia es el descenso patológico de la masa eritrocitaria, clásicamente definida como una concentración de hemoglobina (Hb) <13g/dl para los varones y <12g/dl para las mujeres (97,98). Con dicha definición, su prevalencia se encuentra en torno al 30% de los pacientes quirúrgicos no cardíacos (99), situándose en la mayoría de series entre un 15-40% de los pacientes prequirúrgicos (100), dependiendo esta prevalencia del tipo de cirugía, la edad del paciente, el sexo y los criterios para definir la anemia.

En un tercio de los pacientes con anemia, esta se relaciona con un déficit de nutrientes, siendo la deficiencia de hierro la más prevalente. Otro tercio, se podría catalogar como anemia de proceso crónico, donde los mediadores humorales del sistema inmune inhiben la eritropoyesis y disminuyen la absorción intestinal de hierro. Un 15 % de los casos, respondería a una causa mixta (déficit de nutrientes y proceso crónico) y el 20% restante correspondería a casos de difícil catalogación o causa desconocida (101).

Esta definición clásica de la anemia no se considera válida en el paciente prequirúrgico, para el que es más adecuado el término, recientemente introducido por Muñoz (102), de «Concentración de Hb preoperatoria no óptima», que considera

como anémico a todo paciente con Hb preoperatoria inferior a 13 g/dl, independientemente del sexo, por lo que todo paciente que vaya a ser sometido a una artroplastia de cadera primaria, debería presentar una Hb preoperatoria igual o superior a 13 gr/dl, para minimizar al máximo el riesgo de TSA.

La anemia preoperatoria es un importante factor independiente de riesgo para la TSA en cirugías con pérdida sanguínea moderada o grave, como es el caso de la cirugía ortopédica mayor (103). Para algunos autores es el principal factor de riesgo en cirugía ortopédica mayor, mostrando que una $Hb < 11 \text{ gr/dl}$, en un paciente prequirúrgico, supone un importante aumento del riesgo de transfusión (OR: 13,92; $p < 0,001$) (104).

Además, también se ha demostrado que la gravedad de la anemia preoperatoria se correlaciona con los resultados postoperatorios, es decir, existe una «curva de gravedad-respuesta» capaz de predecir los malos resultados postoperatorios, traducidos en un aumento de la estancia hospitalaria y del riesgo infeccioso (105-109).

2.3 ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

La sangre es un recurso valioso y la TSA, aunque beneficiosa cuando está indicada, asocia unos riesgos importantes. La posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas, aparición de reacciones inmunes, errores transfusionales, así como la escasez de sangre y el coste económico del procedimiento transfusional, ha hecho que se estudien y desarrollen una serie de medidas, farmacológicas y no farmacológicas, con el objetivo de reducir al máximo las necesidades transfusionales en cirugía ortopédica.

2.3.1 Medidas no farmacológicas de ahorro de sangre

2.3.1.1 Transfusión de sangre autóloga

El término transfusión autóloga hace referencia a todos aquellos procedimientos de transfusión mediante los cuales se reinfunde cualquier componente sanguíneo al mismo sujeto que voluntariamente lo había donado con anterioridad. La transfusión autóloga incluye tres modalidades principales: predonación de sangre autóloga, hemodilución normovolémica y recuperación de la sangre intra o postoperatoria.

La transfusión de sangre autóloga o autotransfusión, presenta ciertas ventajas respecto a la transfusión alogénica, ya que desaparecen la mayoría de las complicaciones de origen inmunológico y de los riesgos de transmisión de enfermedades infecto-contagiosas, además de disminuir el consumo de sangre de banco para el uso general. Sin embargo, presenta algunos problemas ya que la cantidad disponible es limitada, puede condicionar un descenso de la hemoglobina en el paciente prequirúrgico, y algunas de las complicaciones no inmunes no desaparecen.

Predonación de sangre autóloga (PSA)

Del total de transfusiones realizadas en Europa, un 4,2% corresponden a transfusiones autólogas, aunque la cifra es muy variable según los países, oscilando

entre el 8,9% de Italia y cifras inferiores al 0,05% del Reino Unido. España se encuentra en una posición intermedia, con un porcentaje de transfusión autóloga del 2,4 % (110).

Los programas de donación de sangre autóloga preoperatoria han resultado efectivos para minimizar el riesgo de TSA. Algunos estudios, muestran descensos del 63% en la probabilidad de recibir una transfusión alogénica, variando en función del tipo de cirugía (111), y consideran la autodonación como un factor protector para la alotransfusión (112, 113).

Sin embargo, otros estudios, como el de Feagan (114), que también muestran un descenso en la tasa de alotransfusión en pacientes sometidos a artroplastia, destacan que los pacientes que forman parte del programa de autodonación presentan unas mejores condiciones médicas basales respecto a aquellos no incluidos en el programa. Esta diferencia se explica por la existencia de criterios clínicos y analíticos para la inclusión en estos programas de autodonación, entre los que se encuentra tener una Hb previa > 11gr/dl, lo que ya de por sí sería un factor protector y limitaría per se el riesgo transfusional.

En nuestra experiencia, aunque esta técnica puede resultar efectiva, consideramos que requiere de una programación quirúrgica previsible y adecuada tanto para la predonación como para el uso postoperatorio, dado que las unidades sanguíneas predonadas tienen un tiempo de almacenaje máximo de 35 días, lo que requiere una importante coordinación entre los distintos servicios implicados.

Aunque se ha visto un menor riesgo de exposición a sangre alogénica en estos pacientes, también se ha evidenciado un aumento del riesgo de ser transfundidos independientemente del tipo de sangre que se utilice (115). Esto se debe a una política transfusional más liberal cuando se utiliza sangre autóloga, y a que el paciente presenta una Hb preoperatoria más baja por la anemia propia de la predonación.

Otro de los inconvenientes de este procedimiento es el elevado número de unidades hemáticas que se desechan por falta de uso, así como el mayor coste asociado a la bolsa de autotransfusión, aunque esta diferencia de gasto ha disminuido con la aplicación de filtros de desleucotización en la sangre alogénica.

Hemodilución normovolémica

La hemodilución normovolémica es la extracción de sangre total de un paciente, mientras se restaura el volumen sanguíneo circulante con cristaloideos, poco antes de una pérdida sanguínea quirúrgica que se prevé significativa. De esta manera reducimos la masa eritrocitaria circulante, de modo que la hemorragia durante el acto quirúrgico supondrá menor pérdida de masa eritrocitaria, la cual será reinfundida tras la cirugía.

Aunque esta técnica es defendida por algunos autores frente a la autodonación (116,117), y cuenta con centros en los que se realiza de forma rutinaria, existen metaanálisis (118) que no demostraron una eficacia lo suficientemente significativa como para justificar su utilización de forma generalizada. Del mismo modo, cuando se combina con otras medidas de ahorro de sangre, su eficacia en cirugía electiva se ve muy limitada.

Recuperadores sanguíneos

La recuperación sanguínea intraoperatoria se lleva a cabo con un sistema de aspiración de sangre del campo quirúrgico que, posteriormente, será procesada y reinfundida mediante un dispositivo automatizado denominado autotransfusor o “cell saver” (119).

La recuperación postoperatoria, funciona con el mismo principio, pero obteniendo la sangre de los drenajes postoperatorios. Aunque existen dudas sobre su utilidad, la recuperación sanguínea postoperatoria ha conseguido ser eficaz en la minimización del riesgo transfusional tras cirugía protésica de cadera, aunque no reduce el número de unidades transfundidas (120-122).

Los sistemas utilizados sólo recuperan el 50-60% de la sangre perdida durante el acto quirúrgico, lo que, junto al elevado coste del material fungible, hace que sólo este indicado en procedimientos en los que se prevé un sangrado intraoperatorio mayor a 1.000 – 1.500 ml o superior al 20% de la volemia, o bien, cuando se anticipa que se podrá recuperar al menos una unidad de concentrado de hematíes (123).

La verdadera eficacia de la recuperación sanguínea es un tema sujeto a controversia. La Cochrane publicó un metaanálisis sobre el uso de recuperadores sanguíneos, llegando a la conclusión de que, en cirugía electiva, el rescate celular podía ser eficaz para disminuir la TSA, aunque remarcaban la baja calidad de los estudios analizados y la alta posibilidad de sesgos.

Dentro de este apartado, es conveniente hacer mención a la utilización sistemática de drenajes de succión, que, durante años, ha sido una práctica “tradicional” en la cirugía primaria de prótesis de cadera. Los drenajes pretenden evitar la formación de colecciones hemáticas profundas, ayudando a la cicatrización de la herida. Sin embargo, representan una potencial puerta de entrada a la infección, y podrían contribuir a una mayor pérdida hemática postoperatoria al perderse el efecto de taponamiento del hematoma.

A principios del presente siglo, comenzaron a aparecer estudios que tratan de evaluar el balance riesgo-beneficio de esta práctica. En algunos de ellos, no se encuentra ninguna repercusión del uso de drenajes sobre la cicatrización de la herida, presencia de complicaciones locales, pérdida hemática postoperatoria e incidencia de transfusión sanguínea (124, 125). Otros, en cambio, coinciden en que el uso de drenajes no aporta ventajas a la evolución postoperatoria local, pero hallan una incidencia de transfusiones sanguíneas significativamente mayor (126, 127). Con la aparición de los protocolos postoperatorios de recuperación rápida, el uso de drenajes se ha vuelto a reconsiderar en términos de eficacia y de eficiencia, recomendándose evitarlos, entre otros motivos, para reducir el riesgo de transfusión sanguínea postoperatoria (128, 129), o no mantenerlos durante más de 24 horas (130).

2.3.1.2 Criterios transfusionales restrictivos

Para llevar a cabo una transfusión de forma adecuada, antes será necesario definir el nivel de hemoglobina por debajo del cual estará indicada la transfusión, lo que nos permitirá desarrollar una óptima estrategia transfusional.

En contraposición a los criterios transfusionales liberales que se utilizaban clásicamente, surgieron los criterios restrictivos, con la finalidad de llevar a cabo una política transfusional más racional y limitada, sin comprometer la seguridad del paciente ni la calidad en la asistencia, y aportando además un ahorro al gasto sanitario. Estos criterios restrictivos limitan la transfusión a aquellos pacientes que presentan sintomatología de anemia aguda (hipotensión refractaria, taquicardia, taquipnea, mareo y/o fatiga) o si el paciente presenta una hemoglobina menor a 7-8 gr/dl, o hemoglobina menor a 9 gr/dl en pacientes con patología crónicas (insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica o insuficiencia renal) (131,132).

La aplicación de estos criterios restrictivos se traduce en un importante ahorro en el consumo de sangre de banco, pero, además, se ha demostrado que no empeoran los resultados en el paciente quirúrgico, incluso en algunos estudios estos resultados son mejores (133). Metaanálisis realizados por la Cochrane han demostrado que la adopción de estos criterios, permite disminuir la proporción de pacientes expuestos a una transfusión de eritrocitos en un 43%, sin comprometer la morbilidad a los 30 días post-cirugía, especialmente en pacientes sin comorbilidad cardíaca (134, 135).

Los mayores problemas para la aplicación del criterio transfusional restrictivo se dan en pacientes con enfermedades crónicas, cuya capacidad de respuesta ante una anemia aguda se ve mermada. Carson (136, 137), estudió la implementación de una política transfusional restrictiva en pacientes cardíacas, con límites para la transfusión de 7gr/dl, sin encontrar diferencias con el umbral transfusional de 10 gr/dl, en cuanto a supervivencia. En la misma dirección encontramos el estudio de Grover (138) que, situando los límites transfusionales en 8gr/dl para pacientes cardíacas, no encontró un aumento de la morbilidad postoperatoria ni aumento de la estancia hospitalaria.

Por tanto, la política transfusional restrictiva se encuentra respaldada por la evidencia existente en la literatura, demostrando un importante descenso del consumo de unidades de hematíes, sin comprometer la seguridad del paciente. Esto ha llevado al apoyo institucional de esta práctica como un modelo de gestión costo-efectivo en las políticas sanitarias de nuestro país (139).

2.3.2 Medidas farmacológicas de ahorro de sangre

Las alternativas farmacológicas para el ahorro de sangre, podemos dividir las en tres tipos:

- A. Sustancias que aumentan la masa eritrocitaria
- B. Fármacos promotores de la hemostasia
- C. Sustitutivos sanguíneos artificiales

2.3.2.1 Sustancias que aumentan la masa eritrocitaria

Hierro

Los mecanismos fisiológicos de compensación inducen un aumento de la actividad eritropoyética como respuesta a la pérdida de masa eritrocitaria, ya sea provocada por una autodonación o por la hemorragia perioperatoria. En otras ocasiones, el aumento de la eritropoyesis está determinada por la administración de eritropoyetina. En cualquiera de los casos, para asegurar una correcta eritropoyesis, necesitaremos un adecuado aporte de hierro que permita la síntesis de hemoglobina, siendo en ocasiones insuficiente el aporte enteral del mismo, y precisando la administración intravenosa.

Hierro oral

El hierro oral es el tratamiento de elección para la anemia ferropénica, en concreto su formulación como sulfato ferroso (140). Se recomienda su administración en ayunas ya que muchos alimentos disminuyen la absorción de hierro (hasta en un 40 a 50%) debido a la formación de complejos poco solubles. Algunas de las sustancias que inhiben la absorción de hierro son el calcio, los fosfatos, los fitatos o los fenoles. Mientras que otros elementos facilitan su absorción, como la vitamina C, citratos y ácido clorhídrico, por lo que deberá tenerse en cuenta cuando se prescriba un

tratamiento. El uso de hierro oral se contraindica en casos de enfermedad inflamatoria gastrointestinal, hemorragia digestiva alta y úlcus gastroduodenal.

La administración de ferroterapia oral se encuentra indicada en pacientes adscritos a un programa de autodonación preoperatoria y en pacientes tratados con eritropoyetina de forma previa a la cirugía. Esta administración de hierro oral, de forma preoperatoria, en pacientes programados para cirugía protésica del miembro inferior ha demostrado su eficacia, aunque ha sido inferior a la de la ferroterapia intravenosa (141, 142).

En el periodo postoperatorio la eficacia del hierro oral está más que discutida, y parece que no es eficaz para el tratamiento de la anemia postquirúrgica en pacientes sometidos a remplazo protésico de cadera y rodilla (143). De la misma forma tampoco es efectivo en el caso de fracturas de cadera, donde la disminución en la absorción digestiva basal, hace que la forma oral se haya abandonado en favor de la presentación intravenosa, para el tratamiento de la anemia postoperatoria.

Hierro intravenoso

A diferencia de la terapia oral, el hierro intravenoso repone con mayor rapidez los depósitos férricos y además evita la intolerancia gastrointestinal. Las indicaciones de esta modalidad intravenosa son la malabsorción intestinal, la contraindicación o intolerancia a la ferroterapia oral, las pérdidas incontroladas de sangre y el déficit funcional de hierro.

Una de las primeras formulaciones para la ferroterapia intravenosa fue el hierro dextrano, que se asociaba un alto índice de complicaciones (25%) y un no despreciable riesgo de shock anafiláctico del 2-4,7%, que resultaba mortal en el 15,8% de los casos, lo que limitaba su uso generalizado. La aparición del hierro sacarosa, con un mejor perfil de seguridad, ha permitido ampliar su uso y establecer nuevas indicaciones (144).

El hierro sacarosa presenta una buena tolerancia clínica dada su estructura molecular, que se asemeja mucho a la de la ferritina. Tiene un inicio de acción rápido, con una duración prolongada en el tiempo y su eliminación renal es escasa. Presenta además un buen perfil de seguridad, ya que sus efectos secundarios son poco frecuentes (<0,5%), y en caso de aparición suelen ser de carácter leve (flebitis, sabor metálico, dolor durante la infusión), a diferencia de los preparados por vía oral que pueden presentar tasas de complicaciones de hasta el 40%.

El uso de la ferroterapia intravenosa no ha demostrado un aumento del riesgo de infección o de mortalidad asociado a su uso (145) y, en el caso de la cirugía electiva de cadera, el tratamiento perioperatorio con hierro intravenoso mejora la hemoglobina y reduce las necesidades transfusionales (146).

Eritropoyetina recombinante humana (EPOrh)

Este fármaco es un estimulador directo de la eritropoyesis. La eritropoyetina es la hormona que controla la población de hematíes al inducir la diferenciación de las células progenitoras en la médula ósea.

Aunque inicialmente se indicó para tratar la anemia de pacientes con insuficiencia renal crónica, con el tiempo sus indicaciones se han ido ampliando. En los últimos años, el uso de EPO se ha extendido a anemias asociadas a patologías no renales: anemia asociada a cáncer, pacientes VIH en tratamiento con zidovudina y niveles de EPO endógena < de 500mU/ml, pacientes con anemia preoperatoria, programas de donación autóloga y trasplante alogénico de médula ósea (147).

La EPO solo debería administrarse en casos de cirugía electiva si se prevé un sangrado perioperatorio moderado-alto o en casos de pacientes críticos con una hemoglobina preoperatoria menor a 13 gr/dl. El objetivo terapéutico debe centrarse en incrementar al menos 1 gr/dl el nivel de hemoglobina, y el tratamiento debe interrumpirse si se alcanza un nivel de hemoglobina de 15 g/dl, debido a los riesgos asociados. Estos niveles altos de hemoglobina se han asociado al aumento de la presión arterial, o agravamiento de una hipertensión existente, y a la aparición de fenómenos

trombóticos, lo que explica que pacientes con patología cardiovascular grave, hipertensión arterial no controlada o antecedentes de enfermedad tromboembólica, deban excluirse de cualquier protocolo que incluya el tratamiento con este fármaco (148).

La EPO, administrada preoperatoriamente, ha demostrado su eficacia frente a placebo para disminuir el riesgo de transfusión de sangre alogénica en cirugía ortopédica y cardíaca (149). La máxima eficacia se consigue en pacientes con hemoglobina entre 10-13 g/dl, siendo la mejora obtenida en la hemoglobina preoperatoria independiente de la edad, lo que la convierte en un arma terapéutica eficaz en pacientes de edad avanzada.

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

2.3.2.2 Fármacos promotores de la hemostasia

Existen diferentes fármacos que se han utilizado para disminuir el sangrado perioperatorio. Entre ellos cabe destacar a los aminoácidos antifibrinolíticos (ácido tranexámico y el ácido épsilon-aminocaproico), la aprotinina y la desmopresina.

Aprotinina

La aprotinina es un agente antifibrinolítico, inhibidor de la serina-proteasa, que se utiliza en el ámbito de la cirugía cardíaca y la cirugía hepática, con la finalidad de reducir las pérdidas perioperatorias de sangre. En cirugía ortopédica, no se utiliza debido al alto riesgo de reacción anafiláctica en casos de reexposición y por el riesgo asociado de trombosis, derivado de su efecto antifibrinolítico.

Se recomendaba limitar su uso a los casos que se estime un sangrado importante (como podrían ser en nuestro caso, las artroplastias bilaterales o de revisión), o para pacientes como los testigos de Jehová donde otras estrategias de ahorro de sangre no son aplicables. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), suspendió la comercialización de este fármaco por la elevada tasa de mortalidad asociada a su utilización, que se detectó en un estudio canadiense sobre reducción de sangrado en cirugía cardíaca (150).

Ácido tranexámico (ATX)

El ácido tranexámico, descubierto en 1962 (151, 152), es un derivado sintético de la lisina con actividad antifibrinolítica pura, que frena el sistema fisiológico de la fibrinólisis, evitando la degradación de la fibrina. Otro posible efecto es de protección de las plaquetas, basado en su efecto antiplasmina y en la inhibición del factor de activación plaquetario (153-155).

Su utilización sistemática ha demostrado que es un fármaco eficaz, seguro y costo-efectivo (156, 157) para el ahorro de sangre en la artroplastia total de cadera, tanto de administración intravenosa (158-162) como, más recientemente, tópica (163-165) o incluso vía oral (166).

La vía de administración más común para el ácido tranexámico, en los estudios publicados en relación con la artroplastia total, es la intravenosa, con una vida media que se estima entre 80 y 120 minutos (167, 168). El ácido tranexámico penetra rápidamente en el fluido sinovial y membranas serosas, igualándose la concentración en el líquido sinovial con la del plasma a los 15 minutos de la administración endovenosa (169). La administración tópica, otra vía frecuente en la artroplastia total, tiene la ventaja de su baja absorción sistémica. Wong (170) demostró que los niveles plasmáticos del ácido tranexámico, administrado tópicamente, eran un 70% más bajos que los de una dosis equivalente administrada por vía intravenosa.

Al igual que la aprotinina, su uso podría asociar complicaciones trombóticas, lo que condiciona su uso generalizado, aunque revisiones de la Cochrane (171) han mostrado

su eficacia y su bajo índice de complicaciones trombóticas en comparación con otros antifibrinolíticos. Aun así, el ácido tranexámico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad y alergia al fármaco, historia de trombosis venosa o arterial, riesgo intrínseco para la trombosis o tromboembolia, insuficiencia renal aguda, hemorragia subaracnoidea y antecedente de convulsiones (172).

Desmopresina

El acetato de desmopresina (DDAVP) estimula la liberación de factor VIII y de factor de Von Willebrand desde el endotelio, aumentando los niveles plasmáticos de los mismos.

Se ha utilizado de forma preoperatoria en formas moderadas de hemofilia A y en algunas variedades de la enfermedad de Von Willebrand. Un metaanálisis de la Cochrane (173), que analizaba 18 estudios randomizados, concluyó que no existía un beneficio claro en el uso de desmopresina como medio para disminuir la TSA en pacientes sin alteraciones de la coagulación de base.

2.3.2.3 Sustitutos sanguíneos artificiales

Los sustitutos de la sangre, muchos de ellos aún en desarrollo, pueden constituir, en un futuro no muy lejano, un importante medio terapéutico capaz de sustituir el empleo de componentes de la sangre alogénica evitando sus riesgos inherentes. Pero todavía se encuentran lejos de ser productos aplicables a la práctica clínica diaria como una alternativa real a la TSA.

Dentro de los sustitutos, podemos encontrar tres modalidades distintas:

- Las emulsiones fluorocarbonadas, que se caracterizan por que el oxígeno va disuelto de forma directa en la emulsión. Son sustancias biológicamente inertes, pero no exentas de complicaciones, ya que los emulsionantes utilizados pueden ocasionar efectos adversos. La nueva generación de emulsionantes,

basados en los fosfolípidos de yema de huevo, que son los utilizados en nutrición parenteral, han incrementado la estabilidad de los perfluorocarbonos y han reducido considerablemente los efectos adversos.

- Las soluciones de hemoglobina: el uso de soluciones de hemoglobina libre, proveniente de hematíes hemolizados, se empezó a utilizar en 1940, pero los importantes efectos secundarios limitaron mucho su utilización. El uso de estas soluciones de hemoglobina como transportador artificial de oxígeno tiene muchas ventajas, pero también comporta muchos inconvenientes, la mayoría derivados de la rápida disociación de la molécula de Hb cuando se encuentra fuera de los hematíes, lo que se ha intentado solucionar aportando uniones intra e intermetaméricas para dar estabilidad al compuesto.
- La hemoglobina encapsulada está basada en obtener sustancias artificiales, semejantes a la membrana del hematíe, para actuar de reservorio de las soluciones de hemoglobina. El proyecto que ha obtenido mejores resultados es el uso de microcápsulas liposómicas. La envoltura liposomal es de origen sintético, lo que impide la contaminación biológica, aunque se desconoce si los liposomas pueden ocasionar alguna anomalía a nivel del sistema retículo endotelial. Las microcápsulas liposómicas de Hb representan, en estos momentos, el sustituto artificial más similar a los hematíes humanos, pero la complejidad del proceso de producción, así como su elevado coste, dificultan la progresión de esta línea de investigación.

2.4. PROTOCOLO DE AHORRO DE SANGRE DE NUESTRO CENTRO

El Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza comenzó a incorporar, hace más de una década, diversas estrategias para reducir la exposición de los pacientes a la transfusión de sangre alogénica (174-176). En el pasado, se utilizaron medios como la donación autóloga preoperatoria o los recuperadores postoperatorios, que en la actualidad ya no utilizamos.

Desde 2008 contamos con un Protocolo de Ahorro de Sangre (177) que se aplica de manera sistemática a todos los pacientes que van a ser intervenidos de artroplastia total de rodilla o cadera, basado en la actualización del Documento Sevilla (178).

Inicialmente, el protocolo constaba de unos criterios transfusionales restrictivos, y de medidas farmacológicas para la estimulación de la eritropoyesis. Con estas medidas, se consiguió reducir la incidencia de transfusión en la prótesis total de cadera, desde cifras del 70% a cifras de 32,6% en nuestro centro.

El último procedimiento que hemos introducido, es la administración de ácido tranexámico tópico de forma sistematizada, consiguiendo rebajar la tasa transfusional, en la prótesis total de cadera, a un 12%, como demostró el trabajo de Pérez-Jimeno (179).

El protocolo de ahorro de sangre actualmente en uso, incluye por las siguientes actuaciones:

- Criterios transfusionales restrictivos:
 - Anemia aguda con síntomas, independientemente del nivel de hemoglobina.
 - Hemoglobina inferior a 10 g/dl en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y/o insuficiencia vascular grave.
 - Hemoglobina inferior a 8 g/dl en pacientes sin factores de riesgo.

- Medidas farmacológicas para la estimulación de la eritropoyesis:
 - Hierro intravenoso (Venofer®): 200 mg cada 48 horas (máximo 600 mg a la semana), 3 dosis.
 - Ácido fólico (Acfol® 5 mg): 1 comprimido vía oral cada 24 horas durante la estancia hospitalaria.
 - Vitamina B12 (Optovite® 1000 gammas): 1 ampolla intramuscular (dosis única).
 - Epoetina alfa 600 UI por kilogramo subcutáneas (Eprex®) en el preoperatorio. Sólo en los casos en que la hemoglobina al ingreso sea menor de 13 g/dl (dosis única).
- Medidas para minimizar las pérdidas sanguíneas:
 - Ácido tranexámico (Amchafibrin®): 2 gramos vía tópica. Si se utilizan drenajes aspirativos, la aspiración no se inicia hasta pasados 30 minutos.

2.4.1 PATIENT BLOOD MANAGEMENT (PBM)

La TSA es un riesgo potencial en todo paciente que va a ser sometido a una ATC, dada la inherente pérdida sanguínea que conlleva la técnica quirúrgica. Conociendo las desventajas clínicas, económicas y logísticas de la transfusión sanguínea se han promovido recomendaciones y planes de actuación para un uso restrictivo de los productos sanguíneos, particularmente con el fin de evitar todas aquellas transfusiones innecesarias.

En la actualidad, los cuidados perioperatorios de los pacientes que van a someterse a una intervención con riesgo de sangrado, han ido evolucionando hacia un enfoque multimodal y multidisciplinar buscando los mejores resultados clínicos con la menor tasa de complicaciones y todo desde un punto de vista coste-efectivo (68, 69).

En la última década se ha desarrollado en todo el mundo los programas de Patient Blood Management (PBM), definidos como «la aplicación oportuna de conceptos médicos y quirúrgicos diseñados para mantener la concentración de hemoglobina, optimizar la hemostasia y minimizar la pérdida de sangre, en un esfuerzo para mejorar los resultados del paciente». Ello implica que la conservación de la sangre del propio paciente es el eje central de los programas de PBM, evitando el uso innecesario de componentes sanguíneos (180, 181). La Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 2010 alienta a todos los estados miembros a implementar programas de PBM empleando múltiples estrategias combinadas para aumentar y preservar el volumen autólogo de eritrocitos a fin de minimizar la exposición innecesaria a transfusiones de sangre alogénica (182). El Consejo de Europa, en el mismo año, promovió el «uso óptimo de la sangre» emitiendo unas instrucciones para el uso seguro, clínicamente eficaz y eficiente de la sangre en Europa (183).

El PBM no es una intervención en sí misma, sino un conjunto de intervenciones que deben ser realizadas por un equipo multidisciplinario con apoyo institucional, considerando 3 principios fundamentales: primero, el manejo de la anemia del paciente, que involucra principalmente la detección temprana de anemia y el uso de tratamientos nutricionales y farmacéuticos para apoyar la eritropoyesis; en segundo

lugar, el uso de medidas interdisciplinarias de conservación de la sangre para reducir la pérdida iatrogénica, incluida la prevención y el manejo proactivo de la coagulopatía, técnicas anestésicas y quirúrgicas precisas, técnicas de conservación autóloga perioperatoria y minimización del volumen y la frecuencia de la flebotomía; y tercero, aprovechar la tolerancia a la anemia y la toma de decisiones centrada en el paciente para permitir un uso sanguíneo óptimo. Esto incluye la política transfusional «restrictiva» y los umbrales transfusionales fisiológicos, junto a la administración de concentrados de hematíes para conseguir la corrección de los síntomas de anemia o retornar la Hb a un rango seguro, así como apoyar la transfusión de concentrados de hematíes de «uno en uno» con reevaluación posterior. El PBM tiene pues como finalidad identificar a los pacientes con riesgo aumentado de transfusión, y les proporciona un plan para reducir o eliminar los requerimientos de transfusión alogénica con un riesgo de anemia aceptable, siempre desde un enfoque multimodal y con el trabajo de un equipo multidisciplinar adecuadamente formado.

La eficacia de este PBM ha sido demostrada en multitud de estudios en la bibliografía, donde ha mostrado ser una estrategia costo-efectiva en pacientes que van a ser sometidos a una artroplastia total de cadera, que reduce la TSA, y que nos permite asegurar unos mejores resultados clínicos con una baja tasa de complicaciones. El trabajo publicado por Gupta (184) no solo muestra unos mejores resultados clínicos tras la aplicación del PBM en cirugía ortopédica, sino que obtiene en estos pacientes unos mejores resultados clínicos y unas menores tasas de morbilidad, consiguiendo un descenso en la tasa de transfusión del 16,1% al 9,4% ($p < 0,0001$), y un descenso en el consumo de unidades de hematíes por paciente transfundido. De la misma forma, otros estudios como el publicado por Newman (185), estudiando la evolución de la tasa transfusional en un hospital australiano en los años 2009, 2012, 2014 y 2015, mostraba tasas transfusionales para la ATC de 38,5%, 24,4%, 12,5% y 8,5% respectivamente, demostrando la importancia relativa de la implantación de programas multimodales para el ahorro sanguíneo en cirugía protésica. Queda fuera de toda duda la eficacia del PBM en el manejo perioperatorio de la anemia aguda postquirúrgica, ya que algunos trabajos están consiguiendo situar la tasa transfusional tras ATC cercana al 0% (186-189), lo que explica nuestro interés en el desarrollo de

este protocolo multimodal para optimizar y mejorar al máximo los resultados de los pacientes que van a ser sometidos de forma electiva a una ATC, no solo reduciendo la tasa transfusional, sino traduciendo esta práctica en unos mejores resultados clínicos y económicos.

Sin embargo, aunque los beneficios de un programa de PBM, tanto para el sistema de salud como para el paciente, parecen innegables, su implementación no es fácil, ya que hay que superar varios obstáculos (190). El desarrollo e implementación de programas de PBM conlleva planificación y previsión; no van a ocurrir de forma espontánea por simple evolución porque, sencillamente, es demasiado fácil pedir una unidad de concentrado de hematíes al banco de sangre. Hay que transmitir conocimientos específicos a los profesionales involucrados, con el fin de obtener su compromiso con el programa. Para ejecutar el programa PBM, es necesario el liderazgo de un Coordinador, que tiene además que interactuar con médicos y enfermeros para su planificación, implementación y auditoría. Además, el Coordinador va a necesitar el apoyo de la dirección/gerencia de hospital, que facilite los aspectos organizativos derivados de su implementación. También será necesario el apoyo de las autoridades sanitarias, proporcionando la financiación necesaria para su puesta en marcha, aunque con el paso del tiempo el PBM producirá un ahorro significativo, convirtiéndose en un modelo costo-efectivo a todos los efectos.

3. OBJETIVO E HIPÓTESIS

3.1 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

En el año 2017 la Unidad de Cadera de nuestro centro modificó su protocolo de ahorro de sangre para adaptarlo a los criterios actuales de estrategia holística de PBM. Así, se añadieron 2 nuevas medidas a las que ya formaban parte del protocolo de ahorro existente. La primera fue la optimización preoperatoria de la hemoglobina en todos los pacientes programados para artroplastia total de cadera. La segunda, que se introdujo como recomendación, a diferencia de la primera, fue la limitación en el uso de drenajes, consistente en utilizar preferentemente un único drenaje, y retirarlo en las primeras 24 horas del postoperatorio, cuando el débito fuera inferior a 300 ml.

La introducción de este protocolo de PBM es el elemento diferencial que caracterizará a las cohortes sometidas a estudio.

3.1.1 OBJETIVOS PRIMARIOS

El objetivo principal del presente estudio es cuantificar la disminución de la tasa transfusional producida por la introducción del programa de PBM en artroplastia total primaria de cadera.

3.1.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar la eficacia del programa de optimización preoperatoria de la Hb, cuantificando la reducción en la incidencia de anemia preoperatoria en los pacientes intervenidos de prótesis total primaria de cadera.

Establecer la influencia del uso de drenajes sobre el sangrado postoperatorio y sobre las necesidades transfusionales.

Definir otros factores de riesgo que puedan condicionar una mayor incidencia de transfusiones tras una artroplastia total de cadera.

3.2 HIPÓTESIS DE ESTUDIO

3.2.2 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

La incorporación de un protocolo de optimización de la hemoglobina preoperatoria, dentro de un abordaje multimodal de Patient Blood Management en artroplastia total primaria de cadera, permite reducir en un 75% la incidencia de transfusión de sangre alogénica.

3.2.3 HIPÓTESIS NULA

La incorporación de un protocolo de optimización de la hemoglobina preoperatoria, dentro de un abordaje multimodal y multidisciplinar de Patient Blood Management en artroplastia total primaria de cadera, no consigue reducir de forma significativa la incidencia transfusional.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 MODELO DE ESTUDIO

Para demostrar la hipótesis propuesta definimos un modelo de estudio observacional analítico de tipo cohortes retrospectivo, seleccionando dos cohortes de pacientes intervenidos de prótesis total de cadera primaria por la Unidad de Cadera del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza).

En todos los pacientes se aplica el protocolo de ahorro de sangre diseñado para la artroplastia primaria de cadera, vigente desde 2008 en nuestro servicio, integrado por unos criterios transfusionales restrictivos, medidas farmacológicas para la estimulación de la eritropoyesis y la utilización protocolizada de ácido tranexámico tópico. El día 2 de enero de 2017 comenzó la aplicación práctica del programa de PBM, surgido de la incorporación de nuevas medidas al protocolo de ahorro de sangre ya existente: la optimización preoperatoria de la hemoglobina y la reducción de la utilización de drenajes. La aplicación del programa de PBM es el elemento diferenciador de las dos cohortes de estudio.

La cohorte de control (Grupo A), estará formada por aquellos pacientes intervenidos de ATC antes de que se iniciase la optimización preoperatoria de la anemia en nuestro centro (1 de enero 2015 a 31 de diciembre de 2016). La cohorte a estudio (Grupo B), estará integrada por los pacientes a quienes se ha aplicado el programa de PBM (2 de enero de 2017 a 31 de diciembre 2018).

4.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se establecieron las variables necesarias para el estudio, representativas de las características epidemiológicas y clínicas de la muestra, del procedimiento quirúrgico y de la evolución postoperatoria. Se escogieron también los parámetros analíticos que definieran la situación hematológica antes y después de la intervención y, cuando fuera el caso, previa y posterior a la optimización de la hemoglobina.

Las variables recogidas en ambos grupos se definieron para facilitar un posterior tratamiento estadístico que permitiera la comparación entre los grupos.

Para la recogida de los datos se planificó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de cada uno de los pacientes, parte de la cual se halla informatizada. La información sobre los casos elegibles para el estudio, procede de los registros internos de actividad de la Unidad de Cadera, estableciéndose como criterio de búsqueda las artroplastias primarias de cadera efectuadas entre el 01/01/2014 y el 31/12/2018.

4.3 SUJETOS A ESTUDIO

4.3.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Las dos cohortes seleccionadas para el estudio están constituidas por todos aquellos pacientes sometidos a cirugía primaria de prótesis de cadera, en la Unidad de Artroplastias del Hospital Universitario Miguel Servet, durante un periodo de cuatro años naturales consecutivos.

La cohorte de control la integrarán los pacientes intervenidos en el bienio previo a la introducción del programa de PBM (2015-2016). La cohorte de estudio estará formada por los pacientes intervenidos en los dos años siguientes a la introducción del PBM (2017-2018).

Todos los pacientes de la muestra fueron tratados por el mismo equipo de cirujanos, con pautas comunes para la preparación preoperatoria, técnica quirúrgica, tipo de implantes y manejo postoperatorio. Ambos grupos se sometieron al mismo programa de ahorro de sangre utilizado en la Unidad de Artroplastias, diferenciándose únicamente el grupo de estudio (grupo B) por la optimización preoperatoria de la anemia y la reducción en el uso de drenajes.

Consideramos como criterios de exclusión:

- Artroplastia total de cadera indicadas por fractura
- Contraindicación para el tratamiento de la anemia preoperatoria (Fe, EPOrh)
- Rechazo de la transfusión por el paciente.
- Imposibilidad de recoger alguna de las variables de estudio en la revisión de historias clínicas.

4.3.2 TAMAÑO MUESTRAL

La finalidad principal de nuestro estudio es la comparación de la incidencia de TSA entre dos grupos de pacientes, por tanto, la comparación de dos proporciones. Para una adecuada estimación del tamaño muestral, hemos utilizado la aplicación, de acceso libre, G*Power de la Universidad de Dusseldorf (<http://www.gpower.hhu.de/en.html>) de eficacia contrastada (191,192). En la aplicación elegimos las opciones adecuadas para la comparación de dos proporciones (Test family: Exact; Stastic test: Proportions Inequality, two indepedent groups; Type of power análisis: A priori Compute required sample size).

Para el cálculo del tamaño muestral hemos de establecer la diferencia de tasa transfusional que consideramos clínicamente relevante. Nuestro objetivo es convertir la cirugía de PTC primaria en una cirugía sin sangre, como lo es actualmente la de la prótesis total de rodilla (193, 194). Sin embargo, la cirugía de rodilla tiene diferencias sustanciales con la de cadera, que es una articulación que requiere mayor disección de planos musculares, no permite reconstruir un espacio articular cerrado, ni utilizar isquemia durante la cirugía. Por ello, planteamos como objetivo reducir la tasa de transfusión en un 75% Además, conocemos la incidencia previa de transfusión, 6'6%, que es la de la cohorte de control.

Para un error α de 0,05 y un error β de 0,2 (cola unilateral), el programa calcula un tamaño muestral de 602 casos, es decir 301 en cada grupo.

Para evitar sesgos de selección, se decidió tomar grupos que incluyeran la totalidad de los pacientes intervenidos en un año natural. Por tanto, para reunir el número suficiente de casos fue necesario tomar a los pacientes intervenidos 2 años antes y 2 años después de la implantación del programa de PBM. Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, la muestra final estuvo formada por una cohorte de control de 333 pacientes (años 2015 y 2016) y una cohorte de estudio de estudio de 366 casos (años 2017 y 2018).

Por otra parte, se controló que la muestra seleccionada fuera suficiente también para el contraste de hipótesis en el caso de los objetivos secundarios. Tanto la incidencia de anemia preoperatoria como el uso de drenajes requerían tamaños de muestra muy inferiores a la planificada.

4.3.3 NORMAS ÉTICAS

Nuestro estudio no supone intervención alguna sobre el paciente, sino que maneja datos retrospectivos de historia clínica, referidos a prácticas clínicas habituales, por lo que no interfiere de forma alguna con la práctica asistencial del paciente.

Los datos a estudio, serán tratados de forma anónima una vez finalizada la recolección de los mismos, utilizando una base de datos codificada. Para ello, en el fichero utilizado para el tratamiento estadístico se eliminarán los datos identificativos que fueron necesarios durante la revisión de historias clínicas.

Durante todo el estudio, se adoptaron las medidas necesarias para velar por el cumplimiento de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (195) y de la Ley orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal (196).

Este trabajo ha recibido el dictamen favorable (Acta Nº 21/2018) del Comité de Ética en la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) para su realización (Anexos).

4.4 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El estudio comienza con la recolección de datos demográficos del paciente, sexo y edad, y de su estado de salud previo: peso, talla, riesgo anestésico según la escala ASA (Sociedad Americana de Anestesiistas), comorbilidades y uso de medicamentos anticoagulantes.

Todas las intervenciones corrieron a cargo del mismo equipo, de 6 cirujanos, que siguen pautas comunes de manejo pre y postoperatorio. En todos los casos se utilizó un abordaje posterolateral de cadera, y cierre con reinserción del músculo piramidal. Los implantes utilizados en esta serie fueron los vástagos ABG II, Anato y Exeter (Stryker Corporation, Kalamazoo, Michigan), o Wagner DDH en caso de displasia, y Versys Heritage cementado, (Zimmer Inc., Warsaw, Indiana). Para el lado acetabular se utilizaron los cotilos Trident PSL, Exeter y Rimfit (Stryker Corporation, Kalamazoo, Michigan), o Continuum y ZCA cementado (Zimmer Inc., Warsaw, Indiana). La técnica de cementación incluyó sistemáticamente el mezclado al vacío, la obturación del canal femoral y la presurización. En referencia al acto quirúrgico, se registrará la causa de la indicación quirúrgica, el tipo de implante diferenciando entre prótesis no cementadas, cementadas e híbridas, el tipo de anestesia, el uso de drenajes y su número, así como el débito de los mismos y el tiempo que se han mantenido tras la cirugía. Se consignará la duración de la intervención, y se constatará el cumplimiento de la pauta de trombopprofilaxis, consistente en heparina de bajo peso molecular ajustada al peso del paciente, comenzando 12 horas después de la cirugía y continuando hasta el día 30 del postoperatorio. También se comprobará el cumplimiento del protocolo de profilaxis de la infección, que establece la administración de 2 gramos de cefazolina por vía endovenosa en los 30 minutos previos a la cirugía, completado con dos dosis postoperatorias de 1 gramo en intervalos de 8 horas (en caso de alergia medicamentosa se sustituye por teicoplanina 600 mgr preoperatorios, y dos dosis de 400 mgr postoperatorias cada 12 horas). Aunque la utilización de ácido tranexámico esta protocolizada para su administración tópica —2 gramos subfasciales tras el cierre de la piel, a través del drenaje aspirativo, que se mantiene cerrado durante los primeros 30 minutos tras la intervención—,

también recogeremos si se ha utilizado de forma intravenosa (cuya indicación depende del Servicio de Anestesiología), o si se han utilizado ambas vías, para valorar si existen diferencias en cuanto a la pérdida sanguínea en función de la vía utilizada.

El nivel de hemoglobina y el hematocrito se registran sistemáticamente en el estudio preoperatorio y a las 24 horas de la intervención. Tras la introducción del protocolo de PBM, todos los pacientes que presentan en el estudio preoperatorio una Hb inferior a 13 gr/dl reciben tratamiento, por parte del Servicio de Anestesiología, al menos 4 semanas antes de la fecha prevista de intervención. El tratamiento, que se administra de forma ambulatoria en el hospital de día, consiste en 1000 mgr de carboximaltosa de hierro por vía intravenosa (Ferinject 20 ml, Viphor Pharma Spain) y 40.000 unidades subcutáneas de eritropoyetina recombinante humana (Eprex, Janssen-Cilag, Madrid, Spain). En los pacientes con antecedentes (establecidos o sospechosos) de enfermedad neoplásica, pasada o actual, se evitó el uso de eritropoyetina administrándose únicamente hierro. En los pacientes sometidos a tratamiento de optimización preoperatoria de la hemoglobina se efectúa sistemáticamente un control hematológico y del metabolismo férrico cuando ingresan para la cirugía. Las cifras de Hb y Hto tras el tratamiento de optimización también fueron registradas.

Se recogió la información relativa a las transfusiones: necesidad de transfusión, número de unidades de sangre transfundida en cada caso, momento de la transfusión —intraoperatoria, unidad de recuperación postanestésica (URPA), o planta de hospitalización—, servicio médico que la indicó, y adecuación a los criterios transfusionales restrictivos de nuestro protocolo.

Finalmente, de la etapa postoperatoria se recogerán también diversas variables como la estancia hospitalaria, la mortalidad en los tres primeros meses, y la presencia de complicaciones médicas o quirúrgicas, y su tipo, hasta el primer año postoperatorio.

Con los datos recopilados se calcularán nuevas variables cuando sea preciso (edad, índice de masa corporal (IMC), estancia hospitalaria, volumen sanguíneo, pérdida de Hb, etc.).

La comparación de las variables demográficas, de estado de salud previo y las relativas a la cirugía permitirán comprobar la homogeneidad de los dos grupos estudiados. Las comparaciones estadísticas de las variables de cada grupo, relativas a tasa e índice transfusional o pérdidas de Hb, entre otras, permitirán conseguir los objetivos del estudio.

4.5 MATERIALES

Para la obtención de los datos contaremos con las siguientes fuentes:

- Registros asistenciales de la Unidad de Cadera (Hospital Universitario Miguel Servet): contienen la información sobre la identidad y número de los pacientes intervenidos de ATC entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2018.
- Historia clínica, tanto en formato electrónico como en formato papel: es la principal fuente de información para el estudio de las variables utilizadas en el trabajo.
 - Historia clínica en formato electrónico: principal fuente de obtención de los parámetros hematológicos analizados en el preoperatorio y en el postoperatorio inmediato.
 - Historia clínica en formato papel:
 - Estudio descriptivo: Información de las variables demográficas, clínicas y material protésico.
 - Estudio analítico: Información transfusional (tipo de transfusión, número de unidades transfundidas, momento de la transfusión, servicio prescriptor). También fuente de información para la valoración de la estancia hospitalaria y complicaciones clínicas y protésicas.
 - Las gráficas de enfermería, son la fuente informativa para recoger la información referente a los drenajes (tiempo de utilización y débito)

Para la recogida de los datos se utilizará una hoja de cálculo Microsoft® Office Excel 2016 elaborada al efecto, en la que se tabulan todas las variables de estudio. Una vez comprobada la calidad de los datos recogidos (valores fuera de rango, valores ausentes), la información se exportará a una base de datos del programa IBM SPSS Statistics v.22, anonimizada eliminando los campos de identificación y número de historia del paciente. Sobre el nuevo conjunto de datos se efectuará el estudio estadístico con el mismo programa.

4.6 VARIABLES A ESTUDIO

Las variables estudiadas se numeran de forma ordenada y sistemática, para favorecer una óptima recogida y análisis de los datos. En las variables cualitativas, se ha codificado numéricamente cada valor posible, siendo éstos excluyentes entre sí. Se obtienen las distintas variables que, en la hoja de cálculo para recogida de datos, se han agrupado en seis apartados fundamentales:

A. Características basales del paciente

1. Sexo (variable cualitativa dicotómica independiente)
 - a. Hombre: 1
 - b. Mujer: 2
2. Fecha de nacimiento (Operador para cálculo de edad, variable cuantitativa independiente)
3. Peso (kg) (Operador para cálculo de índice de masa corporal)
4. Talla(cm) (Operador para cálculo de índice de masa corporal)
5. Riesgo ASA (Variable cualitativa ordinal, independiente)
 - a. ASA I: 1
 - b. ASA II: 2
 - c. ASA III: 3
 - d. ASA IV: 4

B. Analítica prequirúrgica

1. Hemoglobina (gr/dl) (variable cuantitativa, independiente)
2. Hematocrito (%) (variable cuantitativa, independiente)
3. Fecha análisis (control calidad datos)
4. Hemoglobina post-optimización (gr/dl) (variable cuantitativa, dependiente)
5. Hematocrito post-optimización (%) (variable cuantitativa, dependiente)
6. Fecha análisis post-optimización (control calidad datos)

C. Datos intervención quirúrgica

1. Etiología PTC (variable cualitativa policotómica, independiente)
 - a. Coxartrosis: 1

- b. Necrosis avascular de cabeza femoral: 2
 - c. Displasia de cadera: 3
 - d. Enfermedades de la infancia: 4
 - e. Otros diagnósticos 5
- 2. Lateralidad (variable cualitativa dicotómica independiente)
 - a. Derecha: 1
 - b. Izquierda: 2
- 3. Fecha ingreso (operador para calculo estancia hospitalaria, variable cuantitativa dependiente)
- 4. Fecha de intervención (Operador para cálculo de edad)
- 5. Tipo PTC (variable cualitativa policotómica independiente)
 - a. No cementada: 1
 - b. Cementada: 2
 - c. Híbrida: 3
- 6. Tiempo quirúrgico (minutos) (variable cuantitativa independiente)
- 7. Tipo anestesia (variable cualitativa policotómica independiente)
 - a. Intradural + sedación: 1
 - b. Anestesia general: 2
 - c. Catéter epidural: 3
- 8. Ácido Tranexámico (variable cualitativa policotómica independiente)
 - a. No: 0
 - b. Intravenoso: 1
 - c. Tópico: 2
 - d. Intravenoso + Tópico: 3
- 9. Número drenajes (variable cualitativa ordinal independiente)
 - a. 0:0
 - b. 1: 1
 - c. 2:2
- 10. Débito drenajes (variable cuantitativa independiente)
- 11. Profilaxis ETE (variable cualitativa policotómica independiente)
 - a. No: 0

b. Heparina bajo peso molecular (HBPM): 1

c. Otros anticoagulantes: 2

12. Profilaxis ATB (variable cualitativa policotómica independiente)

a. No: 0

c. Teicoplanina: 2

b. Cefazolina: 1

d. Otros: 3

D. Antecedentes prequirúrgicos

1. Comorbilidad (variable cualitativa policotómica independiente)

a. Hipertensión arterial: 1

o. Enfermedad urológica: 15

b. Dislipemia: 2

p. Patología de columna: 16

c. Diabetes mellitus: 3

q. Enf. vascular periférica: 17

d. Cardiopatía isquémica: 4

r. Otras endocrinopatías: 18

e. Fibrilación auricular: 5

s. Ferropenia: 19

f. Accidente vascular cerebral: 6

t. VIH: 20

g. Enfermedad de Parkinson: 7

u. VHB: 21

h. Demencia: 8

v. VHC: 22

i. Neumopatía: 9

w. Polimialgia reumática: 23

j. Fibromialgia: 10

x. Depresión: 24

k. Artritis reumatoide: 11

y. Otros cardiológicos: 25

l. Enfermedad tiroidea: 12

z. Amiloidosis: 26

m. Enfermedad hematológica: 13

aa. Artritis psoriásica: 27

n. Enfermedad digestiva: 14

bb. Espondilitis anquilosante: 28

2. Anticoagulación-Antiagregación (variable cualitativa policotómica independiente)

a. No: 0

b. Antiagregación profiláctica (AAS 100, triflusal): 1

c. Antiagregación terapéutica (Clopidogrel, prasugrel, ticlopidina, AAS 300): 2

d. Anticoagulado (cumarinas, rivaroxabán, dabigatrán): 3

3. Tóxicos (variable cualitativa policotómica independiente)

a. No: 0

c. Alcohol: 2

b. Tabaco: 1

d. Otras drogas: 3

E. Analítica postquirúrgica y necesidades transfusionales

1. Hemoglobina (gr/dl) (variable cuantitativa dependiente)
2. Hematocrito (%) (variable cuantitativa dependiente)
3. Fecha análisis (control calidad de datos)
4. Transfusión (variable cualitativa dicotómica dependiente)
 - a. No: 0
 - b. Si: 1
5. Nº unidades sangre (variable cualitativa ordinal dependiente)

a. 0:0	d. 3: 3
b. 1: 1	e. 4: 4
c. 2.2	
6. Criterio transfusional restrictivo (variable cualitativa dicotómica dependiente)
 - a. No: 0
 - b. Si: 1
7. Momento transfusión (variable cualitativa policotómica dependiente)

a. Preoperatoria: 1	c. URPA: 3
b. Intraoperatoria: 2	d. Postoperatoria: 4

F. Seguimiento postquirúrgico

1. Complicaciones (variable cualitativa dicotómica dependiente)
 - a. No: 0
 - b. Si: 1
2. Tipo complicación (variable cualitativa policotómica independiente)

a. Ninguna: 0	i. Retención urinaria, sondaje: 8
b. Anemia requiere transfusión: 1	j. Arritmia: 9
c. ITU: 2	k. Descompensación IC: 10
d. Seroma: 3	l. Aflojamiento aséptico: 11
e. Infección herida quirúrgica: 4	m. Aflojamiento séptico: 12
f. Delirium: 5	n. Pancreatitis aguda: 13
g. Fiebre sin foco: 6	o. TEP: 14
h. Luxación PTC: 7	p. TVP: 15

- q. Perforación intestinal: 16
 - r. Diarrea infecciosa: 17
 - s. Fractura trocánter intraop.: 18
 - t. Angor: 19
3. Mortalidad (variable cualitativa dicotómica dependiente)
- a. No: 0
 - b. Si: 1
4. Fecha de alta (operador para cálculo de la estancia hospitalaria, variable cuantitativa dependiente)

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Como se ha explicado anteriormente, los datos serán introducidos en la hoja de cálculo Excel para posteriormente ser exportadas a una base de datos del programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22, para su análisis estadístico.

Las variables cualitativas se expresarán mediante número y proporción en tablas y gráficos de distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se describirán mediante la media y la desviación estándar, o por su mediana, máximo y mínimo, según el ajuste a la distribución normal. Para comparar las variables cualitativas se utilizará el test Chi cuadrado con prueba exacta de Fisher, utilizando la corrección de continuidad de Yates en los casos necesarios. En el caso de las variables cuantitativas, se compararán mediante el test t de Student, en caso de normalidad de la variable e igualdad de las varianzas, o con las pruebas de Mann-Whitney (datos independientes) y Wilcoxon (datos pareados) si la variable no es normal. Para todos los estudios el nivel de significación estadística se considerará para $p \leq 0,05$.

El análisis comenzará con la estadística descriptiva de las variables independientes que caracterizarán a la muestra. Seguirá con el estudio de la homogeneidad de las dos cohortes comparando las variables independientes de cada grupo.

Otra parte del análisis se dedicará a la comparación pareada de los valores de Hb antes y después de la optimización, que permita determinar su eficacia. Y se comprarán, por fin, las variables de resultado de ambas cohortes (tasa e índice transfusional, uso de drenajes, pérdidas hemáticas, estancia)

Dado que los estudios retrospectivos están expuestos a sesgos por variables no controladas, llevaremos a cabo un análisis de regresión logística para explorar la influencia de otras variables independientes, a priori importantes, sobre la incidencia de transfusión postoperatoria: edad, sexo, riesgo ASA, tipo de implante, sangrado postoperatorio, anticoagulación o antiagregación previa y comorbilidades.

5. RESULTADOS

5.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

5.1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA A ESTUDIO

Durante el periodo de estudio, 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2018, fueron intervenidas, en la Unidad de Artroplastias, 713 artroplastias totales primarias de cadera. Del total, 9 fueron excluidas por indicarse en fracturas de cadera, otras dos se excluyeron por inadecuada aplicación del protocolo de PBM, y en 3 casos no se pudieron recopilar los datos necesarios para el estudio. Así, nuestra muestra final está formada por un total de 699 pacientes, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, y que quedaron divididos en dos grupos bien diferenciados por la optimización o no de la anemia preoperatoria (figura 1).

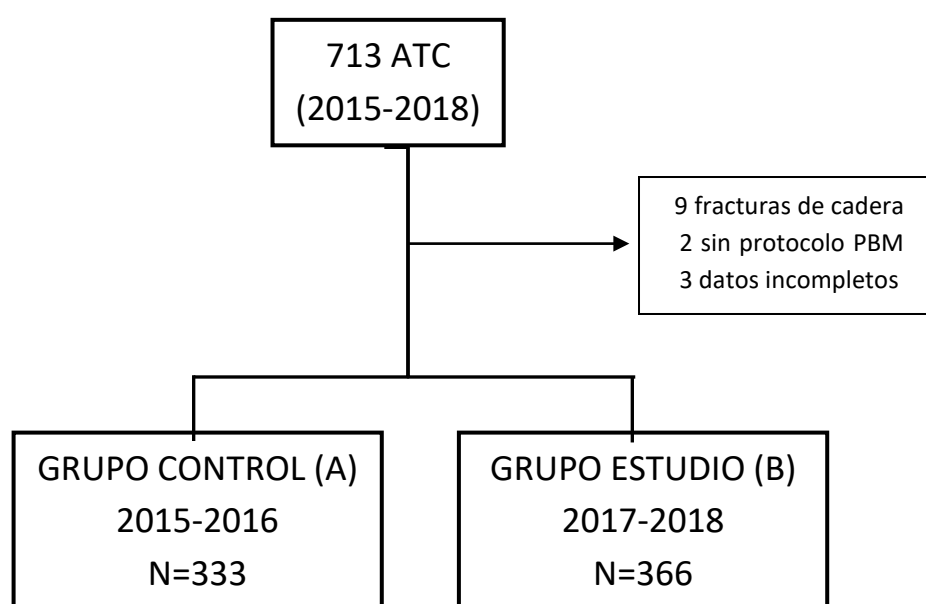


Figura 1: Distribución de los pacientes intervenidos de ATC por grupos, según la aplicación del protocolo PBM.

En primer lugar, mostraremos los resultados descriptivos del total de nuestra muestra, lo que nos permite establecer un perfil epidemiológico de los pacientes que se intervinieron en nuestro centro de ATC electiva durante el periodo de estudio.

Considerando el global de la muestra (N=699), la edad media es de $65,3 \pm 12,7$ años. Atendiendo a la distribución por sexos, 369 son varones (52,8%), mientras que, respecto a la lateralidad de la cadera intervenida, 407 caderas fueron del lado derecho (58,2%).

El IMC medio de la muestra completa fue de $28,5 \pm 4,6$ kg/m². En la clasificación de riesgo anestésico ASA, 116 pacientes fueron calificados como ASA I (16,6%), 418 como ASA II (59,8%) y 165 casos como ASA III (23,6%). La técnica anestésica predominante fue la anestesia raquídea asociada a sedación, en 694 pacientes (99,3%), siendo necesaria únicamente en 5 casos una anestesia general. La duración media de la intervención quirúrgica fue de 98 ± 18 minutos.

Respecto al diagnóstico que sentó la indicación de cirugía, en 540 paciente fue la artrosis primaria de cadera (77,3%), en 122 pacientes fue la necrosis avascular de cabeza femoral (17,5%), en 27 casos la displasia de cadera del adulto (3,9%) y en los 10 casos restantes (1,4%) el diagnóstico respondía a secuelas de enfermedades de la infancia.

El tipo de prótesis implantada en la cirugía fue porosa no cementada en 402 casos (57,5%), mientras que se optó por la utilización de ambos componentes cementados en 192 pacientes (27,5%), y en los 105 casos restantes (15%) se utilizó una ATC híbrida, con un componente acetabular poroso y un vástago femoral cementado.

La utilización de ácido tranexámico se realizó en su modalidad tópica en 458 casos (65,5%), de forma tópica e intravenosa en 230 pacientes (32,9%), y únicamente 11 casos (1,6%) no recibieron ácido tranexámico durante el acto quirúrgico.

Respecto a los tratamientos previos con antiagregantes y anticoagulantes, 74 pacientes tomaban antiagregación profiláctica (10,6%), en 6 casos la antiagregación era a dosis terapéuticas (0,9%) y 57 pacientes (8,2%) tomaban medicación anticoagulante, que debió ser suspendida los días previos a la cirugía.

Los antecedentes personales de enfermedad, quedan reflejados en la tabla 2, destacando por su frecuencia la hipertensión arterial (HTA) en 318 casos (45,5%), la dislipemia en 221 (31,6%) y la diabetes mellitus presente en 87 pacientes (12,4%).

Tabla 2. Antecedentes patológicos en muestra completa (N=699)		
	n	%
Hipertensión arterial	318	45,5
Dislipemia	221	31,6
Diabetes Mellitus	87	12,4
Respiratorios	72	10,3
Endocrinológicos	59	8,4
Fibrilación auricular	44	6,3
Cardiopatía isquémica	43	6,2
Depresión	35	5
Cardiológicos	29	4,1
Urológicos	29	4,1
Reumatológicos	28	4
Vascular periférico	25	3,6
Neurológicos	23	3,3
Columna	24	3,4
Digestivos	21	3
Nefrológicos	16	2,3
Hematológicos	13	1,9
VHC	10	1,4
Ferropenia	9	1,3
VHB	9	1,3
VIH	7	1

También se valora en la muestra la presencia de hábitos tóxicos (tabla 3) como el tabaco, alcohol y/o drogas, destacando la presencia de 185 fumadores en el total de la muestra (26,5%).

Tabla 3. Hábitos tóxicos en muestra completa (N=699)		
	n	%
Tabaco	185	26,5
Alcohol	15	2,1
Tabaco + alcohol	30	4,3
Taba +alcohol +drogas	1	0,1
Total	231	33,0

Respecto a los parámetros analíticos preoperatorios, la Hb preoperatoria media de $14,1 \pm 1,4$ gr/dl y el Hto preoperatorio medio de $42,6 \pm 4,2\%$.

En cuanto a los resultados postoperatorios durante el seguimiento, la tasa de mortalidad en el primer trimestre postoperatorio, para el total de la muestra, es del 0%, y la estancia hospitalaria media de 6 ± 3 días. Se registró algún tipo de complicación en 95 pacientes (14,6%). En 49 casos (7%) fueron complicaciones de tipo médico (tabla 4), y en otros 49 pacientes (7%) fueron complicaciones relacionadas con el acto quirúrgico o el material protésico (Tabla 5).

Tabla 4. Complicaciones médicas en muestra completa (N=699)		
	n	%
Retención aguda de orina	17	2,3
Infección tracto urinario	7	1
Delirio	7	1
Fiebre sin foco	6	0,9
Arritmia nueva aparición	2	0,3
Íleo paralítico	2	0,3
Descompensación insufic. cardíaca	1	0,15
Pancreatitis aguda	1	0,15
Tromboembolismo pulmonar agudo	1	0,15
Trombosis venosa profunda	1	0,15
Perforación intestinal	1	0,15
Diarrea	1	0,15
Ángor isquémico	1	0,15
Herma inguinal incarcerationada	1	0,15
Total	49	7,0

Tabla 5. Complicaciones protésicas en muestra completa (N=699)		
	n	%
Seroma	30	4,3
Luxación ATC	8	1,1
Infección protésica	5	0,7
Fractura periprotésica	4	0,6
Aflojamiento aséptico	2	0,3
Total	49	7,0

El destino tras el alta hospitalaria fue al domicilio del paciente en la mayoría de las ocasiones (78,1%) (Tabla 6).

Tabla 6. Destino tras alta hospitalaria en muestra completa (N=699)		
	n	%
Domicilio propio	546	78,1
Domicilio familiar	86	12,3
Residencia	67	9,6
Total	699	100

5.1.2 CARACTERIZACIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

El primero de los grupos (cohorte de control o grupo A), está formado por 333 pacientes intervenidos de ATC electiva antes de que se iniciase la optimización preoperatoria de la anemia en nuestro centro (desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2016) y el segundo grupo (cohorte a estudio o grupo B), integrado por 366 pacientes en los que se inicia la aplicación de un enfoque multidisciplinar de optimización de la hemoglobina preoperatoria dentro de un protocolo de PBM (2 de enero de 2017 a 31 de diciembre de 2018).

La edad media de los pacientes del grupo A fue de $66,2 \pm 12,1$ años; y para el grupo B fue de $64,6 \pm 13,1$ años. En cuanto al sexo, en el grupo A 177 de las caderas intervenidas eran hombres (53,2%), cifra similar a la hallada en el grupo B, con 192 hombres (52,5%). Por lateralidad, en el grupo A 204 de las caderas intervenidas correspondían al lado derecho (61,3%), mientras que en el grupo B, 203 de los pacientes se les realizó la sustitución articular en el lado derecho (55,5%). En el grupo A, el índice medio de masa corporal fue de $29,0 \pm 4,4$ kg/m², frente a $27,9 \pm 4,7$ kg/m² en el grupo B.

En relación a la clasificación de riesgo anestésico ASA, en el grupo A encontramos 46 pacientes ASA tipo I (13,8%), 193 ASA tipo II (58%) y los 94 restantes ASA tipo III (28,2%).

Para el grupo B, 70 casos fueron catalogados como ASA tipo I (19,1%), 225 pacientes fueron ASA tipo II (61,5%) y 71 sujetos fueron clasificados como ASA III (19,4%) (Gráfico 2).

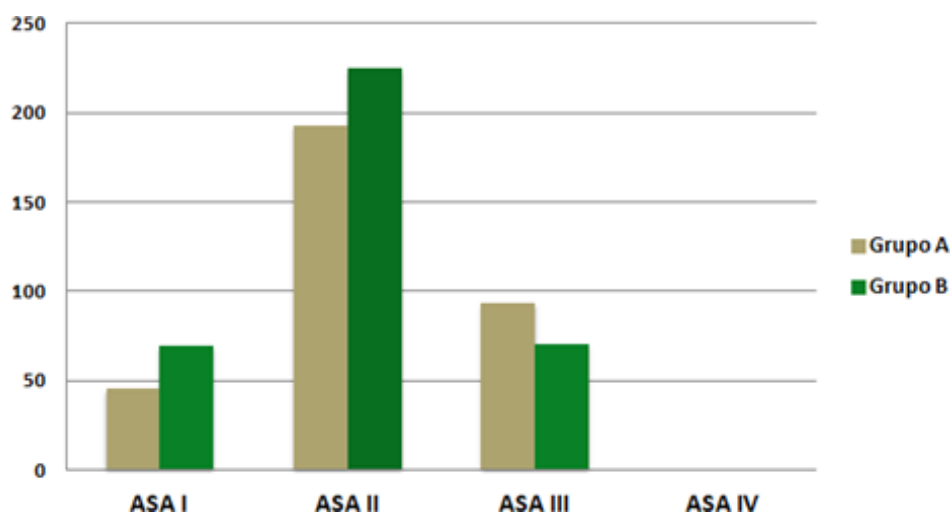


Gráfico 2. Distribución de frecuencias para la variable riesgo ASA.

Respecto a la toma de antiagregantes o anticoagulantes como tratamiento habitual, en el grupo A, únicamente 34 pacientes tomaban antiagregación profiláctica (10,2%), 4 casos tomaban antiagregantes a dosis terapéuticas (1,2%) y 28 pacientes tomaban anticoagulantes (8,4%). De la misma forma en el grupo B, la antiagregación profiláctica se presentó en 40 casos (10,9%), la antiagregación terapéutica en solo 2 casos (0,5%) y la toma de fármacos anticoagulantes en 29 sujetos (7,9%).

Entre las causas que motivaron la indicación de ATC entre los pacientes de nuestra muestra, en el grupo A la causa más frecuente fue la coxartrosis en 259 casos (77,8%), seguida de la necrosis avascular de la cabeza femoral en 63 pacientes (18,9%), la displasia de cadera del adulto en 9 casos (2,7%) y en los dos casos restantes (0,6%) secuelas de enfermedades de la infancia. En el grupo B, con una tendencia similar, también destaca la artrosis primaria como causa más frecuente de ATC con 281 pacientes (76,8%), en segundo lugar se sitúa la necrosis avascular de la cabeza femoral con 59 casos (16,1%), la displasia de cadera explica la indicación en 18 pacientes (4,9%)

y para terminar las secuelas de enfermedades de la cadera infantil se presentaron en 8 pacientes (2,2%) (Gráfico 3).

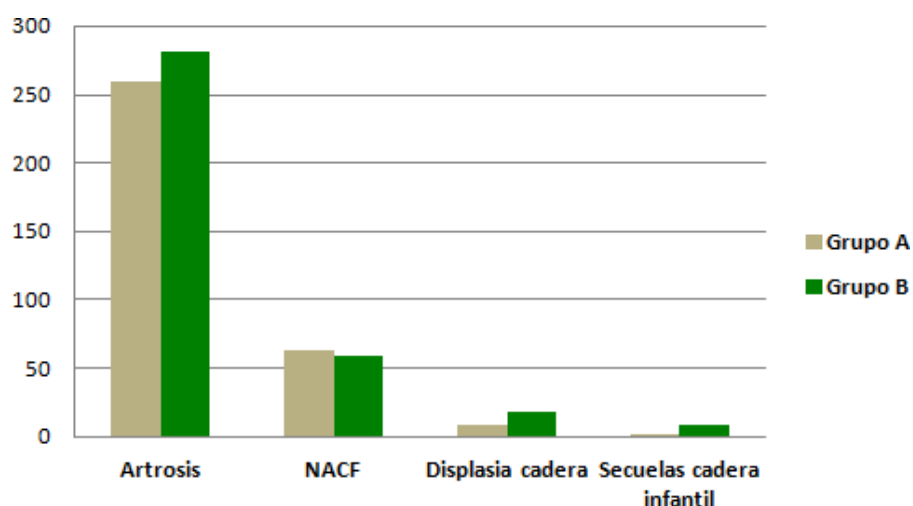


Gráfico 3. Distribución de frecuencias para la variable indicación de ATC.

Además de la indicación, también se evaluó el tipo de prótesis implantada en cada paciente, en relación a la utilización o no de cemento. En el grupo A, en 171 pacientes se utilizó una prótesis porosa no cementada (51,4%), mientras que en 119 pacientes se optó por componentes cementados (35,7%), en los 43 casos restantes se implanto una ATC híbrida con un vástago femoral cementado y un cotilo acetabular poroso (12,9%). En el grupo B, en 231 pacientes (63,1%) se seleccionó una prótesis porosa no cementada, en 73 casos fueron ambos componentes cementados (19,9%) y en 62 fueron ATC híbridas (16,9%) (Gráfico 4).

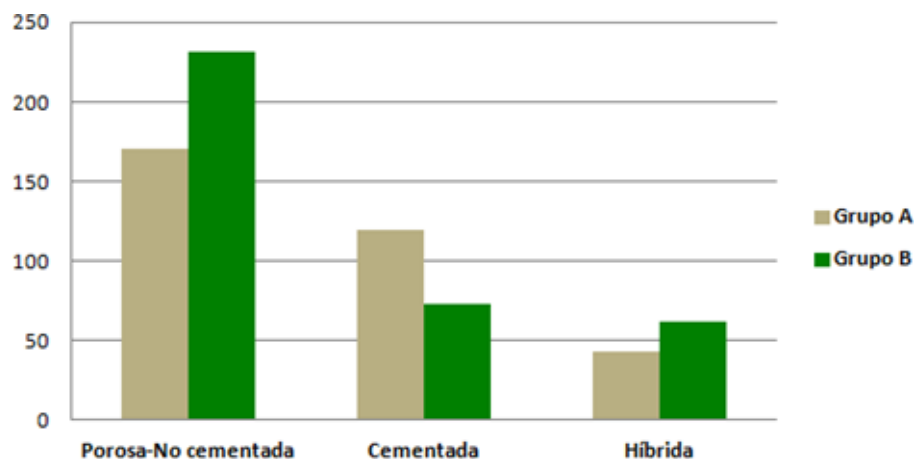


Gráfico 4. Distribución de frecuencias para la variable tipo de ATC.

En relación con la técnica anestésica, la anestesia intradural fue la predominante en ambos grupos, con 332 casos en el grupo A (99,7%) y 362 en el grupo B (98,9%). La anestesia general solo fue requerida en un caso del grupo A (0,3%) y 4 casos del grupo B (1,1%).

La duración media del procedimiento quirúrgico en el grupo A fue de 96 ± 17 minutos, mientras que en el grupo B fue de 99 ± 18 minutos.

En el grupo A, en 44 casos no existían antecedentes patológicos (13,2%) mientras que en el grupo B, eran 65 los casos con ausencia de antecedentes (17,8%). En el gráfico 5 se muestra la distribución de los grupos en función del número de antecedentes de enfermedad.

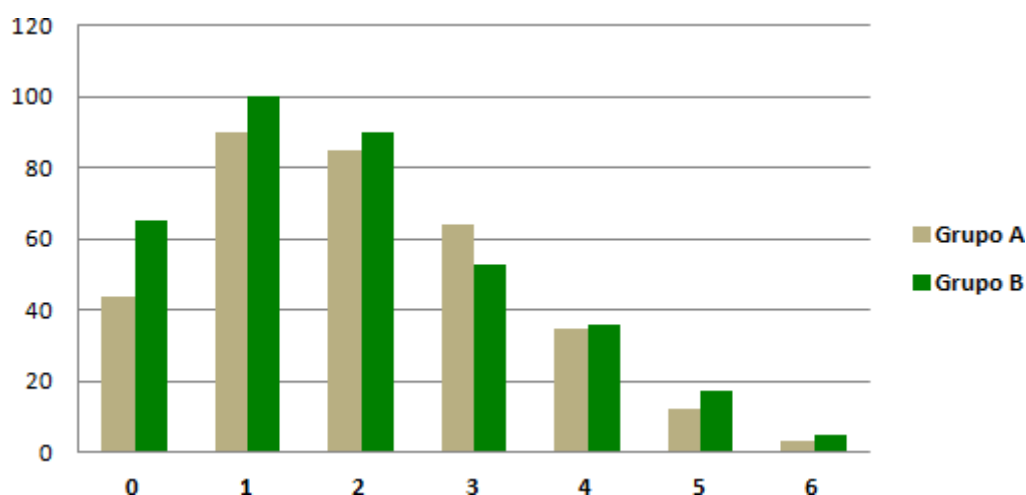


Gráfico 5. Distribución de frecuencias de la variable número de antecedentes patológicos.

La utilización de ácido tranexámico se encuentra protocolizada en su modalidad tópica (2 gr tópicos subfasciales tras el cierre quirúrgico), pero en ocasiones no fue posible su administración por contraindicación o por no disposición en la farmacia hospitalaria. Por otro lado, en algunos casos, a criterio del Servicio de Anestesiología y Reanimación, se administró además una dosis intravenosa del fármaco. En el grupo A, 229 pacientes recibieron el ATX por vía tópica (68,8%), 101 recibieron el ATX tanto de forma tópica como intravenosa (30,3%), y en 3 casos no se pudo administrar ATX (0,9%). En el grupo B, 229 casos (62,6%) recibieron el ATX únicamente de forma tópica, 129 pacientes lo recibieron de forma tópica e intravenosa (35,2%) y en 8 casos la administración de ATX no fue posible (2,2%).

En relación a los parámetros analíticos, antes de aplicar el protocolo optimizador de la anemia preoperatoria en el grupo B, la hemoglobina media preoperatoria en el grupo A fue de $14,0 \pm 1,4$ gr/dl, y en el grupo B de $14,2 \pm 1,4$ gr/dl.

El hematocrito medio preoperatorio en el grupo A fue de $42,8 \pm 4,1\%$, mientras que en el grupo B fue de $42,5 \pm 4,2\%$.

Se evaluó el estado hematológico, en el momento de la consulta preanestésica, para determinar el número de pacientes que presentaban cifras de “hemoglobina

preoperatoria no óptima”, entendiendo como tal, aquellas cifras de Hb < a 13 gr/dl independientemente del sexo. En el grupo A, 75 pacientes presentaban cifras de Hb no óptimas en el preoperatorio (22,5%), y en el grupo B fueron 73 pacientes (19,9%).

5.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Para valorar la homogeneidad y la comparabilidad de los dos grupos a estudio, se empleó el test de Chi cuadrado (χ^2) para variables cualitativas. En las cuantitativas se utilizó el test de t de student o pruebas no paramétricas en dependencia de la distribución de las variables recogidas.

5.2.1 HOMOGENEIDAD DE LAS MUESTRAS

El análisis estadístico comparativo entre la cohorte a estudio (Grupo B) y la cohorte histórica de control (Grupo A) no evidenció diferencias significativas para las variables sexo ($p=0,880$), edad ($p=0,097$), lateralidad ($p=0,125$), tratamiento previo con anticoagulantes o antiagregantes ($p=0,799$), indicación de la ATC ($p=0,108$), modalidad de uso del ácido tranexámico ($p=0,127$), duración intervención quirúrgica ($p=0,062$), tipo de anestesia ($p=0,376$), número de antecedentes patológicos ($p=0,187$), hemoglobina preoperatoria ($p=0,062$), hematocrito preoperatorio ($p=0,573$) ni incidencia de hemoglobina preoperatoria no óptima antes de aplicar protocolo optimizador ($p=0,406$).

Encontramos diferencias con significación estadística en las variables índice de masa corporal ($p<0,001$), riesgo ASA ($p=0,011$) y tipo de prótesis ($p=0,002$) (tabla 7).

La homogeneidad de las muestras es un aspecto decisivo para la validez de las inferencias que se puedan hacer a posteriori, por lo que realizaremos un exhaustivo análisis sobre la importancia de la asociación de las variables no homogéneas con las principales variables de resultado de nuestro trabajo.

Tabla 7. Características demográficas y clínicas			
	Grupo control (n=333)	Grupo estudio (n=366)	p
Sexo, n (%)			0,88
Hombre	177 (53,2)	192 (52,5)	
Mujer	156 (46,8)	174 (47,5)	
Edad (años)	66 ± 12	65 ± 13	0,097
Lado, n (%)			0,125
Derecho	204 (61,3)	203 (55,5)	
Izquierdo	129 (38,7)	163 (44,5)	
IMC (Kg/m ²)	29,0 ± 4,4	27,9 ± 4,8	< 0,001
Anticoagulación/antiagregación, n (%)			0,799
Antiagregación profiláctica	34 (10,2)	40 (10,9)	
Antiagregación terapéutica	4 (1,2)	2 (0,5)	
Anticoagulación	28 (8,4)	29 (7,9)	
Riesgo ASA, n (%)			0,011
I	46 (13,8)	70 (19,1)	
II	193 (58,0)	225 (61,5)	
III	94 (28,2)	71 (19,4)	
Número antecedentes médicos, n (%)			0,428
0	44 (13,2)	65 (17,8)	
1	90 (27,0)	100 (27,3)	
2 a 4	184 (55,2)	179 (48,9)	
>4	15 (4,5)	22 (6,0)	
Indicación de la ATC, n (%)			0,108
Artrosis	259 (77,8)	281 (76,8)	
Necrosis aséptica	63 (18,9)	59 (16,1)	
Displasia cadera	9 (2,7)	18 (4,9)	
Secuelas infancia	2 (0,6)	8 (2,2)	
Anestesia, n (%)			0,376
Raquidea	332 (99,7)	362 (99,0)	
General	1 (0,3)	4 (1,0)	
Tipo de implante n (%)			0,002
No cementado	171 (51,3)	231 (63,1)	
Cementado	119 (35,7)	73 (20)	
Híbrido	43 (12,9)	62 (16,9)	
ATX, n (%)			0,127
No	3 (0,9)	8 (2,2)	
Tópico	229 (68,8)	229 (62,6)	
Tópico + IV	101 (30,3)	129 (35,2)	
Duración de la cirugía (minutos)	96 ± 17	99 ± 18	0,062
Parámetros hematológicos preoperatorios			
	Grupo control (n=333)	Grupo estudio (n=366)	p
Hemoglobina (gr/dl)	14,0 ± 1,4	14,2 ± 1,4	0,062
Hematocrito (%)	42,8 ± 4,1	42,5 ± 4,2	0,573
Hb preoperatoria no óptima (<13gr/dl), n (%)	75 (22,5)	73 (19,9)	0,406
Valores expresados como media ± desviación estándar, o número (proporción). ASA, escala de riesgo preoperatorio de la American Society of Anaesthesia; IMC, índice de masa corporal; ATC, artroplastia total de cadera; ATX, ácido tranexámico.			

5.2.1.1 Variable independiente índice de masa corporal

Analizamos, sobre el total de la muestra, la influencia del IMC sobre el sangrado postoperatorio (pérdida de Hb) y la incidencia de transfusión. Ninguna de las variables implicadas tiene una distribución normal por lo que utilizamos pruebas estadísticas no paramétricas.

En primer lugar, analizamos la correlación existente entre el IMC y el sangrado (pérdida de hemoglobina) (prueba de correlación de Spearman), no hallando relación significativa entre estas variables ($p=0,144$). Mediante un análisis de regresión logística binaria, medimos la asociación del IMC con la incidencia de transfusión, en el total de la muestra, que prueba la ausencia de relación estadística entre ambas variables ($p=0,549$) (tabla 8).

Tabla 8. Análisis de correlación del IMC con la pérdida de hemoglobina			
	n	Coefficiente de correlación	<i>p</i>
Pérdida de Hb en postoperatorio	699	-0,055	0,144
Relación del IMC con la incidencia de transfusión			
	OR	IC 95%	<i>p</i>
Incidencia de transfusión	0,975	0,900 - 1.058	0,549
IMC, índice de masa corporal.			

5.2.1.2 Variable independiente tipo de prótesis

El grupo control presenta una frecuencia significativamente mayor de implantes cementados. Como en el caso anterior, exploramos la relación del tipo de implante utilizado (cementado, no cementado) con el sangrado (pérdida de Hb en el postoperatorio) (prueba de Mann-Whitney), y con la incidencia de transfusiones (prueba χ^2).

No encontramos relación significativa entre la pérdida postoperatoria de hemoglobina y el tipo de prótesis ($p=0,202$). Por otra parte, la incidencia de transfusiones fue significativamente mayor ($p<0,001$) en los implantes cementados (tabla 9).

Tabla 9. Relaciones del tipo de implante			
	Porosas (n=402)	Cementadas (n=297)	<i>p</i>
Pérdida de Hb en postoperatorio	2,7 ± 1,0	2,9 ± 1,1	0,202
Incidencia de transfusión	8 (2,0%)	23 (7,7%)	<0,001
Valores expresados como media ± desviación estándar, o número (proporción).			

Considerando estos resultados, llevamos a cabo un análisis, desagregado por tipo de implante, de las cifras preoperatorias de Hb (tabla 10), que muestra valores significativamente menores en el grupo de prótesis cementadas, tanto antes como después de la optimización.

Tabla 10. Hb antes de la cirugía según el tipo de implante			
	Porosas (n=402)	Cementadas (n=297)	<i>p</i>
Hb antes de optimización	14,6 ± 1,3	13,5 ± 1,3	<0,001
Hb después de optimización	14,6 ± 1,1	13,7 ± 1,2	<0,001
Valores expresados como media ± desviación estándar.			

En resumen, los implantes cementados no presentan un sangrado postoperatorio mayor que los porosos. Sin embargo, se asocian a mayor incidencia de transfusión, en consonancia con unas cifras de Hb preoperatorias menores que las de los implantes porosos.

Dada la influencia del tipo de implante sobre la incidencia de transfusión será necesario ajustar, respecto a esta variable, el cálculo de la relación entre la optimización preoperatoria de la Hb y la incidencia de transfusión. Con este fin, y también para excluir la posible influencia de otras variables, se llevará a cabo un análisis de regresión logística en el que deberá incluirse necesariamente la variable tipo de implante

5.2.1.3 Variable independiente riesgo anestésico ASA

El grupo control presenta una mayor proporción de casos con riesgo ASA III (28,2%) que el grupo de estudio (19,4%), diferencia que resulta significativa ($p=0,01$) (tabla 7). Para determinar la influencia de esta variable sobre nuestras principales variables de resultado, analizaremos, como en los casos anteriores, la relación del riesgo ASA con el sangrado (pérdida de Hb en el postoperatorio) (prueba de Kruskal-Wallis), y con la incidencia de transfusiones (prueba χ^2) (tabla 11).

Tabla 11. Relaciones del riesgo ASA				
	ASA I	ASA II	ASA III	<i>p</i>
Pérdida de Hb en postoperatorio	2,9 ± 0,9	2,8 ± 1,0	2,7 ± 1,1	0,362
Incidencia de transfusión	3 (2,52%)	16 (3,8%)	12 (7,3%)	0,109
Valores expresados como media ± desviación estándar, o número (proporción).				

Los resultados muestran que el riesgo ASA no influye sobre nuestras variables principales de resultado.

5.2.2 RESULTADOS CLÍNICOS/CONTRASTE DE HIPÓTESIS

5.2.2.1 Análisis de los resultados de la optimización preoperatoria de la anemia.

Antes de que se aplicase el protocolo optimizador de la anemia preoperatoria, se evaluó el número de pacientes que presentaban cifras de “hemoglobina preoperatoria no óptima”, entendiendo como tal, aquellas cifras de Hb menor de 13 gr/dl, independientemente del sexo. En el grupo A esto ocurría en 75 pacientes (22,5%), mientras que en el grupo B se hallaron 73 pacientes (19,9%), no resultando significativa la diferencia entre ambos grupos ($p=0,406$) (tabla 12).

El factor diferencial entre ambos grupos es la aplicación de un protocolo optimizador de la anemia preoperatoria, que únicamente se va a implantar en el grupo B, lo que nos permitirá conocer con exactitud el beneficio neto del mismo en la política transfusional de la ATC.

Del total de los pacientes pertenecientes a la cohorte a estudio o grupo B ($N=366$), los 73 casos que en la evaluación preoperatoria presentaban una hemoglobina inferior a 13gr/dl, recibieron tratamiento preoperatorio para la optimización de la Hb, consiguiendo que únicamente 18 pacientes (4,9%) presentaran una Hb no óptima el día de la cirugía ($p<0,001$) (tabla 12).

Tabla 12. Resultados de la optimización preoperatoria de la Hb			
	Grupo A (n=333)	Grupo B (n=366)	p
Hb no óptima antes de tratamiento n (%)	75 (22,5%)	73 (19,9%)	0,406
Hb no óptima después tratamiento, n (%)	75 (22,5%)	18 (4,9%)	<0,001
Valores expresados como número (proporción)			

De los 73 pacientes del grupo B optimizados preoperatoriamente, en 11 casos (15,1%) el único tratamiento administrado fue hierro intravenoso (1000mg de Carboximaltosa de hierro en monodosis), y en 62 pacientes (84,9%) la terapia utilizada fue la combinación de EPOrh subcutánea (40.000 UI) con hierro intravenoso (1000mg de Carboximaltosa de hierro en monodosis).

Al analizar la mejora de las cifras medias de hemoglobina y hematocrito en los pacientes optimizados, tras recibir tratamiento, encontramos que la ganancia media de hemoglobina se situó en $1,3 \pm 0,9$ gr/dl y la del hematocrito fue de $4,5 \pm 3\%$ (tabla 13).

La mejora producida por la optimización en las cifras hematológicas fue diferente según el tipo de tratamiento aplicado (gráfico 5 y gráfico 6) (tabla 13). La ganancia media de Hb cuando se utilizó monoterapia con hierro intravenoso fue de $0,7 \pm 0,7$ gr/dl, frente a $1,4 \pm 0,9$ gr/dl cuando se aplicó el tratamiento combinado con hierro intravenoso y EPOrh. Por su parte la elevación del hematocrito medio, en los casos tratados con hierro en monoterapia, fue de $2,8 \pm 2,6\%$, mientras que con el tratamiento combinado con EPOrh fue de $4,9 \pm 3,0\%$. La comparación de los dos tratamientos optimizadores mostró una superioridad significativa del tratamiento combinado con hierro IV y EPOrh tanto en el aumento de la Hb media ($p=0,003$) como del Ht^º medio ($p=0,012$).

Tabla 13. Variación de los parámetros hematológicos en los casos optimizados (n=73)				
	Antes	Después	Variación	p
Hemoglobina (gr/dl)	12,1 ± 0,7	13,4 ± 0,8	1,3 ± 0,9	<0,001
Monoterapia con hierro IV (n=11)	12,7 ± 0,7	13,3 ± 0,7	0,7 ± 0,7	0,003
Terapia hierro IV + EPOrh (n=62)	12,0 ± 0,7	13,4 ± 0,8	1,4 ± 0,9	
Hematocrito (%)	36,1 ± 1,9	40,6 ± 2,7	4,5 ± 3,0	<0,001
Monoterapia con hierro IV (n=11)	37,2 ± 2,0	40,4 ± 2,4	2,8 ± 2,6	0,012
Terapia hierro IV + EPOrh (n=62)	35,8 ± 1,8	40,7 ± 2,7	4,9 ± 3,0	
Valores expresados como media ± desviación estándar				

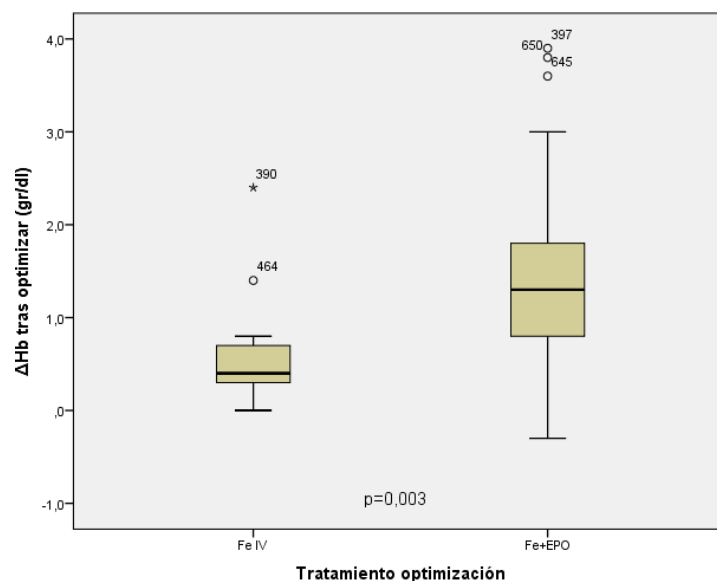


Gráfico 5. Comparación de la ganancia media de hemoglobina (gr/dl) tras el tratamiento optimizador de la anemia.

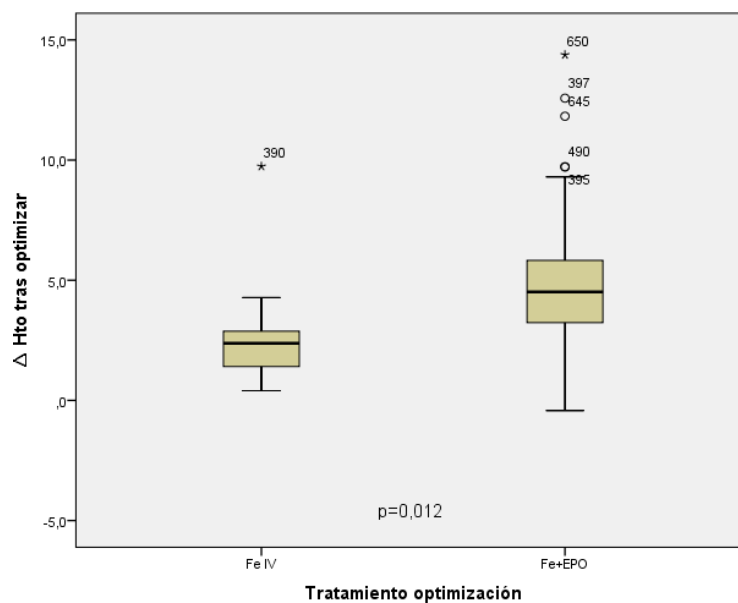


Gráfico 6. Comparación de la ganancia media de hematocrito (%) tras el tratamiento optimizador de la anemia.

Llama la atención la diferencia en cuanto a la mejora de las cifras de hemoglobina entre sexos. Tras la optimización, la Hb de los hombres aumentó en un 15'5%, y la de las mujeres un 9'6%, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,092$).

Tras la aplicación del protocolo optimizador de la anemia preoperatoria, se consiguió que únicamente 18 pacientes del grupo B (4,9%) llegaran al día de la cirugía con cifras de Hb preoperatoria “no óptimas” ($Hb < 13 \text{ gr/dl}$), frente a los 75 pacientes (22,5%) del grupo A que presentaban la misma condición ($p < 0,001$).

Estos datos reflejan que la optimización preoperatoria de la Hb, aplicada a los 73 pacientes del grupo B, fue eficaz para conseguir una Hb preoperatoria óptima en 55 casos (75,3%).

La mejoría en los parámetros analíticos proporcionada por la optimización queda diluida cuando consideramos las cifras de la totalidad del grupo B (los pacientes optimizados fueron sólo el 19,9% del grupo de estudio). Con todo, la Hb media en el grupo de estudio, $14,4 \pm 1,1 \text{ gr/dl}$, pasa a ser significativamente mayor que la del grupo control, $14,0 \pm 1,4 \text{ gr/dl}$ ($p < 0,001$). En el caso del hematocrito medio el día de la cirugía, que también fue mayor en el grupo de estudio ($43,3 \pm 3,1\%$) que en el grupo control ($42,8 \pm 4,1\%$), la diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,071$) (tabla 14).

Tabla 14. Parámetros hematológicos después de la optimización			
	Grupo A (n=333)	Grupo B (n=366)	p
Hemoglobina (gr/dl)	$14,0 \pm 1,4$	$14,4 \pm 1,1$	$<0,001$
Hematocrito (%)	$42,8 \pm 4,1$	$43,3 \pm 3,1$	0,071
Hb preoperatoria no óptima ($<13 \text{ gr/dl}$), n (%)	75 (22,5%)	18 (4,9%)	$<0,001$
Valores expresados como media \pm desviación estándar.			

5.2.2.2 Análisis del sangrado postoperatorio

Nuestra práctica clínica habitual incluye la realización sistemática de una hematemetría a las 24 horas de la intervención, para valorar los efectos del acto quirúrgico. La hemoglobina y el hematocrito medios postoperatorios resultaron

significativamente inferiores en el grupo control A. Por otra parte, la pérdida de hemoglobina y hematocrito medios tras la cirugía resultaron algo superiores en el grupo A que en el grupo B, alcanzando significación estadística (tabla 15).

Después de aplicar la optimización al grupo B, la hemoglobina media de este grupo era superior a la del grupo A, el día de la cirugía. Esto podría explicar que la hemoglobina postoperatoria siga siendo superior en el grupo B. Sin embargo, también hemos hallado una mayor pérdida de hemoglobina en el grupo A que en el B, que ha resultado significativa estadísticamente, aunque clínicamente no parece ser muy relevante (0,2 gr/dl). En cualquier caso, esta diferencia podría explicarse por el mayor débito en los drenajes comprobado en el grupo A (tabla 16).

Tabla 15. Variación de los parámetros hematológicos con la cirugía					
	Día de la cirugía	24 horas postop.	p	Pérdida postop.	p
Hemoglobina (gr/dl)					
Grupo A control (n=333)	14,0 ± 1,4	11,1 ± 1,5	<0,001	2,9 ± 1,1	0,002
Grupo B estudio (n=366)	14,4 ± 1,1	11,7 ± 1,4		2,7 ± 1,0	
Hematocrito (%)					
Grupo A control (n=333)	42,8 ± 4,1	33,7 ± 4,5	<0,001	9,1 ± 3,4	0,001
Grupo B estudio (n=366)	43,3 ± 3,1	35,1 ± 4,2		8,3 ± 3,1	
Valores expresados como media ± desviación estándar					

5.2.2.3 Análisis de la utilización de drenajes aspirativos postoperatorios

Uno de los componentes del nuevo protocolo de PBM fue la recomendación a los cirujanos de limitar el uso de drenajes, tanto en número como en tiempo hasta su retirada en el postoperatorio, basados en estudios que asocian la utilización de un número elevado de drenajes, así como su permanencia en el tiempo, con una mayor pérdida hemática. Para evaluar la eventual influencia de los drenajes aspirativos sobre la incidencia el sangrado y la incidencia de transfusión postoperatorios, consideramos

como variables representativas del manejo de los drenajes su número, el tiempo que se mantuvieron, y el débito de los mismos (tabla 16).

Respecto al número de drenajes, en el grupo A, 289 pacientes llevaron únicamente un drenaje (86,8%), mientras que 44 portaron dos drenajes (13,2%). En el grupo B, la utilización de un único drenaje fue la norma, estando presente en 356 casos (97,3%), mientras que únicamente 10 casos llevaron dos drenajes (2,7%).

Al aplicar el análisis estadístico, encontramos diferencias significativas para la utilización con mayor frecuencia de dos drenajes aspirativos en el grupo A ($p < 0,001$).

Respecto al tiempo que se mantuvo el drenaje, en el grupo A, 226 casos mantuvieron el sistema de drenaje únicamente durante las primeras 24 horas (67,9%), mientras que en 107 casos, los drenajes se mantuvieron durante 48 horas (32,1%). En el grupo B, en 326 pacientes se les retiró el drenaje a las 24 horas de la intervención quirúrgica (89,1%) y en 40 casos (10,9%) estos se mantuvieron hasta 48 horas. Al comparar ambos grupos, se encontraron diferencias significativas para una mayor permanencia de los drenajes en el grupo A ($p < 0,001$) (tabla 16).

En el grupo A, el volumen medio recogido en el sistema de drenaje es de 228 ± 159 ml, mientras que en el grupo B el volumen medio fue menor, 190 ± 132 , con una diferencia media de 38 ml que resultó significativa ($p = 0,033$).

Tabla 16. Manejo de los drenajes aspirativos postoperatorios			
	Grupo A (n=333)	Grupo B (n=366)	p
Número de drenajes, n (%)			
1	289 (86,6)	356 (97,3)	<0,001
2	44 (13,2)	10 (2,7)	
Retirada de los drenajes, n (%)			
≤ 24 horas	226 (67,9)	326 (89,1)	<0,001
> 24 horas	107 (32,1)	40 (10,9)	
Débito de drenajes, ml	228 ± 159	190 ± 132	0,033
Valores expresados como media \pm desviación estándar.			

A la vista de las diferencias entre los grupos, en la utilización de los drenajes, planteamos analizar la relación de las variables representativas de uso de drenajes con la incidencia transfusional y con el sangrado, considerando la reducción del número y del tiempo de utilización de los drenajes como una de las medidas de mejora incluidas en nuestro protocolo de PBM aplicado en el grupo B. Como el número global de transfusiones es reducido, especialmente en el grupo B, el análisis desagregado de los grupos A y B no permite establecer inferencias fiables por la baja potencia estadística. Por tanto, aplicamos el análisis a la muestra completa.

Con la utilización de 2 drenajes la incidencia de transfusión fue del 11,1%, frente a un 3,9% en los que solo llevaron 1 drenaje, encontrando diferencias significativas para esta menor tasa transfusional en aquellos pacientes en los que se utilizó un único drenaje subfascial ($p=0,044$) (tabla 20). El riesgo de recibir una TSA en aquel paciente que ha llevado dos drenajes es 3,1 veces mayor que en el que únicamente ha portado uno (95% IC, 1,20-7,89) (tabla 17).

Tabla 17. Relaciones del número de drenajes aspirativos postoperatorios			
	1 drenaje (n=645)	2 drenajes (n=54)	p
Incidencia de transfusión, n (%)	27 (3,9)	6 (11,1)	0,026
Sangrado postoperatorio			
Pérdida media de Hb, gr/dl	2,8 ± 1,0	3,1 ± 0,9	0,007
Pérdida media de Hto, %	8,6 ± 3,3	9,8 ± 2,7	0,006
Débito de drenajes, ml	192 ± 137	287 ± 136	<0,001
Valores expresados como media ± desviación estándar. Hb: hemoglobina. Hto: hematocrito			

En cuanto al tiempo de permanencia de los drenajes, también se evidenciaron diferencias significativas ($p<0,001$). Cuando estos se mantuvieron durante más de 24 horas, la incidencia transfusional se situó en 10,2%, mientras que cuando su utilización se limitó a las primeras 24 horas la transfusión alogénica solo ocurrió en el 2,9% de los pacientes (tabla 21). El mantenimiento del drenaje durante 48 horas demuestra un

riesgo transfusional 3,8 veces superior a aquellos pacientes que únicamente lo llevaron las primeras 24 horas postoperatorias (95% IC, 1,83-7,89) (Tabla 18).

Tabla 18. Relaciones del tiempo de drenajes aspirativos postoperatorios			
	≤ 24 horas (n=552)	>24 horas (n=147)	p
Incidencia de transfusión, n (%)	16 (2,9)	15 (10,2)	<0,001
Sangrado postoperatorio			
Pérdida media de Hb, gr/dl	2,7 ± 1,0	3,2 ± 1,1	<0,001
Pérdida media de Hto, %	8,4 ± 3,2	9,9 ± 3,2	<0,001
Débito de drenajes, ml	152 ± 86	373 ± 76	<0,001
Valores expresados como media ± desviación estándar. Hb: hemoglobina. Hto: hematocrito			

Tanto el uso de dos drenajes como su retirada pasadas las primeras 24 horas, se asociaron con cifras significativamente mayores de tasa transfusional, sangrado postoperatorio y débito drenado.

5.2.2.4 Análisis conjunto de la aplicación del protocolo de Patient Blood Management

Partiendo de nuestro objetivo principal que es reducir el consumo de sangre alogénica en la ATC electiva, encontramos, en el grupo control A, que 22 pacientes (6,6%) precisaron transfusión de sangre alogénica, mientras que la aplicación de un abordaje multimodal y multidisciplinar de PBM consiguió reducir en el grupo B la transfusión a únicamente 9 pacientes (2,5%) (p=0,006) (tabla 19).

Evaluamos, en aquellos pacientes que precisaron TSA, el momento en el que se realizó la transfusión. En el grupo A, 17 pacientes recibieron la transfusión durante el postoperatorio en la planta de hospitalización (77,3%), y en 5 casos (22,7%) la indicación transfusional se realizó durante la intervención o en la unidad de reanimación

postanestésica (URPA). En el grupo B, las 9 transfusiones se realizaron durante el postoperatorio en la planta de hospitalización. Estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p=0,295$), aunque este resultado está condicionado por el escaso número de transfusiones en el grupo B (tabla 19).

También se evaluó el número de bolsas transfundidas para cada paciente que precisó de sangre alogénica. En el grupo A, la situación más frecuente fue recibir 2 concentrados de hematíes, lo que sucedió en 15 casos (68,2%), seguida por el uso de un concentrado de hematíes en 6 casos (27,3%), y un caso que precisó de 4 concentrados de hematíes (4,5%). En el grupo B, en 5 casos la transfusión fue de 2 concentrados de hematíes (55,6%), 3 casos se transfundió un único concentrado (33,3%) y el caso restante (11,1%) requirió de 4 concentrados hemáticos.

La situación más frecuente en ambos grupos fue la transfusión de dos concentrados de hematíes, encontrando cifras ligeramente superiores para la transfusión de un único concentrado en el grupo B (33,3 vs 27,3%), aunque estas diferencias en cuanto al número de bolsas utilizadas en cada transfusión no fueron significativas ($p=0,717$).

En el análisis del índice transfusional de cada grupo, entendido como el número de concentrado de hematíes transfundidos entre el total de pacientes de cada grupo, el grupo A presentaba un índice de 0,12 en contraposición al grupo B, que presentaba un índice transfusional significativamente más bajo de 0,04 ($p=0,045$). Este análisis, suponía en valores absolutos un consumo de 40 concentrados de hematíes en el grupo A frente al consumo de 17 concentrados en el grupo B, traduciendo un ahorro neto de 23 concentrados de hematíes en el grupo B.

Analizando el consumo de concentrados de hematíes por paciente transfundido, en el grupo A se consumió una media de 1,8 concentrados de hematíes, y una media de 1,9 en el grupo B, sin encontrar diferencias significativas ($p=0,295$).

Tabla 19. Relaciones del PBM con la transfusión de sangre			
	Grupo A (n=333)	Grupo B (n=366)	p
Incidencia de transfusión, n (%)	22 (6,6)	9 (2,5)	0,006
Momento de la transfusión, n (%)			
Postoperatorio (planta de hospitalización)	17 (77,93)	9 (100)	0,286
Durante la Cirugía o en URPA	5 (22,7)	0 (0)	
Número unidades transfundidas, n (%)	40	17	
1	6 (27,3)	3 (33,3)	0,717
2	15 (68,2)	5 (55,6)	
Más de 2	1 (4,5)	1 (11,1)	
Índice transfusional, media \pm DE			
Por grupo	0,12 \pm 0,5	0,05 \pm 0,3	0,045
Por paciente transfundido	1,8 \pm 0,7	1,9 \pm 0,9	0,295
URPA: unidad de reanimación postanestésica. DE: desviación estándar.			

5.2.2.5 Análisis de la estancia hospitalaria

La estancia media en el grupo A fue de $6,2 \pm 3,2$ días, mientras que en el grupo B está estancia media se situó en $5,4 \pm 3,0$ días. La diferencia fue significativa demostrando una menor estancia hospitalaria en el grupo B ($p < 0,001$).

Sabemos que la estancia hospitalaria puede estar influenciada por numerosos factores. De las diversas variables disponibles en nuestro estudio se seleccionaron aquellas que, a priori, pudieran influir en la estancia hospitalaria, y se llevó a cabo un análisis bivalente con cada una de ellas (tabla 20). No se han incluido en la tabla varias comorbilidades que no mostraron asociación significativa con la duración de la estancia: tabaquismo, consumo de tóxicos, antecedentes cardiológicos, neurológicos, reumáticos, endocrinos, hematológicos, digestivos, nefro-urológicos, depresión, enfermedades columna, VIH, VHC y VHB.

Tabla 20. Relación de la estancia hospitalaria con otras variables independientes			
	Factor de riesgo		p
	NO	SÍ	
Demográficos			
Edad >67	5,1 ± 2,8	6,2 ± 3,5	<0,001
Sexo mujer	5,5 ± 3,1	5,9 ± 3,3	0,001
Manejo hematológico			
Protocolo de PBM	6,2 ± 3,6	5,4 ± 3,0	<0,001
Hb < 13 mg/dl el día de la cirugía	5,5 ± 3,0	7,2 ± 4,1	<0,001
Transfusión	5,6 ± 3,0	9,0 ± 5,4	<0,001
Utilización de 2 drenajes	5,6 ± 2,8	7,3 ± 10,6	0,132
Retirada drenajes > 24 horas	5,6 ± 3,2	6,4 ± 3,4	0,003
Comorbilidad			
Riesgo ASA III - IV	5,5 ± 3,4	6,4 ± 2,4	<0,001
Anticoagulación /antiagregación	5,5 ± 3,4	6,4 ± 2,4	<0,001
Hipertensión arterial	5,2 ± 2,0	6,2 ± 4,2	0,001
Dislipemia	5,4 ± 2,2	6,2 ± 4,7	0,037
Diabetes mellitus	5,5 ± 2,3	6,9 ± 6,5	0,025
Cardiopatía isquémica	5,6 ± 3,2	6,7 ± 2,5	0,001
Fibrilación auricular	5,6 ± 3,3	6,3 ± 2,5	0,003
Enfermedad respiratoria	5,7 ± 3,3	5,8 ± 1,8	0,032
Enfermedad vascular periférica	5,6 ± 3,2	6,1 ± 1,5	0,011
Ferropenia	5,6 ± 2,8	11,9 ± 12,4	0,004
Complicación de cualquier tipo	5,0 ± 1,7	9,2 ± 6,5	<0,001
Valores de estancia expresados en días, como media ± desviación estándar. Variables independientes cuantitativas dicotomizadas por el valor de su mediana. PBM: Patient Blood Management.			

Todos estos factores, que han demostrado una relación significativa con la estancia hospitalaria pero, además, estos factores interaccionan entre sí. Para tratar de eliminar estas interacciones mutuas y obtener unos valores más ajustados de la relación real de cada factor con la estancia hospitalaria, se efectúa un análisis de regresión logística binaria. Se incluyen en el modelo todas las variables que han mostrado relación con la estancia (tabla 20). Dada la conveniencia de utilizar variables dicotómicas para este cálculo, el criterio de división fue la mediana para variables cuantitativas (5 días en el caso de la estancia hospitalaria), para el grupo ASA se consideraron los grupos ASA I-II y ASA III-IV, y para el tratamiento anticoagulante y antiagregante se sintetizó en la toma o no de algún tipo de fármaco. El modelo de regresión evaluará los factores asociados a una estancia mayor o igual a 5 días.

Este primer modelo de regresión logística binaria mostró que, de los 17 factores de riesgo incluidos, solamente 6 acabaron mostrando una relación significativa con la estancia hospitalaria. Con estos 6 factores se calculó un segundo modelo de regresión, cuyos resultados finales se muestran en la tabla 21. Este modelo final de regresión logística es capaz de explicar un 34% de las variaciones observadas en la estancia hospitalaria, y predice un 77% de los casos con estancia superior a 5 días.

Tabla 21. Factores asociados a una estancia hospitalaria superior a 5 días				
	<i>p</i>	OR	I.C.95% para OR	
			Inferior	Superior
Sexo mujer	0,008	1,76	1,16	2,66
Protocolo de PBM NO	0,004	1,86	1,22	2,85
Transfusión SI	<0,001	11,09	2,97	41,37
Riesgo ASA III - IV	<0,001	2,72	1,68	4,39
Enfermedad vascular periférica	<0,001	6,15	2,23	16,93
Complicación de cualquier tipo	<0,001	14,97	7,63	29,39
PBM: Patient Blood Management. OR: odds ratio (razón de riesgo). I.C.95%: intervalo de confianza del 95%.				

Este análisis muestra que los factores con mayor incidencia sobre la estancia hospitalaria son la presencia de complicaciones postoperatorias y la necesidad de transfusión, si bien en ambos casos encontramos intervalos de confianza amplios dependientes de la baja frecuencia de ambos eventos en nuestra muestra. Por lo que se refiere al protocolo de PBM, encontramos que los pacientes a quienes no se les aplicó presentan un riesgo 1'8 veces mayor de tener una estancia superior a 5 días.

5.2.2.6 Análisis de las complicaciones

Se realizó un control de las complicaciones surgidas durante los de 12 meses siguientes a la intervención quirúrgica. En el grupo A, se presentaron complicaciones en un total de 46 pacientes (13,8%), cifra similar a la hallada en el grupo B, de 49 casos (13,4%) ($p=0,912$).

Se realizó un estudio más detallado, diferenciando entre complicaciones médicas y complicaciones protésicas o asociadas al acto quirúrgico (tabla 22). En el grupo A, aparecieron 29 complicaciones médicas (8,7%), mientras que en el grupo B estos eventos médicos no deseados se evidenciaron en 20 pacientes (5,5%), sin encontrar diferencias significativas entre los grupos ($p=0,478$).

En cuanto a las complicaciones protésicas, en el grupo A se encontraron 20 casos (6%) y en el grupo B 27 (7,9%) sin encontrar tampoco diferencias significativas entre los grupos ($p=0,165$).

Tabla 22. Incidencia de complicaciones globales y por grupos			
	Grupo A (n=333)	Grupo B (n=366)	Total (n=699)
Médicas	29 (8,7)	20 (5,5)	49 (7,4)
Retención urinaria aguda	8 (2,4)	9 (2,5)	17 (2,4)
Infección del tracto urinario	3 (0,9)	4 (1,1)	7 (1,0)
Delirio	6 (1,8)	1 (0,3)	7 (1,0)
Fiebre sin foco	4 (1,2)	2 (0,5)	6 (0,9)
Arritmia	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Ileo paralítico	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Trombosis venosa profunda	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,1)
Tromboembolismo pulmonar	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,1)
Insufic. cardiaca descompensada	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,1)
Angor cardiaco	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,1)
Pancreatitis aguda	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,1)
Perforación intestinal	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,1)
Hernia inguinal incarcerada	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,1)
Diarrea	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,1)
Quirúrgicas	20 (6,0)	29 (7,9)	49 (7,4)
Seroma de herida	9 (2,7)	21 (5,7)	30 (4,3)
Luxación protésica	6 (1,8)	2 (0,5)	8 (1,1)
Infección del sitio quirúrgico	3 (0,9)	2 (0,5)	5 (0,7)
Movilización aséptica prótesis	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,3)
Fractura periprotésica	0 (0,0)	4 (1,1)	4 (0,6)
Valores expresados en días, como n (%).			

5.3 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Hasta el momento hemos analizado la influencia de la implantación de una optimización preoperatoria de la hemoglobina dentro de un protocolo de PBM sobre la variable de resultado transfusión de sangre alogénica. Pero debemos tener en cuenta la posibilidad de que otras variables independientes también hayan podido influir en la incidencia de transfusión.

En este apartado del estudio estadístico, tratamos de identificar estas variables para determinar su efecto sobre la incidencia de transfusión de sangre alogénica. El objetivo último es obtener un valor ajustado y realista del efecto del protocolo de PBM, eliminando el sesgo potencial introducido por otras variables. Dado que la transfusión de sangre alogénica es una variable cualitativa dicotómica hemos optado por un análisis de regresión logística binaria.

Al analizar la homogeneidad de los grupos estudiados, encontramos que las variables índices de masa corporal (IMC), riesgo ASA y tipo de prótesis (cementada/no cementada/híbrida) no eran homogéneas, por lo que será obligado introducirlas en modelo de regresión para eliminar el potencial sesgo que pudieran ocasionar. Además, se han seleccionado otras variables que potencialmente pueden influir sobre riesgo transfusional. Para facilitar el análisis estadístico, cuando ha sido necesario, se han recodificado las covariables para transformarlas en cualitativas dicotómicas. El punto de división, para variables cuantitativas, ha sido la mediana, y para las cualitativas se ha seguido un criterio clínico (tabla 22).

Tabla 22. Recodificación de las variables incluidas en el análisis de regresión logística		
	Categorías	
	0	1
Transfusión (variable dependiente)	No	Sí
Demográficas		
Edad (años)	≤67	> 67
Sexo	Hombre	Mujer
IMC (Kg/m ²)	≤28	>28
De la cirugía		
Indicación por NACF	No	Sí
Prótesis de cadera cementada	No	Sí
Manejo hematológico		
Protocolo de PBM	Sí	No
Acido tranexámico	Sí	No
Pérdida de hemoglobina postop. (gr/dl)	≤2,7	>2,7
Comorbilidad		
Riesgo ASA	I – II	III - IV
Anticoagulación /antiagregación	No	Sí
Hipertensión arterial	No	Sí
Dislipemia	No	Sí
Diabetes mellitus	No	Sí
Cardiopatía isquémica	No	Sí
Fibrilación auricular	No	Sí
Enfermedad respiratoria	No	Sí
Enfermedad vascular periférica	No	Sí
Ferropenia	No	Sí
IMC: índice de masa corporal. NACF: necrosis aséptica de cabeza femoral. PBM: Patient Blood Management.		

Primero se realiza un análisis bivalente de la relación aislada de cada una de las covariables con la variable dependiente (transfusión de sangre alogénica). Para ello, llevamos a cabo un estudio de regresión logística simple con cada una de las variables independientes (tabla 23).

Tabla 23. Análisis bivalente de la asociación del riesgo de transfusión				
	<i>p</i>	OR	I.C.95% para OR	
			Inferior	Superior
Demográficas				
Edad > 67 años	0,174			
Sexo: mujer	0,007	2,87	1,30	6,30
IMC >28 Kg/m ²	0,899			
De la cirugía				
Indicación por NACF	0,001	3,20	1,51	6,80
Prótesis de cadera cementada	<0,001	4,13	1,82	9,38
Manejo hematológico				
Protocolo de PBM: No aplicado	0,011	2,81	1,28	6,19
Acido tranexámico: No administrado	0,002	8,84	2,22	35,12
Pérdida de Hb postlqx > 2,7 gr/dl	<0,001	10,03	3,02	33,31
Comorbilidad presente				
Riesgo ASA III - IV	0,043	2,13	1,01	4,48
Anticoagulación /antiagregación	0,373			
Hipertensión arterial	0,741			
Dislipemia	0,004	2,76	1,34	5,71
Diabetes mellitus	0,786			
Cardiopatía isquémica	0,43			
Fibrilación auricular	0,251			
Enfermedad respiratoria	0,032	2,71	1,12	6,52
Enfermedad vascular periférica	1			
Ferropenia	0,056			
Sólo se expresa OR y I.C.95% para las variables con relación significativa.				

En los resultados del análisis bivalente llaman la atención dos variables que, aunque alcanzan el nivel de significación estadística, presentan unos intervalos de confianza muy amplios, indicativos de la escasa exactitud del resultado obtenido. Una de estas variables es la no administración de ácido tranexámico, que ocurrió en tan solo 11 casos de los 699 que componen la muestra. El reducido número de casos, además de restar potencia estadística en el cálculo, hace que la variable sea clínicamente poco relevante. Una situación similar se produce en la variable pérdida postoperatoria de Hb > 2,7 gr/dl, tanto en la exactitud del cálculo como en la irrelevancia clínica de la diferencia observada, 0,2 gr/dl (tabla 15). Por estos motivos, ambas variables serán excluidas del modelo de regresión logística.

Una vez establecidas las variables que tienen relación significativa con la tasa de transfusión, estudiamos el tipo de relación que estas variables tienen con la principal del estudio, la aplicación del protocolo PBM. Trataremos de determinar si esta relación es de interacción (produce un efecto biológico, de sinergia o antagonismo, con el protocolo PBM), de confusión (la relación entre las variables depende su distribución estadística en los grupos estudiados, no traduce una relación real, expresando un sesgo), o si las variables son independientes, sin relación entre sí. Esto se efectuó con nuevos análisis de regresión logística en los que se introdujo un término de interacción con la variable principal. Los resultados de este análisis se resumen en la tabla 24.

Tabla 24. Interrelaciones de las variables asociadas al riesgo de transfusión				
	<i>p</i>	OR	I.C.95% para OR	
			Inferior	Superior
Variable independiente principal				
Protocolo de PBM: No aplicado	0,011	2,81	1,27	6,18
Variables de confusión				
Prótesis de cadera cementada	<0,001	4,13	1,82	9,38
Variables independientes				
Sexo: mujer	0,007	2,87	1,30	6,30
Riesgo ASA III - IV	0,043	2,13	1,01	4,48
Indicación por NACF	0,001	3,20	1,51	6,79
Dislipemia	0,004	2,76	1,34	5,71
Enfermedad respiratoria	0,032	2,71	1,12	6,52

La influencia de las variables consideradas sobre la transfusión se ha mostrado independiente de la aplicación del protocolo PBM, con la excepción del tipo de implante, que se comporta como variable confundente, debido a la diferente distribución del tipo de implante entre los grupos.

Todos estos análisis nos permiten definir el modelo final de regresión logística, que incluirá las variables no homogéneas (IMC, riesgo ASA y tipo de implante), y las variables independientes que han mostrado relevancia clínica y significación estadística en su relación con la transfusión de sangre (protocolo PBM, sexo, indicación por NACF, dislipemia y enfermedad respiratoria). Las variables IMC y riesgo ASA dejan de mostrar relación significativa, quedando el modelo finalmente con 6 variables (tabla 25), que explican un 18,4% de las variaciones en la tasa de transfusión, y capaces de predecir un 95,7 % de las transfusiones.

Tabla 25. Modelo de regresión logística binaria para la incidencia de transfusión				
	<i>p</i>	OR	I.C.95% para OR	
			Inferior	Superior
Protocolo de PBM: No aplicado	0,032	2,44	1,078	5,531
Sexo: mujer	0,042	2,47	1,032	5,886
Prótesis de cadera cementada	0,045	2,50	1,02	6,113
Indicación por NACF	0,004	3,29	1,48	7,326
Dislipemia	0,006	2,94	1,358	6,352
Enfermedad respiratoria	0,031	2,86	1,103	5,886

En resumen, una vez ajustado el riesgo para otras variables, la aplicación del protocolo PBM fue capaz de reducir en 2'4 veces el riesgo de recibir transfusión. Resulta también relevante el riesgo de transfusión asociado al diagnóstico de NACF como causa de la intervención, hecho ya conocido en la literatura. Sin embargo, es llamativo el hallazgo del riesgo de transfusión asociado al antecedente de dislipemia (2,94).

6. DISCUSIÓN

6.1 DE LOS OBJETIVOS

La artroplastia total de cadera (ATC) es considerada uno de los hitos o avances más importantes de la cirugía ortopédica a lo largo de su historia (26), lo que explica que sea una técnica quirúrgica en alza en nuestra especialidad (197), con una estimación de crecimiento en 2030 del 71% (198). Es un procedimiento quirúrgico exitoso y seguro, pero también agresivo, que conlleva una importante pérdida hemática, estimada entre 1000-1500 ml por cirugía (60, 63, 199-200). Este inherente sangrado provoca un cuadro de anemia aguda que, clásicamente, se ha tratado con transfusión de sangre alogénica (TSA), lo que hizo de la ATC el procedimiento quirúrgico con mayor consumo de sangre (100), absorbiendo el 4-7% de los concentrados de hematíes de un Banco de Sangre (65).

La sangre es un bien escaso, caro y no exento de riesgos, por lo que la tendencia actual es a limitar su uso, para evitar posibles complicaciones (201). En la cirugía protésica resulta especialmente importante la inmunomodulación inducida por la transfusión de sangre alogénica, que se ha asociado a una mayor morbilidad y mortalidad en estos pacientes, evidenciando un aumento en las infecciones postoperatorias y la presencia de alteraciones en la cicatrización, lo que en última instancia condiciona una mayor estancia hospitalaria y un mayor coste sanitario (92-96).

En el año 1995, antes de la introducción de las medidas de ahorro de sangre, nuestro centro presentaba un 85% de tasa transfusional en la artroplastia primaria electiva de cadera (174), cifras francamente altas que, tras la introducción de las medidas de ahorro de sangre, se redujeron a un 32,6%. El desarrollo e introducción de estas medidas de ahorro de sangre comenzó, en nuestro centro, con los trabajos de Cuenca Espiérrez, García Erce y Muñoz (202-205). Inicialmente, estos autores desarrollaron su trabajo centrados en la fractura de cadera, para luego extender sus medidas de ahorro transfusional a la cirugía protésica programada. Aquellos trabajos, desarrollaron e implantaron el tratamiento profiláctico preoperatorio de los pacientes que iban a someterse a una cirugía ortopédica mayor y, sobre todo, cambiaron la política transfusional, sentando las bases sobre las que cimentamos nuestro protocolo actual de PBM.

Durante años, los trabajos de investigación en materia transfusional de nuestro servicio quedaron estancados, ya que las medidas adoptadas en los programas de ahorro de sangre, junto con las mejoras evolutivas en las técnicas quirúrgicas y anestésicas, consiguieron que la incidencia transfusional siguiera bajando en la artroplastia total de cadera, hasta situarse en cifras cercanas al 30%.

En el año 2012, se retoma el interés en nuestro centro por la medicina transfusional en la ATC con el trabajo de Pérez-Jimeno (179), que evalúa la introducción protocolizada y sistemática del ácido tranexámico tópico en la prótesis total de cadera, consiguiendo reducir la tasa transfusional en la ATC primaria hasta el 12%. Este trabajo, supone el punto de partida y la motivación esencial para nuestro trabajo, pues demuestra una gran eficacia y seguridad del ATX tópico en la ATC, pero desenmascara a la anemia preoperatoria como el factor de riesgo independiente más importante para recibir una TSA, siendo un parámetro que no se tenía en cuenta en nuestros protocolos de ahorro sanguíneo, por lo que se planteó el desarrollo de un estudio en el que se evaluase los resultados del diagnóstico y tratamiento de la anemia en pacientes prequirúrgicos.

Para minimizar la TSA en la ATC electiva, en los años 90 se empezaron a aplicar de forma generalizada y heterogénea estas medidas aisladas de ahorro de sangre, que en la última década han ido evolucionando a la aplicación de un abordaje multimodal y multidisciplinar denominado Patient Blood Management (PBM), que centra su actuación en 3 pilares fundamentales: la optimización de la hematopoyesis, la minimización de las pérdidas sanguíneas perioperatorias y el aumento de la tolerancia a la anemia (206-207). El principal objetivo de este PBM es minimizar la exposición innecesaria a la TSA, mejorando los resultados clínicos y disminuyendo los costes sanitarios.

Dentro de los factores de riesgo asociados a las necesidades transfusionales en la ATC, destaca, como antes hemos mencionado, la anemia preoperatoria. La anemia es un descenso patológico de la masa eritrocitaria, cuyos límites se han establecido clásicamente en una concentración de hemoglobina (Hb) inferior a 13g/dl para los varones y 12g/dl para las mujeres no embarazadas (98). Su prevalencia se encuentra en torno al 30% de los pacientes quirúrgicos no cardíacos, situándose en la mayoría de

las series entre un 15-40% de los pacientes prequirúrgicos (99), dependiendo del tipo de cirugía, la edad del paciente, el sexo y los criterios utilizados para definir la anemia.

Esta definición clásica de la anemia no es estrictamente válida en el paciente prequirúrgico, para el que es más adecuado el término, recientemente introducido por Muñoz, de «concentración de Hb preoperatoria no óptima», que considera como anémico a todo paciente con una Hb preoperatoria inferior a 13 g/dl, independientemente del sexo. En consecuencia, todo paciente que vaya a ser sometido a una artroplastia de cadera primaria, debería presentar una Hb preoperatoria igual o superior a 13 gr/dl, para minimizar el riesgo de TSA (102, 208). Dado que la anemia preoperatoria es un importante factor independiente de riesgo para la TSA en cirugías con pérdida sanguínea moderada o grave, como es el caso de la cirugía ortopédica mayor (103), nuestro objetivo es desarrollar e implantar un programa de optimización preoperatoria de la anemia, con el objetivo de que los pacientes programados para cirugía de prótesis primaria de cadera, independientemente del sexo, presenten cifras de hemoglobina preoperatoria de al menos 13 g/dl. Esta anemia preoperatoria, no solo supone uno de los principales riesgos de TSA tras la artroplastia de cadera, sino que recientes trabajos han demostrado que su presencia en el paciente que va a ser sometido a una ATC electiva, supone un mayor riesgo de mortalidad, complicaciones, infecciones protésicas, estancia prolongada y reingresos hospitalarios (209-212). Todo esto va a determinar unos mayores costes sanitarios, que serían evitables con la detección y tratamiento preoperatorios de la anemia. El reciente trabajo publicado por Karas (213), descubre a la anemia preoperatoria como la comorbilidad que incrementaba en mayor medida el gasto asociado a una ATC, situando el sobrecoste de la misma en 9308\$ por paciente y prótesis de cadera.

Con estas premisas, planteamos la conversión de un protocolo de ahorro de sangre, preexistente en nuestro centro, en una estrategia de PBM mediante la incorporación de la optimización preoperatoria de Hb en la cirugía primaria de prótesis de cadera, ya que se ha demostrado en numerosas publicaciones que el screening y tratamiento de la anemia preoperatoria en el paciente que va a someterse a una cirugía de sustitución

protésica, reduce la incidencia de transfusión, la estancia hospitalaria, los reingresos, las complicaciones y en última instancia los costes sanitarios (214-215).

Como hemos explicado, todo paciente que va a ser sometido a una ATC (59,60) se encuentra en riesgo de precisar una TSA, pudiéndose encontrar tasas transfusionales, en estudios publicados hace apenas una década, cercanas al 65-70% (66, 67). En la actualidad, el desarrollo, progreso e implantación de protocolos de PBM, que buscan obtener los mejores resultados clínicos con la menor tasa de complicaciones y todo desde un punto de vista coste-efectivo (68, 69), nos ha acercado a la utopía de una “cirugía sin sangre” en la ATC primaria (216, 217).

El objetivo principal de nuestro trabajo, es mostrar la situación transfusional actual en nuestro centro, tras la aplicación de un verdadero abordaje multimodal y multidisciplinar de “Patient Blood Management” en la ATC, una vez hemos desarrollado e implementado el protocolo de optimización preoperatoria de la anemia.

Para medir la eficacia de esta estrategia hemos analizado el impacto de la optimización preoperatoria de la Hb sobre la incidencia de TSA, comparando los índices actuales con los que teníamos al aplicar sólo el protocolo de ahorro de sangre.

6.2 DE LA METODOLOGÍA

Nuestro trabajo es un estudio observacional analítico de tipo cohortes retrospectivo, donde ambos grupos de estudio están formados por aquellos pacientes intervenidos de ATC por la Unidad de Cadera del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet. La cohorte histórica incluye aquellos pacientes intervenidos en los años 2015 y 2016, antes de la aplicación de un completo protocolo de PBM, y la cohorte a estudio a aquellos intervenidos en los años 2017 y 2018, cuando se implantó un protocolo optimizador de la anemia preoperatoria dentro en un abordaje multidisciplinar de PBM.

Aunque nuestro estudio es de carácter retrospectivo, lo que limita su nivel de evidencia y comporta las restricciones inherentes a este tipo de estudios, la recogida de datos se realizó de forma prospectiva a través de los registros de actividad de la Unidad de Cadera, intentando preservar la temporalidad de la relación causa-efecto de nuestro trabajo. Además, el análisis se lleva a cabo en grupos de pacientes en los que tanto la exposición al estímulo (optimización preoperatoria de la anemia) como la respuesta (TSA) ya han sucedido cuando el estudio se inició, por lo que un cuidadoso protocolo de recogida de datos, limitará los posibles sesgos y determinará la calidad potencial de nuestro estudio. La utilización de unos estrechos criterios de inclusión y exclusión, durante el periodo de 4 años consecutivos, minimiza de forma importante el riesgo potencial de sesgos en la selección. Los datos utilizados en la totalidad del estudio, proceden de las historias clínicas y de los registros de actividad quirúrgica, por lo que son un fiel reflejo de la práctica clínica habitual, siendo poco probable la introducción de errores sistemáticos en la información.

Los estudios retrospectivos con periodos prolongados en el tiempo, como el nuestro de 4 años, tienen el riesgo de incluir de variables no controladas que pueden influir, o no, en los resultados. Esta premisa explica la presencia de variables heterogéneas entre grupos, que en nuestro caso han sido el IMC, el riesgo ASA y el tipo de fijación de la prótesis. Conocida la importancia de la homogeneidad de los grupos que pretendemos comparar, se llevó a cabo un análisis estadístico específico para determinar la trascendencia que estas variables pudieran tener sobre los resultados

del estudio. El IMC y el riesgo ASA no presentaron asociación con la incidencia transfusional ni con la pérdida de Hb pero, por el contrario, el análisis del tipo de prótesis demuestra influencia sobre la tasa transfusional en el análisis bivalente. Nuestro estudio abarca un periodo de tiempo amplio, 4 años, durante el que han evolucionado, entre otras cosas, las indicaciones de los diferentes tipos de implantes. En nuestro Servicio, como ha ocurrido en el resto del mundo, se ha producido una reducción progresiva de indicaciones de prótesis de cadera cementadas en favor de los implantes de tipo poroso, lo que determinó una proporción significativamente mayor de prótesis cementadas en el grupo A. El análisis realizado, sobre la influencia de esta variable no controlada en el sangrado, no mostró asociación con la pérdida de Hb ($p=0,202$), pero si se evidenció un mayor riesgo transfusional en las prótesis cementadas ($p<0,001$). La mayor parte de trabajos existentes en la bibliografía, no han encontrado diferencias en las necesidades transfusionales en función de la utilización o no cemento para la fijación del implante (218, 219), si bien otros estudios demuestran, como nosotros, una mayor tasa transfusional en las ATC cementadas (220). En nuestro caso particular, esta diferencia en las necesidades transfusionales, sin un mayor sangrado en las prótesis cementadas, viene explicada porque la Hb preoperatoria media antes ($13,48 \pm 1,31$ vs $14,55 \pm 1,27$ gr/dl) y después de optimizar ($13,69 \pm 1,18$ vs $14,64 \pm 1,15$ gr/dl) es significativamente inferior ($p<0,001$) en aquellos pacientes en los que se implanta una prótesis cementada, que habitualmente también presentan una mayor edad y mayores comorbilidades asociadas que se expresan por una mayor frecuencia de riesgo ASA III y IV.

En cualquier caso, la presencia de esta asociación entre el tipo de implante y el riesgo de recibir TSA, obliga a ajustar los resultados finales respecto a la variable no controlada, introduciéndola en el análisis de regresión logística binaria.

En cuanto al tamaño muestral, se realizó una estimación considerando que la optimización preoperatoria de la anemia, dentro de un protocolo de PBM, conseguiría reducir la tasa transfusional en un 75% para un error α de 0,05 y un error β de 0,2 (cola unilateral). El tamaño calculado, de 301 casos por grupo, fue determinante del periodo de tiempo del estudio ya que, para reunir un número suficiente de casos en cada rama,

fue necesario incluir la casuística de 4 años consecutivos. Esto se explica porque se adoptó el criterio de incluir la totalidad de los casos de prótesis total primaria de cadera intervenidos consecutivamente en el año natural. Con ello, hemos pretendido minimizar el riesgo de sesgo en la selección. El tamaño final de la muestra estudiada, con un total de 699 pacientes repartidos en dos grupos, ha resultado suficiente para los propósitos planteados, y el análisis post-hoc de la potencia estadística ofrece un valor del 80%, con un error alfa de 0,03, para el análisis de la tasa transfusional.

Se excluyeron aquellas artroplastias de cadera indicadas por una fractura de cadera, dadas las notables discrepancias existentes con la cirugía electiva, que motiva nuestro estudio, tanto en el perfil clínico del paciente como en su manejo pre y postoperatorio (221-223). También se consideró como criterio excluyente la imposibilidad de administrar cualquier fármaco considerado en el protocolo optimizador (Fe, EPOrh), ya que consideramos que impediría cuantificar el verdadero efecto de la optimización preoperatoria sobre nuestra tendencia transfusional en la ATC.

Las determinaciones analíticas (hemoglobina y hematocrito) fueron registradas de forma sistemática a las 24 horas de la intervención, a excepción de 5 casos en el grupo A, que precisaron la TSA antes de estas primera 24 horas (un caso de transfusión intraoperatoria y 4 casos de transfusión en la URPA), por lo que fue considerada la hemoglobina pretransfusional como el valor postoperatorio. Para el análisis del sangrado perioperatorio hemos utilizado las variaciones de la Hb y del Hto tras el acto quirúrgico como marcadores del mismo. A este respecto, se debe tener en cuenta que la pérdida de sangre perioperatoria real en la cirugía ortopédica a menudo se subestima, especialmente debido a la proporción significativa de pérdida de sangre oculta, que incluso puede ser igual a la pérdida de sangre visible (224). Algunos estudios de base poblacional (225) consideran que la forma de cuantificar mejor el sangrado postoperatorio es mediante un análisis a los 3-4 días de la cirugía para minimizar la influencia de la fluidoterapia intravenosa intraoperatoria que puede condicionar resultados erróneos. Como consecuencia, la pérdida total de hematíes podría haberse sobreestimado y esto debería considerarse como otra limitación del estudio, sin embargo, nuestras pérdidas de sangre estimadas se aproximan a las

publicadas recientemente para un gran estudio de cohorte multicéntrico de pacientes con ATC (226), por lo que consideramos que nuestro trabajo se ajusta a la práctica clínica habitual donde las mediciones hematológicas se obtienen en las primeras 24 horas postoperatorias, evaluando de forma favorable nuestra estimación del sangrado.

Las modalidades de utilización del ácido tranexámico en nuestro estudio incluyen la aplicación tópica (458 pacientes), la administración combinada tópica e intravenosa (230 pacientes) y una minoría de 11 casos en los que no se pudo administrar, por no estar disponible en la farmacia de nuestro centro hospitalario. Nuestro protocolo de PBM incluye, como forma de minimizar las pérdidas perioperatorias de sangre, la administración de 2 gramos de Amchafibrin® tras el cierre cutáneo, a través del drenaje subfascial, con posterior cierre del drenaje aspirativo durante los primeros 30 minutos postquirúrgicos. La administración de ácido tranexámico intravenoso, en nuestro centro, queda a criterio del Servicio de Anestesiología, lo que explica la variabilidad en la forma de uso en nuestros grupos a estudio. Encontramos una amplia variabilidad en la literatura en cuanto a la dosificación, número de dosis y momento de administración, sin encontrar evidencia firme de que una modalidad sea superior a otra (227), y encontrando eficacia en las distintas vías de administración (158-166). Al igual que en estos estudios, no hemos encontrado complicaciones trombóticas asociadas a su uso, reafirmando la seguridad de su utilización en este perfil de pacientes (179, 228-230).

Otro de los aspectos relevantes es el tiempo de mantenimiento y el número de drenajes a utilizar, ya que encontramos una clara tendencia en nuestro estudio a la utilización de un menor número de drenajes y al mantenimiento de los mismos el menor tiempo posible, como una medida adoptada dentro de la implantación del PBM en el grupo B, ya que existe evidencia firme en la actualidad a favor de limitar la utilización del drenaje aspirativo al tiempo estrictamente necesario, pues se ha demostrado un mayor riesgo transfusional con la utilización de los mismos (126-130, 231).

En el pasado, se defendía la utilización de unos criterios liberales en materia transfusional, que en la actualidad han ido evolucionando a un uso racional, limitado y

restrictivo de los productos sanguíneos. Dentro de los pilares fundamentales de nuestro protocolo de PBM, encontramos la utilización de una política transfusional restrictiva, con un límite transfusional bien definido y conocido por la totalidad de los profesionales involucrados, que para el paciente sano sin clínica propia de la anemia, se sitúa, en nuestro caso particular, en una Hb por debajo de una 8 gr/dl, aunque existen trabajos que han situado este nivel, en el paciente asintomático, en cifras de Hb por debajo de 7 gr/dl, minimizando al máximos su cifras transfusionales con un buen perfil de seguridad (136-137, 232). En nuestro caso, mantenemos nuestros límites transfusionales dentro de una política restrictiva en materia transfusional pues ha demostrado su eficacia y seguridad de cara a limitar la utilización de sangre innecesaria. A este respecto, el reciente trabajo POWER.2 (233), realizado a los profesionales sanitarios españoles involucrados en política transfusional, demostró la presencia de un umbral transfusional (Hb) en los pacientes sin enfermedad cardiovascular de 8 gr/dl para el 43% y de 7 gr/dl para el 34% de los respondedores de la encuesta. En el mismo trabajo, el 75% de los especialistas considera que utiliza «umbrales restrictivos».

6.3 DE LOS RESULTADOS

Hemos planteado la conversión de un protocolo de ahorro de sangre, preexistente en nuestro centro, en una estrategia de PBM mediante la incorporación de la optimización preoperatoria de Hb en la cirugía primaria de prótesis de cadera. Para medir la eficacia de esta estrategia hemos analizado el impacto de la optimización preoperatoria de la Hb sobre la incidencia de TSA, comparando los índices actuales con los que teníamos al aplicar sólo el protocolo de ahorro de sangre. Con ello, la incidencia de transfusión perioperatoria se ha reducido, desde el 6'6%, que presenta el grupo A (no optimizados-no PBM), al 2'5% actual presente en el grupo B (optimizados-PBM).

La tasa transfusional obtenida en el grupo de pacientes optimizados (2,5%) representa un excelente resultado que nos permite catalogar de éxito la implantación del protocolo de optimización de la anemia preoperatoria dentro de un marco global de PBM. La literatura muestra tasas transfusionales reducidas, pero muy dispares, tras la implantación de protocolos de PBM en la artroplastia de cadera, encontrando revisiones sistemáticas con tasas entre 0 y 32% (234). Es indudable la eficacia del PBM en el manejo perioperatorio de la anemia aguda postquirúrgica, lo que explica nuestro interés en el desarrollo de este protocolo multimodal. Sin embargo, su implementación no ha sido fácil ya que requiere de una adecuada planificación y previsión, que permita el trabajo sinérgico de los servicios de anestesia, traumatología, hematología y enfermería (190, 235). Además, aunque estos protocolos de PBM han sido adoptados y recomendados de forma global, su implementación sigue siendo variable en Europa (236). A este respecto, la encuesta nacional POWER.2 (233), realizada para valorar la práctica habitual de estos protocolos de PBM en aquellos pacientes que van a someterse a una cirugía ortopédica mayor, ha confirmado la variabilidad a la hora de implantar y desarrollar estos abordajes multimodales también en España.

Entre los factores de riesgo transfusionales, la anemia preoperatoria destaca como el factor predictivo independiente más importante para TSA en aquellos

pacientes que van a someterse a una ATC, presentando un OR de 5,7 (IC 95%, 2,9-10,9) en estudios previos realizados en nuestro centro (179), cifras similares al trabajo de Wong con un OR de 4,7 (237) o al de Kopanidis con un OR de 6,1 (181). Sin embargo, es un factor de riesgo modificable en la cirugía programada con el desarrollo de un programa de cribaje y tratamiento capaz de mejorar los resultados clínico-económicos (211).

En nuestro estudio, encontramos una prevalencia de anemia preoperatoria cercana al 20% (Grupo A: 22,5% vs Grupo B: 19,9%). Valores muy similares a los encontrados en la revisión sistemática de Spahn (100), que sitúa la media de anemia preoperatoria en la cirugía protésica articular en el 24%, o al trabajo publicado por Muñoz (102) que sitúa la anemia en un tercio de los pacientes prequirúrgicos. Estos resultados demuestran la elevada prevalencia de la anemia preoperatoria en la cirugía ortopédica mayor electiva, que va a condicionar un mayor riesgo transfusional, una mayor morbilidad asociada, así como un mayor coste sanitario con una estancia hospitalaria más prolongada.

Para el tratamiento de esta anemia preoperatoria es necesario la detección, evaluación y tratamiento con un tiempo de antelación suficiente que haga efectivas las medidas terapéuticas, lo que requiere una programación o planificación de al menos un mes previo a la cirugía (238-239), como sucede en nuestro centro, donde los pacientes son reevaluados 4 semanas antes de la previsión quirúrgica. En cuanto a esta planificación preoperatoria de la optimización de la anemia, el trabajo POWER.2 (233) muestra que en el momento actual únicamente el 50% de los especialistas revisaban la hemoglobina al menos 4 semanas antes de la cirugía; considerando la mayoría de ellos (99,7%) que la detección y tratamiento de la anemia preoperatoria podrían influir en los resultados postoperatorios. Los principales motivos aludidos para no tratar a los pacientes con anemia, fueron la falta de infraestructuras (76%), y la falta de tiempo en la jornada habitual estándar (51%).

El tratamiento clásico, con un nivel de evidencia 1A, es el uso de eritropoyetina subcutánea (178), aunque en la actualidad la aparición de formulaciones de hierro

intravenoso, con mejor perfil de seguridad y un menor coste asociado, han permitido diversificar el tratamiento y mejorar el coste-eficacia del tratamiento de la anemia preoperatoria (145, 240-241). El uso del hierro intravenoso ha demostrado, a diferencia de la terapia oral, reponer con mayor rapidez los depósitos férricos y además permite evitar la intolerancia gastrointestinal. Las nuevas formulaciones intravenosas no aumentan el riesgo de infección o de mortalidad asociado a su uso y, en el caso de la cirugía electiva de cadera, el tratamiento perioperatorio mejora la hemoglobina y reduce las necesidades transfusionales (241-242). En nuestro nuevo protocolo optimizador preoperatorio, utilizamos el hierro carboximaltosa (Ferinject®), que es un complejo estable de alto peso molecular, que nos permite aportar dosis elevadas (hasta 1000 mg) en una única administración de apenas 15 minutos, en busca de reponer los depósitos férricos de una manera rápida y eficaz en el paciente prequirúrgico. La otra opción disponible en nuestro centro es el hierro sacarosa (Venofer®) que es una molécula de peso molecular medio, que presenta la limitación de que la dosis máxima, en una administración, es de 200 mg y no se deben de sobrepasar los 600 mg en una semana, con el fin de evitar la toxicidad por hierro libre, lo que requeriría múltiples visitas hospitalarias para completar el tratamiento (243-244). Aunque el coste económico es más elevado en el caso del hierro carboximaltosa (Ferinject®), los tiempos de administración (recepción del paciente, colocación de la vía, administración de dosis de prueba, si se requiere, y tiempo de infusión) así como el espacio necesario para almacenar las existencias en el hospital (necesidad de entre 2 y 6 viales por paciente en el caso el hierro sacarosa para la reposición férrica), parece claro que el perfil más favorable es el presentado por el hierro carboximaltosa en pacientes no ingresados prequirúrgicos en los que queremos conseguir cifras de Hb preoperatoria óptima.

De la misma forma, la utilización asociada de eritropoyetina recombinante humana (EPOrh), como estimulador de la eritropoyesis, siempre y cuando no exista contraindicación, ha demostrado su eficacia frente al placebo para disminuir el riesgo de transfusión de sangre alogénica en cirugía ortopédica y cardíaca (146), teniendo en cuenta que su uso debe limitarse a pacientes seleccionados y que su utilización debe asociarse a la ferroterapia, para prevenir una hematopoyesis deficitaria en hierro.

Nuestro tratamiento de la anemia preoperatoria, basado en la evidencia existente (245), consiguió elevar de forma satisfactoria las cifras de Hb y Hto, encontrando que aquellos pacientes en los que se optimizó la Hb preoperatoria dentro del protocolo PBM (Grupo B), presentaban un riesgo 2,4 veces menor de recibir una TSA tras ser sometidos a una cirugía electiva de ATC. La eficacia ha sido diferente según el tratamiento optimizador utilizado, pues los tratados únicamente con Fe intravenoso obtuvieron una mejora media de $0,7 \pm 0,7$ gr/dl de Hb, mientras que los que recibieron una combinación de Fe intravenoso y EPO, presentaron una ganancia media de Hb de $1,4 \pm 0,9$ gr/dl. En la línea de nuestros resultados, el trabajo de Pujol-Nicolas (211) mostraba un aumento de la Hb de 0,5 gr/dl tras la suplementación con hierro preoperatorio, mientras que la combinación de hierro con EPO, en el estudio de Kurian (246), conseguía un aumento de la Hb de 1,2 gr/dl, cifras similares a los resultados encontrados en nuestro trabajo. Estudios recientes en pacientes de cirugía ortopédica (247) han demostrado la superioridad de la asociación de EPO a la ferroterapia, frente a la utilización aislada de Fe intravenoso u oral, en el tratamiento de la anemia preoperatoria, respaldando nuestros resultados. De la misma forma, la utilización de EPO ha conseguido mejoras significativas en la Hb preoperatoria sin incrementar la aparición de efectos secundarios protrombóticos en la cirugía protésica articular (248), por lo que puede considerarse como una opción segura en el tratamiento preoperatorio de la anemia, cuando no existan contraindicaciones para su utilización, como en el caso de antecedentes oncológicos.

El tratamiento de la anemia preoperatoria no solo ha demostrado mejores cifras de Hb en el momento de la intervención ($p < 0,001$), sino que también ha permitido obtener mejores cifras postoperatorias de Hb ($p < 0,001$), explicadas por la mejor situación hematológica de la que partía el grupo de estudio el día de la intervención.

No obstante, los indicadores de sangrado estudiados (pérdida de Hb y de Hto) han mostrado diferencias entre los grupos, que han resultado estadísticamente significativas: Hb ($2,9 \pm 1,1$ vs $2,7 \pm 1,0$ gr/dl, $p = 0,002$) y la pérdida de Hto ($9,1 \pm 3,4$ vs $8,3 \pm 3$ %, $p = 0,001$). Estas mayores pérdidas sanguíneas encontradas en el grupo A,

podrían responder a la antigua tendencia a utilizar un mayor número de drenajes aspirativos, y a la persistencia de los mismos durante más de 24 horas. Nuestro estudio halla mayor débito sanguíneo medio en los drenajes del grupo A (228 ± 159 vs 190 ± 132 ml, $p=0,033$). A pesar de que todas estas diferencias mostraron significación estadística, los valores absolutos de la diferencia de sangrado (0,2 gr/dl para la Hb, 0,8% para el Hto) y del débito de los drenajes (38 ml) no parecen de excesiva relevancia clínica. Ya que la limitación en el número y persistencia de los drenajes formaba parte, como recomendación al cirujano, de nuestro protocolo PBM, se efectuó un análisis más detallado de la influencia de los drenajes, hallando que la utilización de 2 drenajes aspirativos condiciona un riesgo 3,1 (95% IC, 1,2-7,9) veces superior de recibir una TSA que cuando se utiliza un único drenaje. De la misma forma, el mantenimiento de estos dispositivos durante más de 24 horas, se asoció un riesgo transfusional 3,8 (95% IC, 1,8-7,9) veces superior al de los casos en que el sistema de drenaje se retiró en las primeras 24 horas. Aunque existe esta asociación entre el uso de los drenajes y la transfusión, no podemos asegurar que se trate de una relación de causalidad, ya que la práctica clínica habitual implica mantener durante más tiempo aquellos drenajes que son más productivos, o utilizar mayor número de drenajes en campos quirúrgicos amplios con mayor riesgo de sangrado. En definitiva, tanto la utilización de 2 drenajes como su retirada pasadas las primeras 24 horas, demostraron cifras algo mayores de sangrado postoperatorio y débito drenado, y se relacionan con mayores requerimientos transfusionales, por lo que limitar el número y el tiempo de mantenimiento de los drenajes, puede ser una estrategia de utilidad para minimizar el sangrado postoperatorio y disminuir la tasa transfusional dentro de un abordaje de PBM. Aunque nuestro estudio no permite más que señalarlo como posibilidad, otros estudios corroboran la utilidad de esa estrategia (126-130, 224, 249).

Respecto al número de concentrado de hematíes consumidos por paciente transfundido, la situación más frecuente en ambos grupos fue transfundir 2 concentrados (68,2% vs 55,6%). Aunque parece haber una tendencia más restrictiva en el grupo B, la diferencia no alcanzó significación, lo que hace patente la persistencia de la práctica inadecuada de transfundir 2 concentrados de hematíes “por norma”, obviando las recomendaciones existentes del consumo de concentrado de hematíes

“de uno en uno” (250-251). Esto plantea la necesidad de remarcar el uso restrictivo de hematíes para minimizar el consumo innecesario entre aquellos profesionales involucrados en el circuito transfusional. A este respecto, Heyes (252) consigue una disminución del 50% del consumo de unidades de hematíes con la adopción de esta coherente sistemática “de uno en uno”, y en España (233) el 90% de los profesionales aseguran seguir una política transfusional “*single unit*”. Con todo, nuestro protocolo de PBM consigue ahorrar, en el grupo B, 26 concentrados de hematíes respecto al grupo A, lo que nos permite considerar que la optimización de la anemia dentro de un modelo de PBM no solo disminuye la tasa transfusional, sino que también resulta eficaz para limitar el uso de sangre innecesaria.

Todos los casos del grupo B fueron transfundidos en el periodo postoperatorio durante su estancia en planta, mientras que en el grupo A, 17 casos (77,3%) se transfundieron postoperatoriamente en planta, un caso (4,5%) precisó TSA intraoperatoriamente y 4 casos (18,2%) fueron transfundidos en la unidad de recuperación postanestésica (URPA), lo que apoya que la mejor preparación de los pacientes optimizados puede evitar la TSA precoz, minimizando las transfusiones precoces no necesarias.

En el análisis de regresión logística hallamos que el riesgo de recibir una TSA, una vez ajustado a la influencia de otras variables, se reduce en 2,4 veces (95% IC, 1,1-5,5) tras la aplicación del protocolo de PBM.

El diagnóstico de NACF como indicación de la ATC se muestra también como un factor de riesgo independiente con una elevada OR, 3,3 (IC 95% 1,5-7,3). En efecto, en el análisis bivalente, la incidencia de transfusión en ésta indicación es del 9,8%, frente a una incidencia del 3,3% para el resto de las indicaciones ($p=0,001$). Este hallazgo se encuentra en la línea de lo publicado en trabajos de otros autores, como Lovecchio (253) y Song (254), que muestran un mayor riesgo de TSA y de reingresos en las ATC indicadas por NACF respecto a las artroplastias indicadas por coxartrosis, por lo que consideramos que debe ser un parámetro a tener en cuenta de cara a la optimización y planificación preoperatoria de los pacientes.

De la misma forma encontramos un mayor riesgo de transfusión en el sexo femenino (OR: 2,5. IC 95% 1,1-5,9), explicado por el hecho ya conocido de una mayor frecuencia de anemia preoperatoria en mujeres (102, 255) y de que los resultados en nuestro trabajo objetivan una menor mejora en la Hb tras el tratamiento optimizador que en el sexo masculino.

Este análisis de regresión logística demuestra la utilización de cemento como variable confusional, entendiendo que las diferencias transfusionales observadas están determinadas por la distribución heterogénea entre los grupos, lo que no permite establecer la verdadera influencia de este factor.

De la misma forma encontramos un mayor riesgo de TSA en pacientes con enfermedades respiratorias, hallazgo explicable por su peor tolerancia a la anemia, lo que puede limitar la utilización de políticas restrictivas de transfusión.

Por último, encontramos la sorprendente asociación de la dislipemia con un mayor riesgo transfusional en nuestro trabajo, un efecto que no hemos encontrado descrito en ninguna publicación y que no somos capaces de explicar, por lo que podría ser objeto de un estudio específico en el futuro para determinar su persistencia y posibles causas.

No se han evidenciado diferencias entre grupos en cuanto a la incidencia de complicaciones, sin embargo sí se encuentran diferencias en la estancia hospitalaria, que fue menor en el grupo optimizado (6 ± 3 vs 5 ± 3 días, $p<0,001$). Al analizar diferentes factores que podrían determinar una estancia superior a 5 días, encontramos que el más importante fue la presencia de complicaciones (OR=15,0 IC95% 7,6-29,4. $p<0,001$), seguido de la necesidad de TSA (OR=11,1. IC95% 3,0-41,4. $p<0,001$), el riesgo ASA superior a II (OR=2,7. IC 95% 1,7-4,4. $p<0,001$), y la pertenencia al grupo A de los “no PBM” (OR=1,9. IC 95% 1,2-2,8. $p<0,001$). De acuerdo con otros trabajos publicados (256-257), nuestro estudio muestra la acusada influencia de la reducción de las transfusiones sobre el acortamiento de la estancia hospitalaria, dejando patente que la TSA es uno de los principales factores condicionantes de una estancia hospitalaria prolongada.

7. CONCLUSIONES

1. La implementación de un protocolo para la optimización de la anemia preoperatoria, dentro de un programa de PBM, nos ayuda a minimizar el principal factor de riesgo para la transfusión de sangre en la artroplastia total de cadera, la anemia preoperatoria, disminuyendo en 2,4 veces el riesgo de recibir una transfusión sanguínea.
2. El tratamiento para la optimización de la hemoglobina preoperatoria consigue reducir en un 75% el número de pacientes que presentan anemia el día de la cirugía.
3. La utilización combinada de hierro intravenoso y eritropoyetina, ha demostrado ser una estrategia segura y eficaz para el tratamiento de la anemia preoperatoria, mostrando resultados analíticos muy superiores al tratamiento en monoterapia con hierro intravenoso.
4. La reducción en el número y tiempo de utilización de los drenajes aspirativos, se ha asociado a una menor pérdida sanguínea perioperatoria y a menor consumo de sangre alogénica, pero no hemos podido determinar la causalidad de esta relación.
5. La aplicación de un protocolo de PBM contribuye a disminuir la estancia hospitalaria, al reducir la incidencia de transfusión de sangre alogénica que es uno de los factores predictivos más importantes para una estancia hospitalaria prolongada.

8- BIBLIOGRAFÍA

1. Peltier LF. Historia de la cirugía de cadera. En: Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE. Callaghan cadera osteonecrosis abordajes injerto óseo desgaste. Vol 1. 2a ed. Madrid: Marbán; 2012. p. 1-27.
2. Shands AR. Historical milestones in the development of modern surgery of the hip joint. En: Tronzo RG, editors. Surgery of the hip joint. 1a ed. Philadelphia: Springer; 1984. p. 1-26.
3. Murphy JB. Arthroplasty. Ann Surg. 1913; 57(5):593-647.
4. Loewe O. Über Hautimplantation an Stelle der freien Faszienplastik. Med Wschr. 1913; 60: 1320-21.
5. García-German Vázquez D, Delgado-Martínez AD, García-Cimbrelo E. Patología degenerativa de la cadera. Artroplastia de cadera. En: Delgado Martínez AD, editor. Cirugía Ortopédica y Traumatología. 3a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015. p -536-551.
6. Aufranc OE. Constructive hip surgery with Vitallium mold. A report on 1000 cases of arthroplasty of the hip over a 15-year period. J Bone Joint Surg. 1957; 39A(2): 237-48.
7. Judet R, Judet J. Technique and results with the acrylic femoral head prosthesis. J Bone Joint Surg Br. 1952; 34-B(2): 173-80.
8. Thompson FR. Vitallium intramedullary hip prosthesis; preliminary report. N Y State J Med. 1952; 52(24):3011-20.
9. Moore AT. Metal hip joint: new self-locking Vitallium prosthesis. South Med J. 1952; 45(11):1015-19.
10. Amstutz HC, Grigoris P. Metal on metal bearings in hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 1996; 329 :S13-34.
11. McKee GK, Watson-Farrar J. Replacement of arthritic hips by the McKee-Farrar prosthesis. J Bone Joint Surg Br. 1966; 48(2):245-59.
12. Ring PA. Complete replacement arthroplasty of the hip by the Ring Prosthesis. J Bone Joint Surg Br. 1968; 50(4):720-31.
13. Charnley J, Cupic Z. The nine and ten year results of the low-friction arthroplasty of the hip. Clin Orthop Relat Res. 1973; 95: 9-25.

14. Charnley J, Halley DK. Rate of wear in total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 1975; 112: 170-79.
15. Charnley J. The long-term result of low-friction arthroplasty of the hip as a primary intervention. *J Bone Joint Surg Br.* 1972; 54(1):61-76.
16. Charnley J. The reaction of bone to self-curing acrylic cement: a long-term histological study in man. *J Bone Joint Surg Br.* 1970; 52-B:340-53.
17. Charnley J. Total hip replacement by low-friction arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1970; 72: 7-21.
18. Charnley J. The bonding of prosthesis to bone by cement. *J Bone Joint Surg Br.* 1964; 46-B:518-29.
19. Charnley J. Arthroplasty of the hip: a new operation. *Lancet.* 1961; 1(7187):1129-32.
20. Wroblewski BM, Lynch M, Atkinson JR, Dowson D, Isaac GH. External wear of the polyethylene socket in cemented total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1987; 69:61-63.
21. Wroblewski BM. Charnley low friction arthroplasty. Review of the past, present status, and prospect for the future. *Clin Orthop Relat Res.* 1986; 210: 37-42.
22. Wroblewski BM. 15-21 year results of the Charnley low friction arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1986; 211: 30-35.
23. García de Lucas F, De Pedro JA, López-Oliva F, Tomé JL, García Navarrete F, López-Durán Stern L. Seguimiento a largo plazo de artroplastias totales cementadas de cadera tipo Müller. *Rev Ortop Traumatol.* 1992; 36:297-302.
24. Slaven SE, Purcell RL, Mack AW, Bedard NA, Warth LC, Callaghan JJ. Results of porous-coated anatomic total hip arthroplasty without cement at 25 to 30 years: a concise follow-up of a previous report. *JBJS.* 2017; 99(19), 1647-53.
25. Kolundzic R, Trkulja V, Orlic D. History and factors of survival of total hip arthroplasty. *Med Glas (Zenica).* 2012; 9(1):136-42.
26. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet.* 2007; 370(9597):1508-19.
27. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:780-5.

28. Shan L, Shan B, Graham D, Saxena A. Total hip replacement: a systematic review and meta-analysis on mid-term quality of life. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):389–406.
29. Smith GH, Johnson S, Ballantyne JA, Dunstan E, Brenkel IJ. Predictors of excellent early outcome after total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2012;7:13.
30. Bucholz RW. Indicaciones, técnicas y resultados de reemplazo total de cadera en Estados Unidos. *Rev Med Clin Condes*. 2014;25(5): 760-4.
31. Alzahrani MM, Smith K, Tanzer D, Tanzer M. Primary total hip arthroplasty: Equivalent outcomes in low and high functioning patients. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24:814–22.
32. Upadhyay SS, Moulton A. The long-term results of traumatic posterior dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1981;63-B:548-51.
33. Mears DC, Velyvis JH. Primary total hip arthroplasty after acetabular fracture. *Instr Course Lect*. 2001;50:335-54.
34. Berry DJ, Halasy M. Uncemented acetabular components for arthritis after acetabular fracture. *Clin Orthop*. 2002;405:164-7.
35. Zalavras CG, Lieberman JR. Osteonecrosis of the femoral head: Evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014;22:455–64.
36. Lieberman JR, Berry DJ, Mont MA, et al: Osteonecrosis of the hip: Management in the 21st century. *Instr Course Lect*. 2003;52:337-355.
37. Petrigliano FA, Lieberman JR. Osteonecrosis of the hip: Novel approaches to evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;465(465):53-62.
38. Guerado E, Caso E. The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: an update. *Injury*. 2016;47 Suppl 6: S16-S26.
39. Sarmiento O J, Miquélez AA, D'arrigo A, Planelles AA. Artroplastia total o parcial en las fracturas de cuello femoral. Estudio comparativo de las complicaciones. *Rev Esp Cir Osteoartic*. 2013;48(254):51-57.
40. Burgers PT, Van Geene AR, Van den Bekerom MP, Van Lieshout EM, Blom B, Aleem IS, Bhandari M, Poolman RW. Total hip arthroplasty versus hemiarthroplasty for

- displaced femoral neck fractures in the healthy elderly: a meta-analysis and systematic review of randomized trials. *Int Orthop*. 2012;36:1549-60.
41. Van den Bekerom MP, Hilverdink EF, Sierevelt IN, Reuling EM, Schnater JM, Bonke H, Goslings JC, Van Dijk CN, Raaymakers EL. A comparison of hemiarthroplasty with total hip replacement for displaced intracapsular fracture of the femoral neck: a randomised controlled multicentre trial in patients aged 70 years and over. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2010;92-B:1422-8.
42. Baker RP, Squires B, Gargan MF, Bannister GC. Total hip arthroplasty and hemiarthroplasty in mobile, independent patients with a displaced intracapsular fracture of the femoral neck. A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2006;88-A:2583-9.
43. Mouzopoulos G, Stamatakis M, Arabatzi H, Vasiliadis G, Batanis G, Tsembeli A, Tzurbakis M, Safioleas M. The four-year functional re-sult after a displaced subcapital hip fracture treated with three different surgical options. *Int Orthop*. 2008;32:367-73.
44. Macaulay W, Nellans KW, Garvin KL, Iorio R, Healy WL, Rosenwasser MP; other members of the DFACTO Consortium. Prospective randomised clinical trial comparing hemiarthroplasty to total hip arthroplasty in the treatment of displaced femoral neck fractures: winner of the Dorr Award. *J Arthroplasty*. 2008;23(suppl 1):2-8.
45. Jamshidi K, Mirkazemi M, Gharedaghi M, Izanloo A, Mohammadpour M, Pisoudeh K. Bipolar hemiarthroplasty versus total hip arthroplasty in allograft-prosthesis composite reconstruction of the proximal femur following primary bone tumour resection. *Bone Joint J*. 2020;102-B(4):524-529.
46. Ranawat CS, Ranawat AS, Rasquinha VJ. Mastering the art of cemented femoral stem fixation. *J Arthroplasty*. 2004;19 (1):85-91
47. Williams HD, Browne G, Gie GA, Ling RS, Timperley AJ, Wendover NA. The Exeter universal cemented femoral component at 8 to 12 years. A study of the first 325 hips. *Bone Joint J*. 2002; 84(3): 324-34.
48. Girard J. Hip resurfacing: international perspectives. *HSS J*. 2017; 13(1):7-11.

49. Langton DJ, Joyce TJ, Jameson SS, et al. Adverse reaction to metal debris following hip resurfacing: the influence of component type, orientation and volumetric wear. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93(2):164-71.
50. Smith AJ, Dieppe P, Porter M and Blom AW . Risk of cancer in first seven years after metal-on-metal hip replacement compared with other bearings and general population: linkage study between the National Joint Registry of England and Wales and hospital episode statistics. *BMJ.* 2012; 344: e2383.
51. Hartmann A, Hannemann F, Lützner J, Seidler A, Drexler H, Günther K, Schmitt J. Metal Ion Concentrations in Body Fluids after Implantation of Hip Replacements with Metal-on-Metal Bearing . Systematic Review of Clinical and Epidemiological Studies. *PLoS One.* 2013;8(8):e70359.
52. Smith AJ, Dieppe P, Vernon K, Porter M, Blom AW. Failure rates of stemmed metal-on-metal hip replacements: analysis of data from the National Joint Registry of England and Wales. *Lancet.* 2012;379:1199-1204.
53. Gallart X, Marín O. Información y asesoramiento para cirujanos ortopédicos: árbol de decisiones ante un paciente portador de prótesis con par de fricción metal-metal. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2011;55(1):67-69.
54. Jonas SC, Whitehouse MR, Bick S, Bannister GC, Baker RP. An 18-year comparison of hybrid total hip replacement and Birmingham hip resurfacing in active young patients. *HIP Int.* 2019;29(6):630-637.
55. Gerhardt DM, Mors GT, Hannink G, Van Susante J L. Resurfacing hip arthroplasty better preserves a normal gait pattern at increasing walking speeds compared to total hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2019;90(3):231-236.
56. Kolb A, Grübl A, Schneckener CD, Chiari C, Kaider A, Lass R, Windhager R. Cementless total hip arthroplasty with the rectangular titanium Zweymüller stem: a concise follow-up, at a minimum of twenty years, of previous reports. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(18):1681-4.
57. Phedy P, Ismail HD, Hoo C, Djaja, YP. Total hip replacement: A meta-analysis to evaluate survival of cemented, cementless and hybrid implants. *World J Orthop.* 2017; 8(2):192-207.

58. Shan L, Shan B, Graham D, Saxena A. Total hip replacement: a systematic review and meta-analysis on mid-term quality of life. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):389-406.
59. Walker RW, Rosson JR, Bland JM. Blood loss during primary total hip arthroplasty: use of preoperative measurements to predict the need for transfusion. *Ann R Coll Surg Engl*. 1997;79(6):438-40.
60. Ram GG, Suresh P, Vijayaraghavan PV. Surgeons often underestimate the amount of blood loss in replacement surgeries. *Chin J Traumatol*. 2014;17(4):225-8.
61. Cushner FD, Friedman RJ. Blood loss in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1991;(269):98-101.
62. Sehat KR, Evans R, Newman JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty? Correct blood loss management should take hidden loss into account. *Knee*. 2000;7(3):151-5.
63. Ugbeye ME, Lawal WO, Ayodabo OJ, Adadevoh IP, Akpan IJ. An Evaluation of Intra- and Post-operative Blood Loss in Total Hip Arthroplasty at the National Orthopaedic Hospital, Lagos. *Niger J Surg*. 2017;23(1):42-46.
64. Park JH, Kim HS, Yoo JH, et al. Perioperative blood loss in bipolar hemiarthroplasty for femoral neck fracture: analysis of risk factors. *Hip Pelvis*. 2013;25:110–114.
65. Bosch MA, Contreras E, Madoz P, Ortiz P, Pereira A, Pujol MM; Catalan Blood Transfusion Epidemiology Study Group. The epidemiology of blood component transfusion in Catalonia, Northeastern Spain. *Transfusion*. 2011;51:105-16.
66. 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(1):2-10.
67. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, Abraham IL. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*. 2003;43(4):459-469.

68. Ripollés-Melchor J, Jericó-Alba C, Quintana-Díaz M, García-Erce JA. From blood saving programs to patient blood management and beyond. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(9):368-373.
69. Polanco-García M, Capielo AM, Miret X, Chamero A, Sainz J, Revilla E, Arranz T. Effectiveness of a patient blood management protocol on reduction of allogeneic red blood cell transfusions in orthopedic surgery. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(3):90-97.
70. Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition and function in community-dwelling elderly. *Am J Med*. 2006;119(4):327-34.
71. Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116:S3-10.
72. García-Erce JA, Giralt M. Riesgos de la transfusión sanguínea. En: Muñoz-Gómez M (Coordinador). *Anemia y transfusión en cirugía*. Málaga: Servicio de publicaciones de la Universidad de Málaga; 2002. p. 187-227.
73. Cervia JS, Wenz B, Ortolano GA. Leukocyte reduction's role in the attenuation of infection risks among transfusion recipients. *Clin Infect Dis*. 2007;45(8):1008-13.
74. Alvarez M, Oyonarte S, Rodriguez PM, Hernandez JM. Estimated risk of transfusion-transmitted viral infections in Spain. *Transfusion*. 2002;42(8):994-8.
75. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1685-90.
76. Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion*. 2002;42(8):975-9.
77. Wagner SJ. Transfusion-transmitted bacterial infection: risks, sources and interventions. *Vox Sang*. 2004; 86(3):157-63.

78. Savinkina AA, Haass KA, Sapiano MR, Henry RA, Berger JJ, Basavaraju SV, Jones JM. Transfusion-associated adverse events and implementation of blood safety measures-findings from the 2017 National Blood Collection and Utilization Survey. *Transfusion*. 2020;60 Suppl 2:S10-S16.
79. Orozova P, Markova N, Radoucheva T. Properties of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in red blood cell concentrate of different ABO groups during 30-day storage at 4 degrees C. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7(7):358-61.
80. Thyer J, Perkowska-Guse Z, Ismay SL, Keller AJ, Chan HT, Dennington PM, et al. Bacterial testing of platelets - has it prevented transfusion-transmitted bacterial infections in Australia?. *Vox Sang*. 2018;113:13-20.
81. Turner ML, Ludlam CA. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Transfus Med Rev*. 2000;14(3):216-22.
82. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004;363(9407):417-21.
83. Jimenez-Marco T, Fisa R, Girona-Llobera E, Cancino-Faure B, Tomás-Pérez M, Berenguer D, Mascaró M. Transfusion-transmitted leishmaniasis: a practical review. *Transfusion*. 2016;56 Suppl 1:S45-S51.
84. Cardo LJ, Salata J, Harman R, Mendez J, Weina PJ. Leukodepletion filters reduce *Leishmania* in blood products when used at collection or at the bedside. *Transfusion*. 2006;46(6):896-902.
85. Karimi G, Mardani A, Zadsar M. Toxoplasma and blood transfusion. *Iran J Parasitol*. 2014;9(4):597-98.
86. Kitchen AD, Chiodini PL. Malaria and blood transfusion. *Vox Sang*. 2006;90(2):77-84.
87. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471-482. 2015.
88. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, et al. Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med*. 2005;33(4):721-6.

89. Schroeder ML. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2002;117(2):275-87.
90. King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion*. 2004;44(1):25-9.
91. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaky PL. Effect of Blood Transfusion on Subsequent Kidney transplants. *Transplant Proc*. 1973;5(1):253-259.
92. Friedman R, HomeringM, Holberg G, Berkowitz SD. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(4):272-8.
93. Carroll K, Dowsey M, Choong P, Peel T. Risk factors for superficial wound complications in hip and knee arthroplasty. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2):130-5.
94. Dowsey MM, Choong PF. Obesity is a major risk factor for prosthetic infection after primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2008 ;466(1):153-8.
95. Innerhofer P, Klingler A, Klimmer C, Fries D, Nussbaumer W. Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty. *Transfusion*. 2005;45(1):103-10.
96. Everhart JS, Sojka JH, Mayerson JL, Glassman AH, Scharschmidt TJ. Perioperative allogeneic red blood-cell transfusion associated with surgical site infection after total hip and knee arthroplasty. *JBJS*. 2018;100(4):288-294.
97. World Health Organisation. *Nurtitional Anaemia*. Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1968;405:5-37.
98. Pasricha SR, Colman K, Centeno-Tablante E, Garcia-Casal MN, Peña-Rosas JP. Revisiting WHO haemoglobin thresholds to define anaemia in clinical medicine and public health. *Lancet Haematol*. 2018;5(2):e60-e62.
99. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:1396–407.

100. Spahn, DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology*. 2010;113(2):482-95.
101. Bisbe E, Castillo J, Sáez M, Santiveri X, Ruíz A, Muñoz M. Prevalence of preoperative anemia and hematinic deficiencies in patients scheduled for elective major orthopedic surgery. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2009;10(4):166-73.
102. Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, Cadellas M, Nuñez-Matas MJ, García-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia*. 2017;72:826–34.
103. Aderinto J, Brenkel IJ. Preoperative predictors of the requirement for blood transfusion following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86:970-3.
104. Saleh E, McClelland DBL, Hay A, Semple D, Walsh TS. Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth*. 2007;99:801–8.
105. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare G. What is really dangerous: anaemia or transfusion? *Br J Anaesth*. 2011;107(Suppl 1):i41–i59.
106. Kumar A. Perioperative management of anemia: limits of blood transfusion and alternatives to it. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(Suppl 4):S112–S118.
107. Partridge J, Harari D, Gossage J, Dhesi J. Anaemia in the older surgical patient: a review of prevalence, causes, implications and management. *J R Soc Med*. 2013;106(7):269–277.
108. Isbister JP, Shander A, Spahn DR, Erhard J, Farmer SL, Hofmann A. Adverse blood transfusion outcomes: establishing causation. *Transfus Med Rev*. 2011;25(2):89–101.

109. Leahy M, Mukhtar SA. From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice. *Intern Med J.* 2012;42(3):332–338.
110. Bisbe E, Castillo J, Nomen N, Mestre C, Gonzalez R, Comps O. Preoperative erythropoietin as blood conservation technique for elderly patients in elective orthopedic surgery. *Med Clin (Barc).* 2004;123(11):413-5.
111. Carless P, Moxey A, O’Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfus Med.* 2004;14(2):123-44.
112. Forgie MA, Wells PS, Laupacis A, Fergusson D. Preoperative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion: results of a meta-analysis. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):610-6.
113. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O’Connell D, Forgie MA, Wells PS, et al. Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD003602.
114. Feagan BG, Wong CJ, Johnston WC, Arellano R, Colterjohn N, Karkouti K, et al. Transfusion practices for elective orthopedic surgery. *CMAJ.* 2002;166(3):310-4.
115. Couvret C, Tricoche S, Baud A, Dabo B, Buchet S, Palud M, et al. The reduction of preoperative autologous blood donation for primary total hip or knee arthroplasty: the effect on subsequent transfusion rates. *Anesth Analg.* 2002;94(4):815-23.
116. Mortelmans Y, van Aken H, Vermaut G. Hemodilution and autotransfusion. A blood sparing and safety program. *Acta Orthop Bel.* 1988;54(1):21-3.
117. Bryson GL, Laupacis A, Wells GA. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. The International Study of Perioperative Transfusion. *Anesth Analg.* 1998;86(1):9-15.

118. Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Guallar E. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion* 2004;44(5):632-44.
119. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD001888.
120. Muñoz M, García JJ, López-Andrade A, Gómez A, Ruiz MD, Maldonad J. Autotransfusión postoperatoria en cirugía ortopédica. Un análisis de la calidad, seguridad y eficacia de la sangre recuperada de los drenajes postoperatorios. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2001;48:131-40.
121. Mirza SB, Champion J, Dixon JH, Panesar SS. Efficacy and economics of postoperative blood salvage in patients undergoing elective total hip replacement. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89:777-84.
122. Trujillo MM, Carrero A, Muñoz M. The utility of the perioperative autologous transfusion system OrthoPAT in total hip replacement surgery: a prospective study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;128:1031-8.
123. Keating EM. Current options and approaches for blood management in orthopedic surgery. *Instr Course Lect*. 1999;48:655-65.
124. Mengal B, Aebi J, Rodriguez A, Lemaire R. A prospective randomized study of wound drainage versus non-drainage in primary total hip or knee arthroplasty. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2001;18(1):29-39.
125. Kumar S, Penematsa S, Parekh S. Are drains required following a routine primary total joint arthroplasty?. *Int Orthop*. 2007;31(5):593-96.
126. Walmsley PJ, Kelly MB, Hill RMF, Brenkel I. A prospective, randomised, controlled trial of the use of drains in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg (B)*. 2005;87(10):1397-401.

127. Chen ZY, Gao Y, Chen W, Li X, Zhang YZ. Is wound drainage necessary in hip arthroplasty? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2014;24(6):939-46.
128. Stowers MD, Lemanu DP, Coleman B, Hill AG, Munro JT. Review article: Perioperative care in enhanced recovery for total hip and knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2014; 22(3):383-92.
129. Gutowski CJ, Parvizi J, Purtill JJ. Protocol-Based Arthroplasty: Less Is More. *Orthopedics*. 2015;38(10):631-638.
130. Ibrahim MS, Twaij H, Giebaly DE, Nizam I, Haddad FS. Enhanced recovery in total hip replacement. A clinical review. *Bone Joint J*. 2013;95(B):1587-94.
131. García García E. Pautas transfusionales en el paciente quirúrgico. *Rev Cuba Anestesiol Reanim* 2013;12(3):231-43.
132. Madrazo González, Z, García Barrasa A, Rodríguez Lorenzo L, Rafecas Renau A, Alonso Fernández G. Actualización en anemia y terapia transfusional. *Med Intensiva*. 2011;35(1):32-40.
133. Dobson R. Hospital halves use of blood transfusion in hip surgery. *BMJ*. 2002;325(7364):564.
134. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Herbert PC, McClelland DB, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD002042.
135. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD002042.
136. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*. 1996;348(9034):1055-60.
137. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 2002;42(7):812-8.

138. Grover M, Talwalkar S, Casbard A, Boralessa H, Contreras M, Boralessa H, et al. Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: a randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty. *Vox Sang.* 2006;90(2):105-12.
139. Shander A, Zacharowski K, Spahn DR. Red cell use in trauma. *Current Opin Anesthesiol.* 2020;33(2):220-226.
140. Brunner C, Wuillemin WA. Iron deficiency and iron deficiency anemia – symptoms and therapy. *Ther Umsch.* 2010;67(5):219-23.
141. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Cardona R, Pérez-Serrano L, Muñoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *Int J Surg.* 2007;5:89-94.
142. Rogers BA, Cowie A, Alcock C, Rosson JW. Identification and treatment of anaemia in patients awaiting hip replacement. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90:504-7.
143. 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(2):213-7.
144. Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial.* 2000;13(6):381-4.
145. Notebaert E, Chauny JM, Albert M, Fortier S, Leblanc N, Williamson DR. Short-term benefits and risks of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2007;47(10):1905-18.
146. Muñoz M, Naveira E, Seara J, Cordero J. Effects of postoperative intravenous iron on transfusion requirements after lower limb arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2012;108:532-4.
147. García C, Antorán R. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. *Información terapéutica del sistema nacional de salud.* 2009; 33(1), 3.
148. Tran DH, Wong GT, Chee YE, Irwin MG. Effectiveness and safety of erythropoiesisstimulating agent use in the perioperative period. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(1)51-61.

149. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. *Transfus Med.* 1998;8:309-17.
150. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Suspensión cautelar de la comercialización de Trasylol (aprotinina). Ref 2007/15. Acceso el 14/04/2020 en https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/docs/NI_2007-15_trasylol.pdf
151. Okamoto S, Sato S, Takada Y, Okamoto U. An active stereo-isomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (antiplasminic) action in vitro and in vivo. *Keio J Med.* 1964;13:177-85.
152. Melander B, Gliniecki G, Granstrand B, Hanshoff G. Biochemistry and toxicology of amikapron; the antifibrinolytically active isomer of AMCHA. (A comparative study with epsilon-aminocaproic acid). *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1965;22(4):340-52.
153. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999;57:1005-32.
154. De la Puerta E. Farmacoterapia para la reducción del sangrado perioperatorio. En: Díez Lobo AI, editor. *Medicina transfusional perioperatoria*. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2005. p.23-37.
155. O'Brien JG, Battistini B, Zaharia F, Plante GE, Sirois P. Effects of tranexamic acid and aprotinin, two antifibrinolytic drugs, on PAF-induced plasma extravasation in unanesthetized rats. *Inflammation.* 2000;24:411-29
156. Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion.* 2005;45(8):1302-7.
157. Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, Vela E, Puig L, Escolano F. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. *Transfusion.* 2008;48(3):519-25.

158. Ekbäck G, Axelsson K, Rytberg L, Edlund B, Kjellberg J, Weckström J, et al. Tranexamic acid reduces blood loss in total hip replacement surgery. *Anesth Analg*. 2000;91(5):1124-30.
159. Johansson T, Pettersson LG, Lisander B. Tranexamic acid in total hip arthroplasty saves blood and money: a randomized, double-blind study in 100 patients. *Acta Orthop*. 2005;76(3):314-9.
160. Fernández-Cortiñas, A. B., Quintáns-Vázquez, J. M., Gómez-Suárez, F., Murillo, O. S., Sánchez-López, B. R., & Pena-Gracia, J. M. Efecto de dosis única intravenosa de ácido tranexámico sobre el sangrado en artroplastia total de cadera. Estudio prospectivo, controlado y aleatorizado. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2017;61(5):289-295.
161. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(15):2503-13.
162. Alshryda S, Mason J, Sarda P, Nargol A, Cooke N, Ahmad H, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total hip replacement: a randomized controlled trial (TRANX-H). *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(21):1969-74.
163. Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, Blenkinsopp J, Haddad FS, Mason JM. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J*. 2014;96-B(8):1005-15.
164. Gillette BP, Maradit Kremers H, Duncan CM, Smith HM, Trousdale RT, Pagnano MW, et al. Economic impact of tranexamic acid in healthy patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013;28(8 Suppl):S137-9.
165. Zhang, H., He, G., Zhang, C., Xu, B., Wang, X., & Zhang, C. Is combined topical and intravenous tranexamic acid superior to intravenous tranexamic acid alone for

- controlling blood loss after total hip arthroplasty?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(21):e6916.
166. Luo, Z. Y., Wang, H. Y., Wang, D., Zhou, K., Pei, F. X., & Zhou, Z. K. Oral vs intravenous vs topical tranexamic acid in primary hip arthroplasty: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *J Arthroplasty*. 2018;33(3):786-793.
167. Andersson L, Nilsson IM, Nilehn JE, Hedner U, Granstrand B, Melander B. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of paminomethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scand J Haematol*. 1965;2(3):230-47.
168. Eriksson O, Kjellman H, Pilbrant A, Schannong M. Pharmacokinetics of tranexámico acid after intravenous administration to normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1974;7(5):375-80.
169. Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand*. 1976;47(5):486-8.
170. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(15):2503-13.
171. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD001886.
172. Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid-an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res*. 2015;135(2):231-42.
173. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, et al. Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD001884.

174. Panisello JJ, Martínez A, Herrera A, Canales V, García-Erce JA.: Efectividad de un programa de ahorro de sangre en prótesis total de cadera electiva. *Rev Esp Cir Osteoart.* 2003;38(215):135-9.
175. 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;16:137–142.
176. 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 allogeneic blood after knee replacement surgery. *Transfusion.* 2016;46:1112-9.
177. Servicio de Hematología y Hemoterapia: Protocolo de hemoterapia en cirugía ortopédica y traumatología. Hospital Universitario Miguel Servet, Sector Zaragoza II. Id de protocolo Z2-092-08.
178. Leal- Noval, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, Garcia-Erce JA, Llau JV et al. 2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Rev Esp Anesthesiol.* 2013;60(5):263.e1-e25.
179. Pérez-Jimeno N, Muñoz M, Mateo J, Mayoral AP, Herrera A. Efficacy of topical tranexamic acid within a blood-saving programme for primary total hip arthroplasty: a pragmatic, open-label randomised study. *Blood Transfus.* 2018;16(6):490-97.
180. Holt JB, Miller BJ, Callaghan JJ, Clark CR, Willenborg MD, Noiseux NO. Minimizing Blood Transfusion in Total Hip and Knee Arthroplasty Through a Multimodal Approach. *J Arthroplasty.* 2016;31: 378–382.
181. Kopanidis P, Hardidge A, McNicol L, Tay S, McCall P, Weinberg L. Perioperative blood management programme reduces the use of allogenic blood transfusion in patients undergoing total hip and knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2016;11:28.

182. Farmer SL, Towler SC, Leahy MF, Hofmann A. Drivers for change: Western Australia Patient Blood Management Program (WA PBMP), World Health Assembly(WHA) and Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA). *BestPract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27:43–58.
183. McClelland DBL, Pirie E, Franklin IM. Manual de uso óptima de la sangre. Instrucciones para el uso seguro, clínicamente eficaz y eficiente de la sangre en Europa. [consultado Feb 2020] Disponible en: <http://www.optimalblooduse.eu/sites/optimalblooduse.eu/files/EU%20Blood%20Manual%20Spanish.pdf> (<http://www.optimalblooduse.eu/>)
184. Gupta PB, DeMario VM, Amin RM, Gehrie EA, Goel R, Lee KK, Frank SM. Patient Blood Management Program Improves Blood Use and Clinical Outcomes in Orthopedic Surgery. *Anesthesiology.* 2018; 129(6):1082-1091.
185. Newman C, Tran P, McGregor S, Bramley D. Patient blood management strategies in total hip and knee arthroplasty. *Curr Orthop Pract.* 2018;29(1):31-36.
186. Holt JB, Miller B J, Callaghan JJ, Clark CR, Willenborg MD, Noiseux NO. Minimizing blood transfusion in total hip and knee arthroplasty through a multimodal approach. *J Arthroplasty.* 2016; 31(2):378-382.
187. Morgan PN, Coleman PL, Martinez-Garduno CM, Gunaratne AW, McInnes E, Middleton S. Implementation of a patient blood management program in an Australian private hospital orthopedic unit. *J Blood Med.* 2018;9:83-90.
188. Soril LJ, Noseworthy TW, Dowsett LE, Memedovich K, Holitzki HM, Lorenzetti D L, Clement FM. Behaviour modification interventions to optimise red blood cell transfusion practices: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open.* 2018;8(5):e019912.
189. Song JH, Park JW, Lee YK, et al. Management of blood loss in hip arthroplasty: Korean Hip Society current consensus. *Hip Pelvis.* 2017;29(2):81-90.

190. Canillas F, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA, Pavía-Molina J, Gómez-Luque A, Muñoz M. "Patient blood management" en cirugía ortopédica. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2015;59(3):137-149.
191. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39:175-191.
192. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009;41:1149-1160.
193. Themistoklis T, Theodosia V, Konstantinos K, Georgios D. Perioperative blood management strategies for patients undergoing total knee replacement: Where do we stand now?. *World J Orthop*. 2017; 8(6):441-454.
194. Lu Q, Peng H, Zhou G, Yin D. Perioperative Blood Management Strategies for Total Knee Arthroplasty. *Orthop Surg*. 2018;10(1):8-16.
195. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310(20):2191-4.
196. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Publicado en: BOE núm. 298, de 14 de diciembre de 1999, p. 43088-99. Referencia: BOE-A-1999-23750.
197. Pabinger C, Lothaller H, Portner N, Geissler A. Projections of hip arthroplasty in OECD countries up to 2050. *Hip Int*. 2018;28(5):498-506.
198. Sloan M, Premkumar A, Sheth NP. Projected volume of primary total joint arthroplasty in the US, 2014 to 2030. *JBJS*. 2018;100(17):1455-1460.
199. Newman JM, Webb MR, Klika AK, Murray TG, Barsoum WK, Higuera C A. Quantifying blood loss and transfusion risk after primary vs conversion total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017;32(6):1902-9.

200. Carling, MS, Jeppsson A, Eriksson BI, Brisby H. Transfusions and blood loss in total hip and knee arthroplasty: a prospective observational study. *J Orthop Surg Res.* 2015;10(1):48.
201. Prieto M, Banchs RJ. Riesgos de la transfusión sanguínea alogénica. En: Llau JV, Basora M, Gómez A, Moral V, editores. Tratado de medicina transfusional perioperatoria. España. Elsevier. 2010. pp: 263-269.
202. García JE, Cuenca JE, Solano VB, Muñoz MG. Erythropoietin as an alternative to allogenic transfusion in major orthopedic surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2004;51(3):169-70
203. Cuenca JE, García JE, Martínez AM, Solano VM, Modrego FA. Safety and usefulness of parenteral iron in the management of anemia due to hip fracture in the elderly. *Med Clin (Barc).* 2004;123(8):281-5.
204. García JE, Gómez SR, Cuenca JE, Muñoz MG. Treatment of perioperative anemia in hip fracture. *Med Clin (Barc).* 2015;145(12):554-5
205. Muñoz M, García JE, Bisbe EV, Cuenca JE, Naveira EA. Efficacy of intravenous iron for treating anaemia of the surgical patient. *Nutr Hosp.* 2012;27(5):1674-6.
206. Goodnough LT, Shander A. Patient blood management. *Anesthesiology.* 2012;116(6):1367-76.
207. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R, Spahn D R. Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth.* 2012;109(1):55-68.
208. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Campos A, Ruiz J, Liunbruno GM. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus.* 2015; 13(3), 370-79.
209. Grosso MJ, Boddapati V, Cooper HJ, Geller JA, Shah RP, Neuwirth AL. The Effect of Preoperative Anemia on Complications Following Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2020;pii:S0883-5403(20)30030-9. [Epub ahead of print]
210. Viola J, Gomez MM, Restrepo C, Maltenfort MG, Parvizi J. Preoperative anemia increases postoperative complications and mortality following total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015;30(5):846-8.

211. Greenky M, Gandhi K, Pulido L, Restrepo C, Parvizi J. Preoperative anemia in total joint arthroplasty: is it associated with periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470:2695-701.
212. Lu M, Sing DC, Kuo AC, Hansen EN. Preoperative anemia independently Predicts 30-day complications after Aseptic and septic revision total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017;32(9S):S197-S201.
213. Karas V, Kildow BJ, Baumgartner BT, Green CL, Attarian DE, Bolognesi MP, Seyler TM. Preoperative patient profile in total hip and knee arthroplasty: predictive of increased Medicare payments in a bundled payment model. *J Arthroplasty.* 2018;33(9):2728-2733.
214. Jans Ø, Jørgensen C, Kehlet H, Johansson PI. Role of preoperative anemia for risk of transfusion and postoperative morbidity in fast-track hip and knee arthroplasty. *Transfusion.* 2014; 54(3):717-726.
215. Pujol-Nicolas A, Morrison R, Casson C, Khan S, Marriott A, Tiplady C, Reed M. Preoperative screening and intervention for mild anemia with low iron stores in elective hip and knee arthroplasty. *Transfusion.* 2017;57(12):3049-3057.
216. Druez V, Cammas C, den-Veyver-Van S, Nikis S, Fillee C, Saussoy P. Positive impacts of Patient Blood Management in total hip arthroplasty. Retrospective and prospective studies (N= 700). *Acta Orthop Belg.* 2016;82(3):522-529.
217. Franchini M, Marano G, Veropalumbo E, Masiello F, Pati I, Candura F, Vaglio S. Patient Blood Management: a revolutionary approach to transfusion medicine. *Blood Transfus.* 2019;17(3):191-95.
218. Trice ME, Walker RH, Morris BA, Colwell CW. Blood loss and transfusion rate in noncemented and cemented/hybrid total hip arthroplasty. Is there a difference? A comparison of 25 matched pairs. *Orthopedics.* 1999;22(1S):S141-S144.
219. Abdulkarim A, Ellanti P, Motterlini N, Fahey T, O'Byrne JM. Cemented versus uncemented fixation in total hip replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Orthop Rev (Pavia).* 2013;5(1):e8.

220. Ahmad A, Mirza Y, Evans AR, Teoh KH. A comparative study between uncemented and hybrid total hip arthroplasty in octogenarians. *J Arthroplasty*. 2018;33(12):3719-23.
221. Brunskill SJ, Millette SL, Shokoohi A, Pulford EC, Doree C, Murphy MF, Stanworth S. Red blood cell transfusion for people undergoing hip fracture surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD009699.
222. Smeets SJM, Verbruggen, JPAM, Poeze M. Effect of blood transfusion on survival after hip fracture surgery. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018;28(7):1297-303.
223. Arshi A, Lai WC, Iglesias BC, McPherson EJ, Zeegen EN, Stavrakis AI, Sassoos AA. Blood transfusion rates and predictors following geriatric hip fracture surgery. *HIP Int*. 2020; 1120700019897878. [Epub ahead of print]
224. Sehat KR, Evans RL, Newman JH. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 561-5.
225. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. The second Austrian benchmark study for blood use in elective surgery: results and practice change. *Transfusion* 2014;54:2646-57.
226. Xie J, Zhang S, Chen G, et al. Optimal route for administering tranexamic acid in primary unilateral total hip arthroplasty: results from a multicenter cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:2089-97.
227. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates A J, Shores P, Mullen K, Memtsoudis SG. The efficacy of tranexamic acid in total hip arthroplasty: a network meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2018;33(10):3083-3089.
228. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Oppenheimer M, Memtsoudis SG. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ*. 2014;349:g4829.

229. Porter SB, White LJ, Osagiede O, Robards CB, Spaulding AC. Tranexamic acid administration is not associated with an increase in complications in high-risk patients undergoing primary total knee or total hip arthroplasty: a retrospective case-control study of 38,220 patients. *J Arthroplasty*. 2020; 35(1):45-51.
230. Miranda I, Collado-Sánchez A, Peregrín-Nevado I, Díaz-Martínez JV, Sánchez-Alepuz E, Miranda, FJ. Use of topical tranexamic acid in primary total hip arthroplasty. Efficiency and safety. Our experience. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2020; 64(2):114-119.
231. Xu H, Xie J, Lei Y, Huang Q, Huang Z, Pei F. Closed suction drainage following routine primary total joint arthroplasty is associated with a higher transfusion rate and longer postoperative length of stay: a retrospective cohort study. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):163.
232. Amin, RM, DeMario VM, Best MJ, Shafiq B, Hasenboehler EA, Sterling RS, Khanuja HS. A restrictive hemoglobin transfusion threshold of less than 7 g/dL decreases blood utilization without compromising outcomes in patients with hip fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27(23):887-894.
233. Abad-Motos A, Ripollés-Melchor J, Jericó C, Basora M, Aldecoa C, Cabellos-Olivares M, García-Erce JA. Patient Blood Management for primary hip and knee replacement. A survey among POWER. 2 study researchers. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020 Mar 9. pii: S0034-9356(20)30038-4. [Epub ahead of print]
234. Alexander DP, Frew N. Preoperative optimisation of anaemia for primary total hip arthroplasty: A systematic review. *207 Hip Int*. 2017;27(6):515-22.
235. Cinnella G, Pavesi M, De Gasperi A, Ranucci M, Mirabella L. Clinical standards for patient blood management and perioperative hemostasis and coagulation management. Position Paper of the Italian Society of Anesthesia, Analgesia, Resuscitation and Intensive Care (SIAARTI). *Minerva Anestesiol*. 2019;85:325-30.
236. Van der Linden P, Hardy F J.F. Implementation of patient blood management remains extremely variable in Europe and Canada. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33:913-

237. Wong S, Tang H, de Steiger R. Blood management in total hip replacement: an analysis of factors associated with allogenic blood transfusion. *ANZ J Surg.* 2015;85:461-465.
238. Bisbe E, Muñoz M. Management of preoperative anemia. *NATA Consensus statements. ISBT Science Series.* 2012;7:283-7.
239. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, et al. Patient blood management: recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA.* 2019;321: 983-97.
240. DeLoughery TG. Safety of oral and intravenous iron. *Acta haematol.* 2019;142(1):8-12.
241. Gómez-Ramírez S, Maldonado-Ruiz MA, Campos-Garrigues A, Herrera A, Muñoz M. Short-term perioperative iron in major orthopedic surgery: state of the art. *Vox sang.* 2019;114(1):3-16.
242. Gómez-Ramírez S, Bisbe E, Shander A, Spahn DR, Muñoz M. Management of Perioperative Iron Deficiency Anemia. *Acta haematol.* 2019;142(1):21-29.
243. Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Muñoz M. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *Br J Anaesth.* 2011;107(3):477-478.
244. Auerbach M, Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *Hemodial Int.* 2017;21 Suppl 1:S83-S92.
245. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72(2):233-47.
246. Kurian DJ, Guinn NR, Hunting J, Gamble JF, Hopkins TJ, Grimsley A, Aronson S. Preoperative Blood Management Strategy for Elective Hip and Knee Arthroplasty. *J Healthc Qual.* 2019;41(6):376-383.
247. Biboulet P, Bringuier S, Smilevitch P, Loupec T, Thuile C, Pencole M, et al. Preoperative epoetin- α with intravenous or oral iron for major orthopedic surgery: A randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2018;129(4):710-20.

248. Li Y, Yin P, Lv H, Meng Y, Zhang L, Tang P. A meta-analysis and systematic review evaluating the use of erythropoietin in total hip and knee arthroplasty. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1191–204.
249. Parker MJ, Livingstone V, Clifton R, McKee A. Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 3:CD001825
250. Haematology TL. Updates on blood transfusion guidelines. *Lancet Haematol*. 2016;3(12):e547.
251. Shih AW, Liu A, Elsharawi R, Crowther MA, Cook RJ, Heddle NM. Systematic reviews of guidelines and studies for single versus multiple unit transfusion strategies. *Transfusion*. 2018; 58(12):2841-2860.
252. Heyes J, Kelly PA, Monaghan K, Lawn M, Dhese A, Mijovic A. A single unit transfusion policy reduces red cell transfusions in general medical in-patients. *QJM*. 2017;110(11):735-739.
253. Lovecchio FC, Manalo JP, Demzik A, Sahota S, Beal M, Manning D. Avascular necrosis is associated with increased transfusions and readmission following primary total hip arthroplasty. *Orthopedics*. 2017; 40(3):171-176.
254. Song JH, Han SK, Lee KH, Lee JM, Lee KH. Comparison of perioperative blood loss in primary non-cemented total hip arthroplasty for rapidly destructive coxarthrosis and osteonecrosis of the femoral head. *Hip Pelvis*. 2015;27(3):141-145.
255. Blaudszun G, Munting KE, Butchart A, Gerrard C, Klein AA. The association between borderline pre-operative anaemia in women and outcomes after cardiac surgery: a cohort study. *Anaesthesia* 2018;73:572-8.
256. Voorn VM, Marang-van de Mheen P J, van der Hout A, So-Osman C, van den Akker-van ME, Koopman-van Gemert, AW, van Bodegom-Vos L. Hospital variation in allogeneic transfusion and extended length of stay in primary elective hip and knee arthroplasty: a cross-sectional study. *BMJ open*. 2017; 7(7):e014143.
257. Faulds J, Whately-Smith C, Clarke K. Transfusion requirement and length of stay of anaemic surgical patients associated with a patient blood management service: a single-Centre retrospective study. *Transfusion Medicine*. 2019;29(5):311-318.

ANEXOS

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 05/12/2018, Acta Nº 21/2018 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Del ahorro de sangre al Patient Blood Management en la artroplastia primaria de cadera: papel de la optimización preoperatoria de la anemia.

Alumno: Cristian Pinilla Gracia

Director: Jesús Javier Mateo Agudo

Versión protocolo: v2.0, 12/11/2018

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2018.12.10
11:17:10 +01'00'

María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)