

Uso de eritropoyetina recombinante humana en la cirugía ortopédica.

Revisión sistemática de la literatura y evaluación económica.

Use of recombinant human erythropoietin in orthopedic surgery. *Executive summary.*

ESPACIO RESERVADO PARA DATOS
CATALOGRÁFICOS

Autores: María José Aguado Romeo, Román Villegas Portero.

Edita:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. de la Innovación s/n
Edificio ARENA 1
41020 Sevilla
España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

©de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

©de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-932545-8-2

NIPO:

Depósito Legal:

Imprime:

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Uso de eritropoyetina recombinante humana en la cirugía ortopédica.

Revisión sistemática de la literatura y evaluación económica.

Use of recombinant human erythropoietin in orthopedic surgery. *Executive summary.*



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones. Los revisores han sido:

Dra. Misericordia Basora. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clinic. Barcelona.

Dr. Arturo Pereira Saavedra. Servicio de Hematología y Hemoterapia . Hospital Clinic. Barcelona.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	9
Resumen ejecutivo.....	11
Executive summary	15
Introducción	19
Objetivos	23
Principal.....	23
Secundarios	23
Material y Métodos.....	25
1. Búsqueda Bibliográfica. Base De Datos Y Estrategia	25
2. Criterios de selección de los artículos recuperados	26
Criterios de inclusión.	26
Criterios de exclusión.	26
3. Evaluación crítica de los estudios seleccionados	27
Discusión.....	31
Conclusiones	35
Recomendaciones	37
Anexos.....	39
Anexos 1 Búsqueda Bibliográfica	39
Anexos 2.....	43
Guía CASPe.	43
Referencias.....	45

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Número de artículos localizados en cada base de datos (sín quitar duplicados)	27
Tabla. 2: Resultados de la selección de artículos	28
Tabla 3: Calidad de los estudios incluidos en la revisión.....	28
Tabla 4: Resultados de la administración de rHuEPO en un programa de autodonación (PAD) medido en unidades de sangre autóloga y alogénica	29
Tabla 5: Resultados de la administración de rHuEPO sola medido en unidades de sangre alogénica.....	30

Resumen ejecutivo

Título: Uso de eritropoyetina recombinante humana en la cirugía ortopédica.

Autores: María José Aguado Romeo, Román Villegas Portero.

Introducción /Justificación: La amplitud con la que se utiliza la sangre humana en medicina sobre todo en cirugía y la progresiva disminución de donaciones, plantea la necesidad de desarrollar nuevas alternativas que permitan cubrir las necesidades de los pacientes.

La transfusión de concentrado de hematíes alogénicos durante la cirugía es una medida terapéutica quirúrgica muy extendida y puede asociarse a efectos adversos importantes, este fue uno de los motivos con contribuyeron al desarrollo de los programas de autodonación (PAD).

La sangre autóloga se obtiene por la auto donación, proceso en el que el donante y receptor son la misma persona. Es una medida útil en cirugía no urgente que permite obtener el número necesario de hemoconcentrados para la intervención quirúrgica a la que el paciente ha sido programado y conservarlos hasta el momento de la cirugía. Los efectos secundarios potenciales de una donación preoperatoria incluyen los derivados de un proceso de donación. Una limitación de la autodonación es que en muchas ocasiones no se pueden conseguir todas las unidades de concentrados de hematíes que el paciente precisa para la intervención fundamentalmente por la anemización del paciente y deben de ser complementados con unidades alogénicas de sangre. Por ello se está probando la incorporación de fármacos que estimulen la eritropoyesis.

La Eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) es una glicoproteína glicosilada, obtenida por tecnología recombinante con las mismas características biológicas la EPO endógena (estimula la eritropoyesis, es esencial en la proliferación diferenciación y maduración de los glóbulos rojos, y en la supervivencia de los progenitores de éstos en la médula ósea) Se conoce su poder terapéutico en pacientes con anemia e insuficiencia renal crónica y en la anemia secundaria al cáncer. Su forma de administración más efectiva es la subcutánea. El efecto tras su administración es rápido, entre dos y tres días. El equivalente de una unidad de hemoconcentrados se produce en el séptimo día y el equivalente a cinco unidades a los veintiocho días. En el momento actual, está por determinar cual es la dosis mínima necesaria para conseguir el máximo efecto.

El uso combinado de la auto donación y la rHuEPO o la administración sola de rHuEPO se plantean como una alternativa terapéutica adecuada, en términos de mayor obtención concentrados de hematíes y un menor uso de hemoderivados alogénicos.

Hay evidencia de la eficacia de la administración de rHuEPO en pacientes con cifras de hemoglobina entre 11-13 gr/dl (anemia moderada). No todos los estudios publicados demuestran estos efectos beneficiosos en pacientes sin anemia (cifras de hemoglobina dentro del rango de la normalidad), esto asociado a el coste económico de la rHuEPO abren el debate sobre su utilización en este tipo de pacientes o de su inclusión de un programa de autodonación.

De esta controversia se deriva el interés de esta revisión sistemática.

Objetivos: Principal: Analizar la eficacia de la rHuEPO administrada o con sangre autóloga (programas de autodonación) en pacientes con cifras de hemoglobina dentro del rango normal y sometidos a cirugía ortopédica programada en términos de menor uso de sangre alogénica (homóloga). Secundarios: Intentar determinar cual es la dosis más apropiada de (rHuEPO) y el momento de administración con más rendimiento, analizar la seguridad y la eficacia la (rHuEPO) en relación a otras variables clínicas del paciente, sexo, o tipo de cirugía.

Material y Métodos: Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura con una búsqueda bibliográfica enfocada a identificar revisiones sistemáticas o informes de evaluación, utilizando la palabra clave “erythropoietin” en la Cochrane Library . Posteriormente, se han llevado a cabo búsquedas en las bases referenciales MEDLINE (incluido PRE-MEDLINE mediante PUBMED) y EMBASE (Evidence Based Medicine) con el término en texto libre desde enero de 1997 hasta Julio 2006.

Se han considerado los idiomas inglés, español, francés, italiano, portugués y catalán. Después de eliminar los duplicados, se han seleccionado los trabajos a través de los resúmenes de los artículos que han cumplido los criterios de inclusión y se ha revisando el texto completo en caso de duda. Todas las citas han sido manualmente revisadas e incluidas si eran revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos controlados en los que se comparase la administración. Se han examinado todas las revisiones sistemáticas y narrativas con el objetivo de identificar citas de artículos relevantes no recuperadas en la búsqueda original. Se han utilizado los criterios de evaluación de la Critical Appraisal Skills Programme (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe) (16) y de la escala de Jadad (17) como medida de calidad en términos de validez interna de los ensayos clínicos. De las once preguntas de evaluación que constituyen el programa CASPe únicamente se han considerado las que corresponden al análisis de la validez interna para poder establecer analogía con la escala de Jadad.

Resultados: De los 173 artículos recuperados se han seleccionado siete ensayos clínicos que cumplan los criterios de selección. Cuatro estudiaban la rHuEPO en un programa de autodonación y tres la administración exclusivamente de rHuEPO. Todos ellos fueron de una calidad metodológica media o baja por falta de cegamiento, carencia de descripción del método de randomización y con un número muestral bajo. No se han recuperado revisiones sistemáticas ni metanálisis. La intervención quirúrgica descrita con más frecuencia ha sido el reemplazamiento primario de cadera y fueron incluidos también un pequeño número de pacientes intervenidos por patología cardíaca. Ha existido gran variabilidad entre los autores en la selección de la pauta de administración de la rHuEPO y en las dosis administradas oscilando entre 300 UI/kg y 600 UI/kg. Los resultados medidos en unidades de sangre alogénica transfundida fue diferente entre los autores pero coinciden en que la administración de rHuEPO en un PAD supone un menor consumo de sangre alogénica en relación al grupo control para dosis de 300 UI/Kg y para dosis de 600 UI/Kg ($p < 0,05$). Los estudios que comparan la administración de rHuEPO sola frente a un PAD coinciden, no han encontrado beneficios medidos en unidades de sangre alogénica transfundida ($p > 0,05$). Todos los autores han coincidido en la administración de suplementos con hierro pero también ha existido gran variabilidad en las dosis elegidas, la duración del tratamiento y la vía de administración. La administración de rHuEPO es la segura, no se han evidenciado complicaciones trombóticas relacionadas con el fármaco y los efectos adversos descritos son en general bien tolerados y no han precisado la suspensión del fármaco.

Conclusiones: No hay evidencia científica de calidad suficiente que apoye el uso indiscriminado de la rHuEPO en cirugía ortopédica programada en paciente sin anemia. La rHuEPO administrada dentro de un programa de autodonación no aporta beneficios medidos en número de unidades de sangre autóloga conseguida en pacientes no anémicos pero reduce las necesidades transfusionales de sangre alogénica. La administración de rHuEPO sola no reduce las necesidades transfusionales de sangre alogénica. No existen consenso en cuanto a la dosis necesaria de rHuEPO para reducir las necesidades transfusionales de sangre alogénica en este tipo de cirugía. Los suplementos de hierro son necesarios para obtener un adecuado rendimiento de la rHuEPO aunque no existe acuerdo en cuanto a la dosis mínima necesaria ni la vía de administración. La administración de rHuEPO es segura para el paciente no asociándose a efectos adversos que comprometan la vida del paciente. Es necesario el desarrollo de algoritmos de actuación para un uso más racional de este producto.

Recomendaciones: Son necesarios estudios randomizados y cegados de una mayor calidad científica que permitan el estudio de los efectos de la rHuEPO en paciente no anémicos en cirugía, estudios de coste efectividad en nuestro medio que permitan realizar un uso más racional de este producto así como estudios con otros productos farmacológicos alternativos.

Executive summary

Title: Use of Recombinant Human Erythropoietin in orthopedic surgery..

Authors: María José Aguado Romeo, Román Villegas Portero.

Introduction: The extent of use of human blood in medicine, especially in surgery, together with the progressive reduction in donations, poses the need to develop new alternatives for meeting patient needs.

Transfusion of allogeneic erythrocyte concentrate during surgery is a very common practice that can have important adverse effects. This is one of the factors that contributed to the development of autodonation programmes.

Autologous blood is obtained a process by which the donor and the receptor are the same person. The measure is useful in non-urgent surgery, by enabling the required amounts of blood concentrates for the planned intervention to be collected and preserved up to the time of surgery. The potential secondary effects of preoperative donation include those related to that of donation generally. The limitation of autologous donation is that the number of units of erythrocyte concentrate required for the intervention is often not available, basically as a result of the patient becoming anaemic, and must thus be complemented with allogeneic units. For this reason, research is underway on potential pharmacological stimuli of erythropoiesis.

Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) is a glycolated glycoprotein obtained using recombinant technology, with the same biological characteristics as endogenous EPO (it stimulates erythropoiesis; is essential in the proliferation, differentiation and maturation of red blood cells and in the survival of their progenitors in bone marrow). Its therapeutic capacity in patients with anaemia and chronic renal failure and in cancer-related anaemia, is known. Its most effective form of delivery is subcutaneous. The effect is fast, between two and three days. The equivalent effect of using a unit of blood concentrates is seen at the seventh day; the equivalent of using five units is seen at 28 days. At present, it has yet to be determined which is the minimum required dose to achieve the maximum effect.

The strategies of either combining autologous donation with rHuEPO, or administering rHuEPO alone are considered as adequate options in terms of the increase in collected red blood cells and the lower use of allogeneic blood derivatives.

There is evidence of the efficacy of administering rHuEPO in patients with haemoglobin levels of between 11-13 gr/dl (moderate anaemia), but not all

published studies demonstrate such beneficial effects in patients without anaemia (haemoglobin levels within the normal range). This fact, combined with the economic costs of rHuEPO, both fuel the debate surrounding its use in these patients, or its involvement in autodonation programmes.

From that debate stems the interest in conducting this systematic review.

Objective: Main: To assess the efficacy of rHuEPO administered alone or with autologous blood in patients with normal levels of haemoglobin undergoing elective orthopaedic surgery, in terms of reducing the need for allogeneic (homologous) blood. Secondary: To attempt to determine the most appropriate dose of rHuEPO and the most effective time of administration, to assess the safety and efficacy of rHuEPO with regard to other clinical variables of the patient, the gender or type of surgery involved.

Materials And Methods: A systematic review of the literature was performed, with a bibliographical search aimed at identifying systematic reviews or assessment reports, using the keyword “erythropoietin” in the Cochrane Library. Then, searches of the reference databases MEDLINE (including PRE-MEDLINE via PUBMED) and EMBASE (Evidence Based Medicine), were performed with the term as free text, over the period January 1997 to July 2006.

The following languages were covered: English, Spanish, French, Italian, Portuguese and Catalan. After excluding duplicates, works were selected from the executive summaries of the articles that met the inclusion criteria, although full texts were revised in cases where doubts emerged. All citations were checked manually and included if they consisted of systematic reviews, meta-analyses and controlled clinical trials that compared the method of delivery. All systematic and narrative reviews were examined in order to identify any relevant citations not found in the original search. The inclusion criteria used were those of the Critical Appraisal Skills Programme (CASP), adapted by CASP España (CASPe) (16), and the Jadad scale (17) for measuring the quality of clinical trials in terms of their internal quality. Of the eleven assessment questions that comprise the CASPe programme, only those involved in assessing the internal quality of the trial were considered, so as to provide an analogy with the Jadad scale.

Results: Of the 173 articles found, seven clinical trials met the selection criteria. Four studied the use of rHuEPO as part of an autologous donation programme, three assessed the administration of rHuEPO alone. All studies were of medium to low quality, due to their not being blinded, their lack of description on the method of randomisation and their small sample size. Neither systematic reviews nor meta-analyses were found. The surgical intervention described with greatest frequency was primary hip replacement, while a small number of heart surgery

patients also feature. There was great variation between the authors on their choice of rHuEPO regimen, with doses varying between 300 UI/kg and 600 UI/kg. The results, measured in units of transfused allogeneic blood, varied between the author, but they all concluded that the administration of rHuEPO in an autologous donation programme results in lower use of allogeneic blood, compared with the control group, in doses of 300 UI/Kg and 600 UI/Kg ($p < 0,05$). The studies that compare the administration of rHuEPO alone against an autologous donation programme all reported that no benefits were found in terms of measured units of transfused allogeneic blood ($p > 0,05$). All authors reached a common conclusion regarding the administration of iron supplements, but there is great variation in the doses chosen, the duration of treatment and the form of delivery. The use of rHuEPO is safe: no thrombotic complications were reported in relation to the administration of the product; as well as the reported adverse events were generally well tolerated and did not require the regimen to be suspended.

Conclusions: There is no evidence of sufficiently good quality to support the indiscriminate use of rHuEPO in elective orthopaedic surgery in non-anaemic patients. rHuEPO administered under an autologous donation programme does not offer benefits that can be quantified in terms of units of autologous blood collected from non-anaemic patients, but it reduces the need for allogeneic blood transfusion. The administration of rHuEPO alone does not reduce the need for allogeneic blood transfusion. There is not a consensus on the necessary dose of rHuEPO to reduce allogeneic blood transfusion needs in this type of surgery. Iron supplements are needed to ensure appropriate rHuEPO performance, but there is no agreement on the minimum dose required, nor its mode of delivery. The lack of serious adverse effects means that rHuEPO treatment can be deemed safe for the patient. Care policy algorithms must be developed in order to ensure efficient use of this product.

Recommendations: There is a need for higher-quality randomised, blinded studies to enable an assessment of the effects of rHuEPO in non-anaemic patients during surgery; assessments of cost-effectiveness in our setting, to support more efficient use of this product; and studies of alternative pharmacological products.

Introducción

La disponibilidad de sangre y de sus componentes para utilizarlos con fines terapéuticos dependen en gran medida de la voluntad de los ciudadanos que estén dispuestos a realizar donaciones. La amplitud con la que se utiliza la sangre humana en medicina y la progresiva disminución de donaciones plantea la necesidad de desarrollar nuevas alternativas que permitan cubrir las necesidades de los pacientes.

La obtención de sangre para los pacientes que precisan una intervención de cirugía ortopédica es especialmente importante, puesto que, el procedimiento quirúrgico implica una gran pérdida sanguínea y por lo tanto requerimientos transfusionales altos. (1,2,3,4) El tratamiento de la pérdida de sangre derivada de la cirugía debe alcanzarse por una combinación de medidas (tolerancia de hematocrito bajo, reducción de las pérdidas de sangre con un adecuado control de la hemostasia, recuperación de sangre del campo operatorio y la transfusión de sangre autóloga), (5,6,7) todo ello dentro de una política transfusional restrictiva con el objetivo de minimizar el uso de sangre alogénica y con ello las complicaciones que de esta pueden derivarse (7).

La sangre que un paciente sometido a cirugía necesita puede obtenerse de dos formas, una es sangre obtenida de donantes voluntarios (sangre alogénica u homóloga) y la sangre obtenida del propio paciente (sangre autóloga) en donaciones previas a la cirugía, son los llamados programas de autodonación (PAD). Estas dos formas no son excluyentes sino que en muchas ocasiones son complementarias.

La transfusión de concentrado de hematíes alogénicos (alogénicos) durante la cirugía es una medida terapéutica quirúrgica muy extendida. Está asociada a efectos adversos importantes como reacción hemolítica, reacción febril transfusional no hemolítica, inmunomodulación y la transmisión de enfermedades infecciosas bacterianas o víricas (hepatitis virus B y C, HIV) aunque, gracias a las importantes medidas de seguridad existentes se han reducido considerablemente en las últimas décadas. (5,8)

La sangre autóloga se obtiene por la autodonación, proceso en el que el donante y receptor son la misma persona. Es una medida útil en cirugía no urgente cuyo objetivo es obtener el número necesario de hemoconcentrados para la intervención quirúrgica a la que el paciente ha sido programado y conservarlos hasta el momento de la cirugía. (8) La autodonación disminuye el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, reduce, aunque no elimina completamente, el riesgo de reacciones adversas transfusionales. No elimina la posibilidad de requerir transfusión alogénica, ya que, no siempre es posible

obtener todas las unidades de concentrados de hematíes necesarios para la intervención quirúrgica requerida sobre todo si no existe en los centros un adecuado ajuste entre el número de unidades de sangre que se extraen al paciente y las necesidades que va a tener en función del tipo de cirugía al que va a ser sometido. Se ha demostrado que la disponibilidad de sangre autóloga hace más liberal al cirujano en la indicación de transfusiones. (7,8)

El riesgo de anemia prequirúrgica como resultado de la combinación de la preodonación y la pérdida sanguínea de la cirugía está por determinar y no se conocen los riesgos de error transfusional en donantes autólogos. Por otra parte, el abandono progresivo que se está observando en la realización de PAD posiblemente esté influenciado por el desarrollo y disponibilidad de fármacos que permiten optimizar la hemoglobina preoperatoria (7).

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glicoproteica codificada por un gen localizado en el cromosoma 7q11-22. Se sintetiza en el riñón y se secreta por las células intersticiales de la corteza renal. (9) Se han descrito otros lugares de síntesis como el hígado durante la etapa fetal y neonatal, los macrófagos de la médula ósea, los trofoblastos, la glándula mamaria y los astrositos. Es esencial en la proliferación, diferenciación y maduración de los glóbulos rojos e imprescindible para la supervivencia de los progenitores eritropoyéticos en la médula ósea. También puede tener un efecto inmunomodulador. (1,10)

La hipoxia es el principal estímulo para la síntesis de EPO. (11) La eritropoyesis tras el estímulo de la EPO precisa de la vitamina B12, el ácido fólico y el hierro para la formación de las membranas celulares y de la hemoglobina de los glóbulos rojos. (11)

La eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) también es una glicoproteína glicosilada, obtenida por tecnología recombinante y que contienen el mismo número de aminoácidos que la EPO endógena, por lo tanto, con las mismas características biológicas. Existen cuatro formas recombinantes, alfa, beta, delta y omega pero sólo las dos primeras están actualmente comercializadas. Ambas actúan sobre el mismo receptor pero en función del grado de glicosilación que poseen tienen diferente farmacocinética y farmacodinámica confiriendo con ello su diferente actividad biológica. Su forma de administración más efectiva es la subcutánea, ya que, reproduce mejor la fisiología consiguiendo un mayor estímulo de la eritropoyesis. (11,12)

Desde hace tiempo la rHuEPO se utiliza con éxito en el tratamiento de la anemia del enfermo con insuficiencia renal crónica, de la anemia asociada con el cáncer, de la anemia relacionada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida y con la anemia de los recién nacidos prematuros. (12)

El efecto tras su administración se traduce a partir de los tres días de su administración en un incremento del número de reticulocitos y del hematocrito.

Para ello es necesario que los depósitos de hierro del paciente sean adecuados, su médula ósea responda adecuadamente y no existan situaciones clínicas concomitantes, como la inflamación, que lo contrarresten. El equivalente de una unidad de hemoconcentrados se produce en el séptimo día y el equivalente a cinco unidades a los veintiocho días. En el momento actual, está pro determinar cual es la dosis mínima necesaria par conseguir el máximo efecto. (11,12)

Los efectos adversos más frecuente descritos son: el “Flu-Like” generalmente de intensidad intermedia, se autolimita a las 24 horas o precisa tratamiento sintomático; la hipertensión y la trombosis relacionados con un incremento rápido de la volemia. Otros efectos menos frecuentes son las reacciones alérgica/anafilácticas, la hipercalcemia y una muy rara complicación, recientemente descrita, la aplasia pura de células rojas. (12)

El uso combinado de la autodonación y la rHuEPO se plantean como una alternativa terapéutica adecuada para conseguir un mayor rendimiento en los programas de autotransfusión, en términos de concentrados de hematíes, y con ello un menor uso de hemoderivados autólogoss (o alogénicos) en diferentes situaciones clínicas. (2,7,13) El conocimiento de las ventajas y los inconvenientes de estas intervenciones permitirá un uso más racional y por lo tanto un descenso en los requerimientos transfusionales de hemoderivados alogénicos.

Una desventaja importante, sin duda es el coste económico de la rHuEPO que sumado al que supone la autotranfusión (superior a de la transfusión de hemoderivados alogénicos) puede derivar en un incremento sustancial del coste del protocolo que sin duda será necesario analizar. (11, 14)

No todos los estudios publicados demuestran la reducción del uso de productos sanguíneos alogénicos y parece que este efecto beneficiosos no se produce por igual en todos los pacientes en función de su sexo, situación clínica y factores de riesgo que determinan las necesidades transfusionales (por ejemplo la anemia preoperatoria).

De esta controversia se deriva el interés de esta revisión sistemática que intentará responder a la siguiente pregunta científica:

¿Es efectiva la administración de rHuEPO como tratamiento único o como coadyuvante la donación autóloga (programa de autodonación PAD) para reducir las necesidades de sangre alogénica en pacientes programados para cirugía ortopédica?

Objetivos

Principal

Analizar la eficacia del uso combinado de la eritropoyetina recombinante alfa (rHuEPO) como tratamiento único o asociado a sangre autóloga en pacientes con cifras de hemoglobina dentro del rango normal y sometidos a cirugía ortopédica programada en términos de menor uso de sangre alogénica (homóloga).

Secundarios

1. Analizar si la administración de (rHuEPO) en un programa de autodonación permite incrementar el número de unidades de sangre autóloga.
2. Analizar la eficacia del uso combinado de la (rHuEPO) en diferentes situaciones clínicas del paciente, sexo, niveles basales de hemoglobina, tipo de cirugía.
3. ·Analizar la seguridad del uso de (rHuEPO) en el periodo perioperatorio de la cirugía ortopédica programada.
4. ·Intentar determinar cual es la dosis más apropiada de (rHuEPO) y el momento de administración con más rendimiento.procedimientos realizados generalmente por errores humanos o fallo técnico³.

Material y Métodos

1. Búsqueda

Bibliográfica. Base de datos y estrategia

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura sobre el estudio de efectividad de la administración de Eritropoyetina Recombinantes alfa (rHuEPO) sola o en los programas de autodonación de pacientes candidatos a cirugía ortopédica programada.

Se ha procedido a una primera búsqueda bibliográfica enfocada a identificar revisiones sistemáticas o informes de evaluación, utilizando la palabra clave “erythropoietin” en la Cochrane Library .

Posteriormente, se han llevado a cabo búsquedas en las bases referenciales MEDLINE (incluido PRE-MEDLINE mediante PUBMED) y EMBASE (Evidence Based Medicine) con el término en texto libre. Inicialmente no se ha limitado por fecha, pero después de una primera lectura la recuperación de la revisión sistemática de Laupacis (15) que abordó la misma pregunta de investigación y publicada en 1998 nos ha permitido limitar la búsqueda desde enero de 1997 hasta Julio 2006.

Las estrategias de búsqueda empleadas se muestran en el ANEXO1.

Se han considerado los idiomas inglés, español, francés, italiano, portugués y catalán.

En una primera fase se han eliminado los duplicados en cada búsqueda y en la combinación de las distintas bases, después se han seleccionado los trabajos a través de los resúmenes de los artículos que han cumplido los criterios de inclusión y se ha revisando el texto completo en caso de duda.

Todas las citas han sido manualmente revisadas e incluidas si eran revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos controlados en los que se comparase la administración de Eritropoyetina sola o en un programa de autodonación (PAD) frente a un programa de autodonación u otras alternativas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica programada. Se han examinado todas las revisiones sistemáticas y narrativas con el objetivo de identificar citas de artículos relevantes no recuperadas en la búsqueda original.

2. Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión.

Diseño: Ensayos clínicos con asignación aleatoria.

Población: Pacientes adultos sin anemia (cifras de hemoglobina dentro del rango de la normalidad) que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica programada.

Intervención: Administración de eritropoyetina alfa sola (con o sin suplementos férricos) o con sangre autóloga procedente de autodonación

Comparación: Sangre autóloga procedente de autodonación con suplementos de hierro o cualquier otra alternativa.

Resultados:

1. Disminución de las necesidades transfusionales de sangre alogénica.
2. Cifras de hemoglobina postquirúrgicas.
3. Analizar posible dosis de Eritropoyetina mínima necesaria para alcanzar los objetivos deseados
4. Ver la influencia de otras variables como, tipo de cirugía, transfusiones previas, previsión de pérdidas sanguíneas en la intervención,
5. Estancia hospitalaria.
6. Posibles efectos adversos asociados con la administración de rHuEPO incluida la mortalidad.

Criterios de exclusión.

1. Cifras de hemoglobina por debajo de las cifras consideradas normales para mujeres y hombres, sólo se consideraran por lo tanto pacientes sin anemia.
2. Mujeres embarazadas.
3. Pacientes que por sus características clínicas no puedan incluirse en un programa de autodonación.
4. Edad inferior a 18 años y superior a 65 años.

3. Evaluación crítica de los estudios seleccionados

Se ha realizado la evaluación crítica de los estudios originales seleccionados: siete ensayos clínico aleatorizados.

Se han utilizado los criterios de evaluación de la Critical Appraisal Skills Programme (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe) (16) y de la escala de Jadad (17) como medida de calidad en términos de validez interna de los ensayos clínicos (ANEXO 2). De las once preguntas de evaluación que constituyen el programa CASPe únicamente se han considerado las que corresponden al análisis de la validez interna para poder establecer analogía con la escala de Jadad.

Se han analizado las variables de interés descritas en la literatura revisada, así como, en las guías de recomendaciones para el uso de Eritropoyetina referentes a la población de estudio.

4. Resultados de la búsqueda y selección de artículos según los criterios de inclusión.

El resultado de la selección de los artículos recuperados para esta revisión sistemática se detallan en las siguientes tablas.

Tabla 1. Número de artículos localizados en cada base de datos (sin quitar duplicados)

BASES DE DATOS					TOTAL
MEDLINE	EMBASE	COCHRANE		CRD YORK	
		REVIEW	RCT		
81	41	3	44	4	173

Tabla 2: Resultados de la selección de artículos

DUPLICADOS	EXCLUIDOS		INCLUIDOS
	Por resumen	Texto completo	
59	92	15 Citas: (18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31)	7 Citas: (32,33,34,35,36,37,38)
114			7

Tabla 3: Calidad de los estudios incluidos en la revisión

REFERENCIA	CASPe	Jadad	Calidad
Cazenave/97	5	3	Media
Aksoy/01	4	2	Baja
Avall/03	4	2	Baja
Bedwada/06	5	2	Baja
Gombotz/00	4	2	Baja
Hardwick/04	5	3	Media
Wurnig/01	4	2	Baja

Tabla 4: Resultados de la administración de rHuEPO en un programa de autodonación (PAD) medido en unidades de sangre autóloga y alogénica

Autor/año (N)	rHuEPO +PAD (N)	Hierro	UNIDADES AUTÓLOGAS		Pacientes transfundidos/ UNIDADES ALOGÉNICAS	
Cazenave/ 97(32) (103)	GI 1: 600 UI/Kg (27 pacientes) GI2: 300UI/Kg (30 pacientes) GC:placebo (23 pacientes) 3 dosis(1,4,7 días) 5Flebotomias	200 mg/día 5mg folato Día 1 a 14	GI1:4,7 GI2:4,4 GC:4,1	p =0,011 p =0,032	GI1 :2 pacientes (7,4%) GI2:1pacientes (3,3%) GC :4 pacientes (17,4%)	p = 0,004 p = 0,018
Askoy /01(33) (40)	GI:300UI/Kg (20 pacientes) GC : placebo (20pacientes) 2sem/2sem/1postQ 5 dosis	900mg/día VO	GI: 2,4 GC: 2,45	p>0,05	Intraoperatorio GI:0unidades GC: 2 unidades a 1 pacientes. Postoperatorio GI: 7unidades a cinco pacientes GC: 13 unidades a 9 pacientes	NC
Avall /03 (34) (38)	GI: 10.000 UI (10 pacientes) GC: placebo (13 pacientes) 5dosis Flebotomias (-21,-14, -1días)	2 mg/Kg/VO 3 semanas	GI:1350ml (aprox 3 unidad) GC:1326ml (aprox2,94 unidades)	p = NS	GI: 7 pacientes GC:5 pacientes (no consta número de unidades)	NC
Bezwada /06(35) (240)	G1: 600 UI/Kg/sc +PAD (80 pacientes) G2: 600 UI/Kg/sc (80 pacientes) G3: PAD (80 pacientes) Flebotomias (-21,-14,-7,-1 días)	100ml IV día 975mgVOdía	G1:102unidades (de120esteimadas) G2:NC G3:104unidades (de124esteimadas)	p>0,05	G1:9(11%) 1,1 U G2:22(28%)1,3U G3:26 (33%)1,5 G2+G3 vs GC G1< G2,G3	p= 0.07 p <0,05

VO: vía oral; VI: vía intravenosa; NS: no significativa; NC no consta.

Tabla 5: Resultados de la administración de rHuEPO sola medido en unidades de sangre alogénica

Autor/año (N)	rHuEPO	Hierro	pacientes transfundidos/ UNIDADES ALOGÉNICAS	
Gombotz/00 (36) (60)	G1: 600 UI/kg (20 pacientes) Días -14 y -7 DOS DOSIS GC1: Hemodilución normovolémica (20 pacientes) GC2: PAD (20 pacientes)	240 mg/día 4 semanas	G1: 0,6(0,16-1,04) GC1: 0,9(0,03-1,83) GC2: 0,65(0,241,06)	p = NS
Hardwick/04 (37) (45)	G1: 40.000 UI (19 pacientes) Días -14 y -7 DOS DOSIS GC: PAD (21 pacientes)	900mg/día VO 2 semanas	G1: 2pacientes(11%) 2Unidades GC: 3 pacientes(14%) 5Unidades	p = 0,04
Wurning/01 (38) (198)	G1: 125 UI/Kg G2: 250 UI/Kg 1 vez en semana 3 a 4 semanas GC: placebo	200 - 300mg/día 3- 4 semanas	G1: 19 pacientes (29%) G2: 22 pacientes (37%) GC: 28 pacientes(55%) (entre 1 y 3 unidades)	G1vsGC p=0,0045 G2vsGC p=0,0048 G1 vs G2 p=0,8 G1+2vsGC p = 0,046

Discusión

El creciente empleo de la transfusión sanguínea como medida terapéutica en las actuaciones médicas y quirúrgicas pueden poner en peligro las reservas de hemoderivados, dado que el número de donantes es cada vez más reducido y entraña un riesgo de efectos adversos para el receptor. Esto ha llevado a la sociedad científica a buscar medidas alternativas que puedan paliar estos problemas.

Los pacientes que son sometidos a cirugía ortopédica suelen ser candidatos a transfusión de componentes sanguíneos por la anemia secundaria a las pérdidas de sangre por el traumatismo en sí, a las derivadas de la cirugía (según el procedimiento quirúrgico y la pericia del cirujano) y del paciente (la presión sanguínea y estado de coagulación del paciente).⁽³²⁾ Mantener las cifras de hemoglobina dentro de las cifras normales es un factor importante que puede reducir la morbi mortalidad de estos pacientes.

Los estudios recuperados^(33,34,35) salvo el realizado por Cazenave⁽³²⁾ coinciden en que la incorporación de la rHuEPO dentro de un programa de autodonación en términos de número de unidades de sangre autóloga obtenida no aporta beneficios. Parece razonable este hallazgo dado que son pacientes en los que la hipoxia como elemento activador no existe, por otra parte la cirugía en sí misma y las enfermedades que requieren cirugía y que pueden desarrollar anemia involucran una detención en la producción de eritropoyetina^(33,4). Posiblemente los diferentes protocolos de intervención, las distintas dosis empleadas y el diferente número de flebotomías establecidas por los autores también haya influido en los resultados (lo pone de manifiesto el hecho de que algunos pacientes no puedan completar las dosis preestablecida de rHuEPO por alcanzar cifras de hemoglobina superiores a 15 mg/dl).⁽³⁷⁾

La administración de rHuEPO se plantea como posible solución a este problema. La rHuEPO se ha demostrado efectiva en conseguir corregir las cifras de hemoglobina en pacientes que son sometidos a cirugía mayor y que presentan una anemia moderada (10 –13 gr/dl) no obstante no reduce las necesidades transfusionales de sangre alogénica y no se ha mostrado como un procedimiento costo efectivo,⁽³⁹⁾ por lo tanto no debe de plantearse de forma generalizada sino solo en determinadas situaciones clínicas en las que el paciente no sea subsidiario de este tipo de transfusión o ante la existencia impedimentos morales y/o religiosos. La revisión sistemática recientemente publicada por García-Atés⁽⁴⁰⁾ sobre evaluación económica de la administración de rHuEPO en diferentes situaciones clínicas coincide en este aspecto, pero los estudios evaluados no son

trabajos realizados en España planteado la necesidad de realizar estudios sobre la eficiencia de este fármaco en nuestro contexto.

Los resultados en pacientes que presentan cifras de hemoglobina dentro de los parámetros considerados como normales son algo más discrepantes. Los estudios recuperados en esta revisión, con el objetivo de dilucidar este problema, no han sido de alta calidad científica y en ocasiones han presentado limitaciones metodológicas importantes como el tamaño muestral (en ocasiones pequeño), la inexistencia de cegamiento, la ausencia de análisis por intención de tratar o la carencia de estudios multivariante que ajusten por otros factores confusores y que han podido comprometer la validez de los resultados.

Sin duda, la inclusión de rHuEPO dentro de un PAD con independencia de que el producto conlleve una mayor eficacia, sí conlleva asociado un incremento del coste logístico y del daño psicológico del paciente. Puede ser útil en aquellos pacientes que por diferentes motivos como los religiosos no pueden ser incluidos en un PAD.

La duración y dosis de rHuEPO no ha sido consensuada, la Canadian Orthopaedic Perioperative Erythropoietin Study Group recomendó 300 UI/Kg durante 5-10 días previos y 3 días postoperatorios ⁽⁴¹⁾ y la aprobada por la U.S. Food and Drug Administration son inyecciones subcutáneas de 600 UI/Kg de peso administradas en las semanas 3, 2, 1 previas a la cirugía.⁽⁴²⁾ Los trabajos recuperados están orientados en la descripción de resultados con dosis más bajas pero como se observa existe gran variabilidad entre los estudios.

La inclusión de rHuEPO en un programa de autodonación parece que permite reducir el número de unidades alogénicas en el postoperatorio. ^(32,33,35) Pueden explicar este fenómeno el incremento de la capacidad transportadora de oxígeno que produce la rHuEPO y el efecto eritrocínético retrasado de la rHuEPO (la eritropoyesis se acelera pero por un corto periodo de tiempo, se necesita al menos una semana para ver resultados detectables de la eritropoyesis en la sangre periférica). ⁽³²⁾

No obstante no se puede afirmar que sea sólo la administración de rHuEPO el único responsable de esta disminución en el uso de sangre alogénica. Las políticas de transfusión han cambiado y con ello actitud médica, durante muchos años se administraban hemoderivados se hacía cuando el paciente presentaba 10gr/dl de hemoglobina o un hematocrito del 33%. ⁽⁴³⁾ En 1988 el Comité Nacional de Institutos de la Salud en una conferencia de consenso aprobó las indicaciones de cifras menores de hemoglobina para la práctica transfusional (8gr/dl) dando especial atención a la sintomatología del paciente. Por lo tanto las indicaciones deben de ser individualizadas y asignadas por el cirujano a cada paciente. Los factores propuestos por Carson ⁽⁴⁴⁾ son el riesgo de morbi mortalidad, la edad del paciente y comorbilidad, anticipar las pérdidas de sangre

operatorias, la probabilidad de que el tratamiento quirúrgico reduzca la morbi mortalidad y las consecuencias económicas de la intervención.

La eficacia de la rHuEPO se ve reducida con el descenso de los depósitos de hierro que son necesarios para conseguir una adecuada producción de glóbulos rojos. En todos los trabajos coinciden en la necesidad de administrar suplementos de hierro ^(32,33,34,35,36,37,38) pero no lo hacen en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento existiendo también una gran variabilidad entre los estudios. En general emplean dosis altas y excepto Bezwada ⁽³⁵⁾ que utiliza la vía intravenosa y la oral, el resto de autores solo emplean la oral sin hacer referencia a la tolerancia digestiva del paciente que en muchas ocasiones puede conllevar al abandono del tratamiento.

No se analiza en ninguno de los trabajos la influencia de otras variables como el descenso de parámetros férricos, el cual, puede determinar un menor número de procesos infecciosos relacionados con la alteración que la cirugía produce sobre la inmunomodulación y la administración de transfusiones que pueden repercutir por ejemplo en la estancia hospitalaria u otros parámetros determinantes en estudios coste eficacia. Tampoco se ha realizado un análisis por sexo, todos los trabajos aportan una población mayoritariamente femenina ^(32,33,34,35,36,37,38) y no se analiza la influencia de la rHuEPO en relación a esta variable.

La administración de rHuEPO se muestra segura según los autores ^(32,33,34,35,36,37,38) y aunque no exenta de reacciones adversas en ningún caso comprometen la vida del paciente ni supone abandono de la medicación, las complicaciones observadas son más dependientes de la cirugía y la inmovilización que del producto farmacológico. No obstante los efectos a largo plazo de un estimulante de la eritropoyesis se desconoce.

Conclusiones

1. No hay evidencia científica de calidad suficiente que apoye el uso sistemático de la rHuEPO en cirugía ortopédica programada en paciente sin anemia.
2. La rHuEPO administrada dentro de un programa de autodonación no aporta beneficios medidos en número de unidades de sangre autóloga conseguida en pacientes no anémicos sometidos a cirugía ortopédica
3. La rHuEPO administrada dentro de un programa de autodonación reduce las necesidades transfusionales de sangre alogénica en pacientes no anémicos sometidos a cirugía ortopédica.
4. Con los estudios analizados, no hay justificación científica en la administración rHuEPO para reducir las necesidades transfusionales de sangre alogénica en cirugía ortopédica en pacientes no anémicos.
5. La administración de rHuEPO es segura para el paciente no asociándose a efectos adversos que comprometan la vida del paciente siempre que no tengan otros factores de riesgo tromboembólico
6. Los suplementos de hierro son necesarios para obtener un adecuado rendimiento de la rHuEPO aunque no existe consenso en cuanto a la dosis mínima necesaria ni la vía de administración.

Recomendaciones

1. Son necesarios estudios aleatorizados y cegados de una mayor calidad científica que permitan el estudio de los efectos de la rHuEPO en pacientes no anémicos en cirugía ortopédica en los se analicen los resultados de la administración de rHuEPO así como estudios de coste efectividad en nuestro medio que permitan realizar un uso más racional de este producto.
2. Parece necesario establecer un algoritmo de actuación en función de las variables que más influyen en la eficacia de la rHuEPO (las reservas de hierro del pacientes, las pérdidas sanguíneas de la cirugía, las cifras de hemoglobina previas a la intervención quirúrgica) y establecer parámetros que permitan conocer mejor la situación de los depósitos de hierro adecuados para obtener mejores resultados y que pueden variar según la población considerada.
3. Es necesario realizar estudios con otros productos farmacológicos alternativos como por ejemplo el ácido tranexámico o el ácido aminocaproíco y otras tecnologías que permitan disminuir las transfusiones de sangre alogénica en los pacientes candidatos a cirugía ortopédica.

Anexos

Anexos 1 Búsqueda Bibliográfica

EMBASE

- #1. 'recombinant erythropoietin'/exp/
- #2. erythropoietin:ti,
- #3. (epo:ti,ab OR 'epoetin alfa':ti,ab) AND [2003-2006]/py #4. #1 OR #2 OR #3
- #5. 'orthopedic surgery'/exp/mj
- #6. 'arthroplasty'/exp
- #7. 'orthopedics'/mj OR 'traumatology'/exp
- #8. arthroplasty:ti OR replacement:ti
- #9. (orthopedic:ti AND (procedure*:ti OR surgery:ti))
- #10. (((orthopedic:ab AND (procedure*:ab OR surgery:ab))OR (arthroplasty:ab OR replacement:ab)) AND (hip:ab OR knee:ab OR joint:ab))
- #11. #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
- #12. #4 AND #11
- #13. 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'
- #14. 'clinical trial'/exp/mj
- #15. (phase:ti AND study*:ti) OR trial:ti OR random*:ti
- #16. 'double *2 blind'
- #17. #13 OR #14 OR #15 OR #16
- #18. #12 AND #17
- #19. 'meta analysis'/exp
- #20. met*anal*:ti
- #21. 'meta *1 analysis':ti
- #22. 'systematic review'/exp
- #23. systematic:ti AND (review*:ti OR overview*:ti)
- #24. (review*:ti OR overview*:ti) AND ('systematic review':ab OR 'meta *1 analysis':ab OR 'search':ab OR 'electronic databases':ab OR

'cochrane':ab OR 'medline':ab OR
handsearch':ab)
#25. #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24
#26. #12 AND #25
#27. #18 OR #26

MEDLINE

#1 exp *Erythropoietin, Recombinant/ad, ae, bl,
st, ct, tu, ec, to [Administration & Dosage,
Adverse Effects, Blood, Standards,
Contraindications, Therapeutic Use, Economics,
Toxicity]
#2 Erythropoietin.ti,ab.
#3 (EPO or epoetin alfa).ti,ab.
#4 1 or 2 or 3
#5 *orthopedic procedures/ or exp *arthroplasty/
#6 *orthopedics/ or *traumatology/ (7034)
#7 (orthopedic and (procedure\$ or surgery)).mp.
[mp=ti, ot, ab, nm, hw]
#8 (arthroplasty or replacement).mp. [mp=ti, ot,
ab, nm, hw]
#9 (((orthopedic and (procedure\$ or surgery)) or
(arthroplasty or replacement)) and (hip or
knee or joint)).mp.[mp=ti, ot, ab, nm, hw]
#10 5 or 6 or 9
#11 4 and 10
#12 randomized-controlled-trial.pt.
#13 Random Allocation/
#14 "Randomized-Controlled-Trials"/
#15 controlled clinical trial.pt.
#16 Double-Blind Method/
#17 Single-Blind Method/
#18 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
#19 clinical-trial.pt.
#20 exp Clinical Trials/
#21 (clin\$ adj trial\$).ti,ab.
#22 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or trip\$) adj
(blind\$ or mask\$)).ti,ab.
#23 Placebos/
#24 placebo\$.ti,ab.
#25 random\$.ti,ab.

#26 exp Research Design/
 #27 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
 #28 comparative-study.ti,ab.
 #29 exp Evaluation Studies/
 #30 Follow-Up Studies/
 #31 Prospective Studies/
 #32 (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab.
 #33 28 or 29 or 30 or 31 or 32
 #34 18 or 27 or 33
 #35 limit 34 to humans [Limit not valid in: Ovid
 MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed
 Citations; records were retained]
 #36 11 and 35
 #37 META-ANALYSIS.mp.
 #38 (meta-anal\$ or metaanal\$ or meta anal\$).ti,ab.
 #39 META-ANALYSIS.pt.
 #40 "Review Literature"/
 #41 TECHNICAL-REPORT.pt.
 #42 REVIEW.pt.
 #43 (systematic adj1 (review\$ or overview)).ti.
 #44 (review adj3 literature).ti.
 #45 (report and (case\$ or patient\$)).ti.
 #46 44 not 45
 #47 letter.pt. 580006
 #48 CASE-REPORTS.pt.
 #49 Historical Article.pt.
 #50 47 or 48 or 49
 #51 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 46
 #52 51 not 50
 #53 limit 52 to humans [Limit not valid in: Ovid
 MEDLINE(R)In-Process & Other Non-Indexed
 Citations; records were retained]
 #54 11 and 53
 #55 36 or 54

Anexos 2

Guía CASPe.

11 Preguntas para entender un ensayo clínico

A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?	
Preguntas "de eliminación"	
1. - ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de: - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados	SI NO SE NO
2. - ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	SI NO SE NO
3. - ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? ¿El seguimiento fue completo? ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	SI NO SE NO
Preguntas de detalle	
4. - ¿Mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.	SI NO SE NO
5. - ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.	SI NO SE NO
6. - ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SI NO SE NO
B: ¿Cuáles son los resultados?	
7. - ¿Cuán grande fue el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron? ¿Qué estimadores se usaron?	

8.- ¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	
C: ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	
9.- ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local? ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?	SI NO SE NO
10.- ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?	SI NO SE NO
11.- ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?	SI NO

Escala de Jadad

VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS
1. ¿Se describía como estudio aleatorizado? Si, se describe y es adecuado (1+1) Solamente se afirma (1) No o se describe y es inadecuado (0)
2. ¿Se describió el estudio como doble ciego? Si, se describe y es adecuado (1+1) Solamente se afirma (1) No o se describe y es inadecuado (0)
3. ¿Hay una descripción de los abandonos y exclusiones? Si (1) No (0)
Rango de puntuación: 0-5. Mala calidad: 0-2 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> 1996;17(1):1-12.

Referencias

1. Toy PTCY, Kaplan EB, McVay PA, Lee SJ, Strauss RG, Stueling LC. Blood loss and replacement in total hip arthroplasty: a multicenter estudy. The Preoperative Autologous Blood Donation Study Group. *Transfusion*. 1992.32: 63-67.
2. Goodnough LT, Vizmeg K, Marcus RE. Blood lost and transfused in patients undergoing orthopedic operation. *Surg Gynecol Obste*. 1991.176:235-38.
3. Goodnough LT, Vizmeg K, Sobecks R, Schwarz A, Soegiarso W. Prevalence and classification of anemia in elective orthopedic surgery patients: implications for blood conservation programs. *Vox Sang*. 1992. 63:90-95.
4. Goodnough Lt, Bravo JR, Hsueh Y , Keating LJ, Brittenham GM. Red blood cell volume in autologous and homologous blood units: implications for risk/benefit assessment for autologous blood crossover and directed blood transfusion. *Transfusion*. 1989.129:821-22.
5. Geier K. Perioperative blood managemet. *Orthopedic Nursing*. 1998. 17:6-36.
6. Rosenblatt MA. Strategies for minimizing the use of allogeneic blood during orthopedic surgery. 2002. 69:83-87.
7. Lemos MK, Healy WL. Current Concepts Review. Blood transfusion in orthopaedic operations. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78:1260-71.
8. Wells P. Safety and efficacy of methods fro reducing perioperative allogeneic transfusion: a critical review of the literature. *Am J Therap*. 2002.9:377-88.
9. Johnson OC, Chebli C, Aboulafia AJ. Epoetin alfa. *J Am Acad Orthop Surg*. 2003.11:77-80.
10. Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogenic blood transfusion and immunomodulation in the critically. *Chest*. 2005.127:295-307.
11. Crosby E. Perioperative use of erythropoietin. *Am J Therap*. 2002.9:371-76.
12. Ng T, Marx T, Littlewod, Macdougall I. Recombinat erythropoietin in clinical practice. *Postgrad Med J*.2003.79:367-76.
13. Rosencher N, Poisson D, Albi A, Aperce M, Barre J, Samama CM. Two injections of erythropoietin correct moderate anemia in most patients awaiting orthopedic surgery. *Canadian J Anaesth*. 2005. 52:160-165.

14. 14. Coyle D, Lee K, Laupacis A, Fergusson D. Economic analysis of erythropoietin use in surgery. Ottawa.1998. Canadian Coordinating Office for Health Technology . 74.
15. 15. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. *Transf Med.* 1998.8:309-317.
16. 16. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. [consulta 14/12/2005].URL:<http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11economica.pdf>.
17. 17. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials.* 1996. 17:1-12.
18. 18. Johnson OC, Chebli C, Aboulaflia AJ. Advances in therapeutics and diagnostics. Epoetin alfa. *J Am Acad Ortho Surg.* 2003.11:77-80.
19. 19. Mercuriali F, Inghilleri G, Biffi E, Colotti MT, Vinci A, Oriani G. Epoetin alfa in low hematocrit patients to facilitate autologous blood donation in total hip replacement: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Acta Haematol.* 1998. 100:69-76.
20. 20. Vargas-Pabon M, Diaz-Trapiella A, Hurtado MJ, Diaz VN, Cerra Sabio JL. Erythropoietin as adjuvant to pre-operative autologous blood donation in total hip arthroplasty: new algorithm for use.
21. 21. Sculco TP, Baldini A, Keating EM. Blood management in total joint arthroplasty. *Instr Course Lect.* 2005. 54:51-66
22. 22. Sans T, Bofil C, Joven J, Cliville X, Simo JM, Llobet X et al. Effectiveness of very low doses of subcutaneous recombinant human erythropoietin in facilitating autologous blood donation before orthopedic surgery. *Transfusion.* 1996. 36:822-826.
23. 23. Rauh MA, Bayers-Thering M, LaButti RS, Krackow KA. Preoperative administration of epoetin alfa to total joint arthroplasty patients. *Orthopedics* 2002. 25:317-320.
24. 24. Tamir L, Fradin Z, Fridlander M, Ashkenazi U, Zeidman A, Cohen AM et al. Recombinant human erythropoietin reduces allogeneic blood transfusion requirements in patients undergoing major orthopedic surgery. *Haematologia* 2000. 30:193-201.
25. 25. Coyle D, Lee KM, Fergusson DA, Laupacis A. Economic analysis of erythropoietin use in orthopaedic surgery . *Transf Med.* 1999.9:21-30.
26. 26. Weber EW, Slappendel R, Hemon Y, Mahler S, Dalen T, Rouwet E et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). *Europ J Anaesth.* 2005.22:249-257.

27. 27. Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, Johnston DW, Smith FC, Whitsitt P et al. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000. 133:845-854.
28. 28. Bisbe E, Saez M, Nomen N, Castillo J, Santiveri X, Mestre C et al. Erythropoietin alone or as an adjuvant for the autologous blood donation program in major orthopedic surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2003. 50:395-400.
29. 29. Couvret C, Laffon M, Baud A, Payen V, Burdin P, Fuscuardi J. A restrictive use of both autologous donation and recombinant human erythropoietin is an efficient policy for primary total hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 2004. 99:262-271.
30. 30. Schmidt AH, Templeman DC, Kyle RF. Blood conservation in hip trauma. *Clin Orthop Relat Res.* 1998.357:68-73.
31. 31. Lee GC, Pagnano MW, Jacofsky DJ, Hanssen AD. Use of erythropoietin in two-stage reimplantation total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2003.414:49-54.
32. 32. Cazenave JP, Irrmann C, Waller C, Sondag D, Baudoux E, Genetet B et al. Epoetin alfa facilitates presurgical autologous blood donation in non-anaemic patients scheduled for orthopaedic or cardiovascular surgery. *Europ J of Anaesth.* 1997.14:432-442.
33. 33. Aksoy MC, Tokgozoglul AM. Erythropoietin for autologous blood donation in total hip arthroplasty patients. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2001.121:162-165.
34. 34. Avall A, Hyllner M, Bengtson JP, Carlsson L, Bengtsson A. Recombinant human erythropoietin in preoperative autologous blood donation did not influence the haemoglobin recovery after surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003. 47:687-692.
35. 35. Bezwada HP, Nazarian DG, Henry DH, Booth RE, Jr. Preoperative use of recombinant human erythropoietin before total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2003. 85:1795-1800.
36. 36. Gombotz H, Gries M, Sipurzynski S, Fruhwald S, Rehak P. Preoperative treatment with recombinant human erythropoietin or predeposit of autologous blood in women undergoing primary hip replacement. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000.44:737-742.
37. 37. Hardwick ME, Morris BM, Colwell J. Two-dose epoetin alfa reduces blood transfusions compared with autologous donation. *Clin Orthopaedics Related Research.* 2004. 423:240-244.
38. 38. Wurnig C, Schatz K, Noske H, Hemon Y, Dahlberg G, Josefsson G et al. Subcutaneous low-dose epoetin beta for the avoidance of transfusion in

- patients scheduled for elective surgery not eligible for autologous blood donation. *Europ Surg Res*. 2001. 33:303-310.
39. 39. Craig J, Brown H, Eastgate J, Macpherson K, Wilson S. The use of epoetin alfa before orthopaedic surgery in patients with mild anaemia. Scotland. 2006. Health Technology Assessment.
 40. 40. García Altés A, Puig Junoy J. Revisión de la evidencia científica sobre la eficacia del uso de eritropoyetina. *Med Clin*. 2006.127:415-20.
 41. 41. Canadian Orthopedic Perioperative Study Group (1993). Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement. *Lancet* 341:1227-1232.
 42. 42. Laupacis A, Feagan B, Wong C. Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement. COPEs Study Group. *Lancet*. 1993. 342-78.
 43. 43. Spence RK: Anemia in the patient undergoing surgery and the transfusion decision: A review. 1998. 357:19-29.
 44. 44. Carson JL. Morbidity risk assessment in the surgically anemic patient. *Am J Surg*. 1995. 170:32s-36s