

Armando Sánchez Andrés

Uso del ácido tranexámico  
intraarticular en la artroplastia total  
de rodilla: prevención del  
sangrado, complicaciones  
vasculares trombóticas e  
infecciones asociadas

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es  
Cassinello Ogea, Concepción  
Lucía Cuesta, José Félix  
Martínez Delgado, Fernando

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



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**USO DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO  
INTRAARTICULAR EN LA  
ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA:  
PREVENCIÓN DEL SANGRADO,  
COMPLICACIONES VASCULARES  
TROMBÓTICAS E INFECCIONES  
ASOCIADAS**

Autor

Armando Sánchez Andrés

Director/es

Cassinello Ogea, Concepción  
Lucía Cuesta, José Félix  
Martinez Delgado, Fernando

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2017







**Tesis Doctoral**

**“USO DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO  
INTRAARTICULAR EN LA ARTROPLASTIA  
TOTAL DE RODILLA: PREVENCIÓN DEL  
SANGRADO, COMPLICACIONES  
VASCULARES TROMBÓTICAS E  
INFECCIONES ASOCIADAS”**



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA  
FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología**

**ARMANDO SÁNCHEZ ANDRÉS**

*Zaragoza, 2017*



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología**



**Tesis Doctoral**

**“USO DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO INTRAARTICULAR EN  
LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA: PREVENCIÓN  
DEL SANGRADO, COMPLICACIONES VASCULARES  
TROMBÓTICAS E INFECCIONES ASOCIADAS”**

**AUTOR:**

**D. Armando Sánchez Andrés**

Médico Especialista en Anestesiología y Reanimación

**DIRECTORES:**

**Dr. D. José Félix Lucía Cuesta**

Médico Especialista en Hematología

**Dra. Dña. María Concepción Cassinello Ogea**

Médico Especialista en Anestesiología y Reanimación

**Dr. D. Fernando Martínez Delgado**

Médico Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología

*Zaragoza, 2017*





**Universidad**  
Zaragoza

**Dr. D. JOSÉ FÉLIX LUCÍA CUESTA**, Médico Especialista en Hematología y Profesor Asociado del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza,

**Dra. D<sup>a</sup>. MARÍA CONCEPCIÓN CASSINELLO OGEA**, Médico Especialista en Anestesiología y Reanimación, Facultativo Especialista de Área de la Sección de Anestesiología CRTQ del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor del Hospital Universitario Miguel Servet,

Y

**Dr. D. FERNANDO MARTÍNEZ DELGADO**, Médico Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología, Jefe de Sección de la Unidad de Rodilla del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet, y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza,

**CERTIFICAN:**

Que la Tesis Doctoral titulada “**Uso del ácido tranexámico intraarticular en la artroplastia total de rodilla: prevención del sangrado, complicaciones vasculares trombóticas e infecciones asociadas**” ha sido realizada bajo su dirección y tutela por **D. ARMANDO SÁNCHEZ ANDRÉS** en el Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Los directores consideran que dicha Tesis Doctoral, reúne a su juicio las condiciones óptimas para optar al grado de Doctor.

Zaragoza, enero de 2017

Fdo.: Dr. José Félix Lucía Cuesta

Dra. María Concepción Cassinello Ogea

Dr. Fernando Martínez Delgado



*A mi familia, especialmente a mi esposa Esther, a nuestra hija Inés y al bebé  
que está por llegar.*



## *Agradecimientos*



Gracias a todos los pacientes que confían en la Unidad de Rodilla del Hospital Miguel Servet para tratarse de sus afecciones, sin ellos no podría haberse realizado esta Tesis Doctoral.

A la Dra. Concepción Cassinello Ogea. Por tu apoyo, tutela, guía y dedicación, tanto en la realización de este estudio como en la práctica clínica diaria. Eres un ejemplo de entrega y dedicación en nuestra especialidad.

Al Dr. Fernando Martínez Delgado. Gracias por poder realizar esta tesis con vuestra Unidad, puntera en rodilla gracias a vuestra valía y a emplear un trabajo multidisciplinar en el manejo de los pacientes.

Al Dr. Félix Lucía Cuesta. Gracias por el honor de ser el último candidato a Doctor al que dirige su tesis y por la ayuda prestada durante estos años con su Departamento.

Al Dr. Diego Júdez Legaristi, por su gran trabajo estadístico desde los comienzos de la tesis, y su dedicación incondicional. Por su compromiso y bondad.

Al Dr. Salvador Laglera Trébol, Jefe del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Gracias, jefe por formar parte del equipo anestésico de su Servicio, por sus enseñanzas desde residente y por facilitar mi desarrollo.

Al Departamento de Archivos e Historias Clínicas, especialmente al Dr. Miguel Moreno Vernis, por su colaboración en la obtención tanto de las historias como de los datos globales.

Al Dr. Juan Pablo Ortega Lahuerta, Jefe de la Sección de Anestesia CRTQ de mi Servicio, y a todos los miembros de su Sección. Gracias por el cariño y la formación en vuestra subespecialidad, tan amplia y útil para el aprendizaje de la Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor y de esta tesis.

A la Dra. Victoria Eugenia Gómez Palacio, Traumatóloga y Cirujana Ortopédica del Hospital Infantil del H.U. Miguel Servet. Muchas gracias por su compañerismo y profesionalidad diaria, y por su ayuda desinteresada durante la redacción de esta tesis. Es un placer ejercer la práctica clínica tan a gusto.

Al Dr. Javier Guinda Charles, Traumatólogo y Cirujano Ortopédico del Hospital MAZ, por su apoyo, enseñanza altruista, ejemplaridad en el trato con el paciente y amistad desde estudiante.

A mis ejemplares y más que compañeros Alberto Huici, María Abad, Alberto Sanjuán, Nacho Cotera, Lucía Gallego, Antonio Lucas, Luisa Lacosta, Jorge Vallés, Ana Colás, Paula Peña, Ruth Espinosa, Cristina Carluccio, Ana Casado, Cristina Martínez, etc. Por todos los momentos compartidos y enseñanzas desde residente hasta la actualidad.

A mis actuales compañeros de Sección (L. Portero, J. Oro, L.A. Gil, P. Oliva, J. Ruiz, J. Chueca y L.M. Guerrero) y a todo el equipo médico-quirúrgico y de enfermería, por vuestras enseñanzas y compañerismo diario.

A todos los miembros y compañeros del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor del H.U. Miguel Servet que habéis sido y sois importantes en mi formación y día a día. Especialmente a mis tutores de residentes, Dres. J.M. Abengoechea y S. Rasal, y a los adjuntos veteranos con los que coincidí y ya no están en el Servicio (Dres. Rodríguez Zazo, Molinero, Núñez, Viú, Fraguas, Lapresta, etc.), que tanto enseñasteis y a los que tanto os debemos.

A mi familia, gracias por ser un ejemplo en la vida. A mis padres Manuel y María Jesús, los mejores que se pueden tener, por vuestro amor, sacrificio, paciencia, educación y ánimos. A mis hermanos Manolo y Chus, por estar siempre a mi lado desde que nací, por vuestro apoyo y estímulo. A mis cuñados Jorge y Pilar, sois muy importantes para nosotros. A mis sobrinos, Pablo, Nicolás y María, es un privilegio veros crecer y compartir vuestra alegría. A los Lapuente Brun, por vuestro interés, ayuda y cariño diario.

Por último, GRACIAS a mi esposa, la Dra. Esther Lapuente Brun, y a nuestra hija Inés: sois lo más importante de mi vida. Inés, desde que llegaste al mundo me has dado una nueva vida en la que cada momento contigo es especial y fantástico. Espero que juegues y disfrutes mucho junto a tu nuevo hermanito, al que esperamos con tantas ganas. Esther, gracias por el amor, paciencia, apoyo y comprensión incondicional que has demostrado durante tantísimos años juntos. Construir nuestra familia y proyecto vital en el día a día, a tu lado, es un lujo. Sin ti ningún paso que doy es posible. Perdonad por quitaros parte de vuestro tiempo. Gracias por existir. Os quiero.

*A todos, de corazón, ¡GRACIAS!*

*Armando*

*“Allí donde el arte de la medicina es cultivado, también se ama a la humanidad”. (Hipócrates)*



***Resumen/Abstract***



## ***RESUMEN***

### **USO DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO INTRAARTICULAR EN LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA: PREVENCIÓN DEL SANGRADO, COMPLICACIONES VASCULARES TROMBÓTICAS E INFECCIONES ASOCIADAS.**

**Introducción y objetivos del estudio:** Los pacientes intervenidos de una artroplastia total de rodilla (ATR) están sometidos a un riesgo significativo de pérdida sanguínea perioperatoria. Recientemente se ha recomendado el uso de ácido tranexámico (ATX) intravenoso para disminuir la pérdida sanguínea asociada, y su uso no parece incrementar los eventos adversos como la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en pacientes de bajo riesgo de complicaciones trombóticas. Sin embargo, los pacientes de alto riesgo han sido frecuentemente excluidos de los ensayos clínicos con ATX intravenoso publicados hasta la fecha. El ATX intraarticular (ATXia) está también recomendado en pacientes de bajo riesgo trombótico, pero no se dispone de una fuerte evidencia de su seguridad en pacientes con riesgo trombótico, con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares o de complicaciones regionales asociadas a la ATR (infección del sitio quirúrgico-ISQ-, aflojamiento aséptico-AA-, o fractura periprotésica-FP-). La ISQ (incluida la infección periprotésica o intraarticular), el AA y la FP son las causas principales de fallo grave de la ATR, y se asocian con importante morbilidad postoperatoria. Nuestras hipótesis son que el ATXia es un tratamiento profiláctico útil para la reducción del sangrado asociado a la ATR, y que su aplicación no aumenta el riesgo de complicaciones vasculares trombóticas ni regionales, incluidos los pacientes de alto riesgo de estas complicaciones.

**Material y Métodos:** Tras realizar un estudio piloto para calcular el tamaño muestral basándonos en la prevención de la hemorragia y el ahorro de sangre, realizamos un estudio observacional retrospectivo de tipo cohorte histórica para estudiar el efecto de 2 programas de ahorro de sangre. El grupo A no estuvo expuesto al ATXia (protocolo del año 2009). El grupo B estuvo expuesto a 3 gramos de ATXia (protocolo del año 2012). La única diferencia entre ambos protocolos fue la exposición al ATXia. Los grupos fueron intervenidos por el mismo equipo quirúrgico, con larga experiencia en ATR y con el mismo modelo de prótesis. Se analizó la hemorragia perioperatoria (complicaciones de pérdida de hemoglobina > 4 g/dl, volumen drenado  $\geq$  1000 ml, tasa de pacientes transfundidos con concentrados de hemáties -CH-, CH transfundidos por paciente intervenido e hipotensión arterial clínica postoperatoria), la ETE y la trombosis arterial (accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica...) hasta el primer año postoperatorio, y las complicaciones regionales hasta el tercer año postoperatorio. El análisis multivariante se realizó según los resultados estadísticamente significativos obtenidos en el estudio bivariante de las variables propuestas.

**Resultados y Discusión:** Se estudió un total de 200 pacientes, 100 en cada grupo y obtenidos aleatoriamente. El estado físico ASA III y IV fue más frecuente en el grupo B. (49% Vs 64%; RR 1,306; IC<sub>95%</sub> de 1,019-1,674; p=0,033), por lo que este grupo tenía más riesgo basal preoperatorio de complicaciones generales, y supuso un análisis real de la práctica clínica diaria, sin exclusión de los pacientes de alto riesgo preoperatorio general como muestran los meta-análisis disponibles actualmente. El riesgo HAS-BLED fue similar en ambos grupos y en sus diferentes niveles (riesgo intermedio: 3 en el grupo A Vs 6 en el B; riesgo alto: 25% en el grupo A Vs 22% en el B; p=0,753). El riesgo preoperatorio de trombosis arterial también fue similar (riesgo intermedio: 17% en el grupo A Vs 14% en el

B;  $p=0,924$ ). Tampoco se observaron diferencias en el CHADS<sub>2</sub> ( $p=0,388$ ), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ( $p=0,302$ ) o la escala Caprini ( $p=0,253$ ), incluidos los niveles de alto riesgo de estas variables. La puntuación en el NNIS fue mayor en el grupo B (RR=1,306; IC<sub>95%</sub> =1,019-1,674;  $p=0,033$ ), por lo que este grupo estaba en un mayor riesgo basal de complicaciones infecciosas, basado en su peor estado físico ASA. La pérdida de hemoglobina > 4 g/dl fue más frecuente en el grupo A (RR=4,077; IC<sub>95%</sub>=2,377-6,993;  $p<0,001$ ), así como el volumen drenado  $\geq 1000$  ml (RR=5,413; IC<sub>95%</sub>=2,404-11,001;  $p<0,001$ ), la tasa de pacientes transfundidos con CH (14% en el grupo A Vs 3% en el grupo B; RR=4,677; IC<sub>95%</sub>=1,384-15,740;  $p<0,001$ ), los CH transfundidos por paciente intervenido (0,28 CH/paciente en el grupo A Vs 0,06 CH/paciente en el grupo B; RR=4,677; IC<sub>95%</sub>=1,384-15,740;  $p<0,001$ ) y los eventos clínicos de hipotensión arterial postoperatoria (RR=5,250; IC<sub>95%</sub>=1,869-14,745;  $p<0,001$ ). Los parámetros clínicos que determinaron la indicación de la transfusión de CH fueron los mismos en el grupo A que en el grupo B. Los eventos adversos trombóticos fueron similares en ambos grupos, tanto en la ETEV (0% en el grupo A Vs 1% en el B;  $p=0,316$ ) como en la trombosis arterial (2% en el grupo A Vs 1% en el B;  $p=0,561$ ). Las complicaciones regionales también fueron similares en ambos grupos: infecciones intraarticulares (2% en el grupo A Vs 0% en el B;  $p=0,155$ ); ISQ totales (5% en el grupo A Vs 4% en el B;  $p=0,733$ ), AA (1% en el grupo A Vs 3% en el B;  $p=0,312$ ), FP (2% en el grupo A Vs 0% en el B;  $p=0,733$ ), o global de eventos regionales  $\geq 1$  (9% en el grupo A Vs 7% en el B;  $p=0,602$ ). Se propuso un análisis multivariante para los eventos hemorrágicos, trombóticos, combinación de cardiovasculares y hemorrágicos, regionales infecciosos y el global de complicaciones regionales. Finalmente, el análisis multivariante sólo se realizó con los eventos hemorrágicos y cardiovasculares, ya que los resultados significativos en la distribución de los riesgos relativos sólo se observaron en ellos. Del análisis multivariante se obtuvo que no aplicar ATXia, un HAS-BLED < 2 y un volumen drenado  $\geq 1000$  ml fueron factores de riesgo para obtener pérdidas de hemoglobina > 4 g/dl. También de ese análisis se encontró que no aplicar ATXia, el uso de antiagregantes plaquetarios y la terapia anticoagulante fueron factores de riesgo para sufrir alguna complicación hemorrágica. Para la combinación de eventos cardiovasculares y hemorrágicos sólo se encontró como factor de riesgo el no haber recibido ATXia.

**Conclusiones:** El ATXia reduce la hemorragia y la transfusión asociada a la ATR, y no parece aumentar el riesgo de complicaciones vasculares trombóticas ni de complicaciones regionales. Se necesitan más estudios sobre las complicaciones regionales asociadas al ATXia para confirmar estos resultados.

# **ABSTRACT**

## **INTRA-ARTICULAR TRANEXAMIC ACID USE IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY: HAEMORRHAGE PREVENTION, THROMBOTIC VASCULAR COMPLICATIONS AND ASSOCIATED INFECTIONS.**

**Background and Objectives:** Patients undergoing total knee arthroplasty (TKA) are at risk of significant perioperative blood loss. Recently, intravenous tranexamic acid (TXA) has been recommended to decrease associated blood loss, and it has not been shown to increase adverse events such as venous thromboembolic disease (VTE) in low thrombotic risk patients. But high risk patients are usually excluded in current published clinical trials. Intra-articular TXA (IA-TXA) is also recommended for low thrombotic risk patients, but neither is not enough evidence concerning safety issues in patients with thrombotic risk, high risk cardiovascular complications or other associated regional complications (surgical site infections-SSI-, aseptic mobilization-AM-, or periprosthetic fracture-PF-). SSI (including prosthetic joint infection), AM and PF are the main causes of severe TKA failure, and it is associated with significant postoperative morbidity. Our hypothesis is that IA-TXA is a useful preventive treatment to reduce hemorrhage associated with TKA without increasing the risk of thrombotic or regional complications, including patients at high risk for complications.

**Materials and Methods:** After a preliminary study designed to obtain our sample size based at haemorrhage prevention and blood management, we performed an observational retrospective cohort study to evaluate the effect of 2 different preventive blood management protocols. Group A was not exposed to IA-TXA, using the previous protocol (2009 protocol). Group B was exposed to 3 g of IA-TXA (2012 protocol). IA-TXA was the only difference between both groups. Patients were operated by the same team with large TKA experience and with the same prosthetic model. Perioperative hemorrhage (hemoglobin loss > 4 g/dl, volume drained  $\geq$  1000 ml, transfusion rates of packed red blood cells -PRBCs-, PRBCs transfused per operated patient, and postoperative clinical arterial hypotensive events), VTE and arterial thrombosis (stroke, ischaemic cardiopathy, etc.), was analyzed during 1<sup>st</sup> postoperative year. Regional complications up to the 3<sup>rd</sup> postoperative year were analyzed. Multivariate analysis was performed using statistically significant results obtained in the bivariate analysis.

**Results and Discussion:** A total of 200 patients were analyzed, 100 randomized patients per group. Group B had more ASA III and IV patients (49% Vs 64%; RR 1,306; IC<sub>95%</sub> de 1,019-1,674; p=0,033), therefore this group had more basal preoperative risk of general complications, and represents a real analysis of daily clinical practice which doesn't excluded patients with high preoperative risk of general complications according to updated meta-analysis. HAS-BLED risk was similar in both groups at the different levels (intermediate risk: 3% at group A Vs 6% at group B; high risk: 25% at group A Vs 22% at group B; p=0,753). Preoperative arterial thrombosis risk also was similar (intermediate risk: 17% at group A Vs 14% at group B; p=0,924). No differences between groups were observed using the CHADS<sub>2</sub> (p=0,388), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (p=0,302) or Caprini scale (p=0,253), including high risk variables. NNIS punctuation was higher in group B (RR=1,306; IC<sub>95%</sub> =1,019-1,674; p=0,033), so this group had a higher basal risk of infectious complications due to their worse ASA status. Hemoglobin loss > 4 g/dl was more frequent at group A (RR=4,077; IC<sub>95%</sub>=2,377-6,993; p<0,001), as well as drained volume  $\geq$  1000 ml (RR=5,413; IC<sub>95%</sub>=2,404-11,001; p<0,001), transfusional rates of PRBCs (14% at group A

Vs 3% at group B ; RR=4,677; IC<sub>95%</sub>=1,384-15,740; p<0,001), PRBCs transfused per operated patient (0,28 CH/patient at group A Vs 0,06 CH/patient at group B; RR=4,677; IC<sub>95%</sub>=1,384-15,740; p<0,001) and postoperative clinical arterial hypotensive events (RR=5,250; IC<sub>95%</sub>=1,869-14,745; p<0,001). Clinical transfusional triggers were the same between group A and group B. Thrombotic events rates were similar between groups, VTD (0% at group A Vs 1% at group B; p=0,316) and also arterial thrombosis (2% at group A Vs 1% at group B; p=0,561). Regional complications were similar in both groups: intra-articular infections (2% at group A Vs 0% at group B; p=0,155); total SSI (5% at group A Vs 4% at group B; p=0,733), AM (1% at group A Vs 3% at group B; p=0,312), PF (2% at group A Vs 0% at group B; p=0,733), and global regional events (9% at group A Vs 7% at group B; p=0,602). Multivariant analysis was proposed to evaluate haemorrhagic, thrombotic, cardiovascular and haemorrhagic, regional infections and global regional events. Eventually, multivariant analysis was performed using their data for haemorrhagic and cardiovascular events since statistically significant results for relative risk were only observed in these variables. In the multivariant analysis we found that not applying IA-TXA, a HAS-BLED score of < 2, and/or a drained volume of  $\geq 1000$  ml were risk factors for a hemoglobin loss of > 4 g/dl. In this analysis we also found that not applying IA-TXA, while using antiagregant therapy and/or anticoagulant treatment were risk factors to suffer a haemorrhagic event. Not applying IA-TXA was the only risk factor found in mixed cardiovascular and haemorrhagic events.

**Conclusions:** IA-TXA reduces hemorrhages and transfusions associated with TKA, and it does not seem to increase the risk of associated vascular thrombotic events, neither regional complications, nor in high risk patients. More studies about regional associated complications using IA-TXA are needed to confirm these results.

## *Abreviaturas*



## ***ABREVIATURAS***

<b>AABB</b>	<i>American Association of Blood Banks</i>
<b>AAP</b>	Antiagregante plaquetario
<b>AAS</b>	Ácido acetilsalicílico
<b>ACO</b>	Anticoagulante oral
<b>ACOD</b>	Anticoagulantes orales de acción directa
<b>ACCP</b>	<i>American College of Chest Physicians</i>
<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular
<b>ACVA</b>	Accidente cerebrovascular arterial
<b>AINEs</b>	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>AL</b>	Anestésico local
<b>AP</b>	Proyección radiológica antero-posterior
<b>AR</b>	Artritis reumatoide
<b>ASA</b>	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
<b>AT</b>	Antitrombina
<b>ATC</b>	Artroplastia total de cadera
<b>ATR</b>	Artroplastia total de rodilla
<b>ATSA</b>	Alternativas a la transfusión de sangre alogénica
<b>ATX</b>	Ácido tranexámico
<b>ATXia</b>	Ácido tranexámico intraarticular
<b>ATXiv</b>	Ácido tranexámico intravenoso
<b>AUC</b>	<i>Area under curve</i>
<b>AVAD</b>	Años de vida ajustados por discapacidad
<b>BAV</b>	Bloqueo auriculoventricular
<b>BOA</b>	Boletín Oficial de Aragón
<b>BSA</b>	Bloqueo subaracnoideo, anestesia subaracnoidea
<b>CH</b>	Concentrado de hematíes
<b>CHADS<sub>2</sub></b>	Escala de riesgo anual de ictus por FA no estructural
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>	Escala de riesgo anual de ictus por FA no estructural u otro tromboembolismo
<b>CI</b>	Cardiopatía isquémica
<b>CID</b>	Coagulación intravascular diseminada
<b>cm</b>	Centímetro
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de carbono
<b>COT</b>	Cirugía ortopédica y traumatología
<b>CPAP</b>	Presión positiva continua en la vía aérea
<b>Cr</b>	Creatinina
<b>DALYs</b>	<i>Disability-adjusted life years</i>
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>DES</b>	Diferencias estadísticamente significativas
<b>dl</b>	Decilitro

<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DPSA</b>	Donación preoperatoria de sangre autóloga
<b>DS</b>	Documento Sevilla
<b>ε-ACA</b>	Ácido épsilon-aminocaproico
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EE.UU.</b>	Estados Unidos
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>ESC</b>	<i>European Society of Cardiology</i>
<b>ESA</b>	<i>European Society of Anaesthesiology</i>
<b>ETEV</b>	Enfermedad tromboembólica venosa
<b>F-I</b>	Factor I, fibrinógeno
<b>F-Ia</b>	Factor I activado, fibrina
<b>F-II</b>	Factor II, protrombina
<b>F-IIa</b>	Factor II activado, trombina
<b>F-V</b>	Factor V
<b>F-VII</b>	Factor VII
<b>F-VIII</b>	Factor VIII
<b>F-IX</b>	Factor IX
<b>F-X</b>	Factor X
<b>F-Xa</b>	Factor X activado
<b>FA</b>	Fibrilación auricular
<b>FC</b>	Frecuencia cardíaca
<b>Fe</b>	Hierro
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Fracción inspirada de O <sub>2</sub>
<b>FR</b>	Frecuencia respiratoria
<b>FT</b>	Factor tisular
<b>g</b>	Gramo
<b>GRADE</b>	<i>Grading of recommendations assessment, development and evaluation</i>
<b>h</b>	Hora
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Agua
<b>HAN</b>	Hemodilución aguda normovolémica
<b>HAS-BLED</b>	Escala de riesgo de sangrado
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HBPM</b>	Heparina de bajo peso molecular
<b>HEA</b>	Hidroxietil-almidón
<b>HUMS</b>	Hospital Universitario Miguel Servet
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>ICC</b>	Insuficiencia cardíaca crónica/congestiva (ver contexto)
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>INR</b>	International normalized ratio

<b>IPTB</b>	Infección de piel o tejidos blandos
<b>IRC</b>	Insuficiencia renal crónica
<b>iv</b>	Intravenosa
<b>kcal</b>	Kilocaloría
<b>kg</b>	Kilogramo
<b>L</b>	Proyección radiológica lateral
<b>LCA</b>	Ligamento cruzado anterior
<b>LCP</b>	Ligamento cruzado posterior
<b>máx</b>	Máximo
<b>METS</b>	Equivalentes metabólicos
<b>µg</b>	Microgramo
<b>mg</b>	Miligramo
<b>min</b>	Minuto
<b>mín</b>	Mínimo
<b>ml</b>	Mililitro
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercurio
<b>NaCl</b>	Cloruro sódico
<b>NNIS</b>	Escala de infección del <i>National Nosocomial Infections Surveillance</i>
<b>NNT</b>	Número necesario a tratar
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxígeno
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>p</b>	Valor del cálculo estadístico de probabilidad
<b>PAI</b>	Inhibidor del activador del plasminógeno
<b>PAD</b>	Presión arterial diastólica
<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>PCA</b>	Analgesia controlada por el paciente
<b>PFA-100</b>	<i>Platelet function analyzer</i>
<b>PTM</b>	Protocolo de transfusión masiva
<b>PVC</b>	Presión venosa central
<b>rHuEPO</b>	Eritropoyetina recombinante humana
<b>RIC</b>	Rango intercuartílico
<b>RPSA</b>	Recuperación perioperatoria de sangre autóloga
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>ROC</b>	<i>Receiver operating characteristic curve</i>
<b>SAHOS</b>	Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño
<b>SECOT</b>	Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología
<b>SEDAR</b>	Sociedad Española de Anestesiología Reanimación y Terapéutica del Dolor
<b>SEHH</b>	Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

<b>SHTF</b>	Sección de Hemostasia, Medicina Transfusional y Fluidoterapia de la SEDAR
<b>SETH</b>	Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia
<b>SETS</b>	Sociedad Española de Transfusiones Sanguíneas
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturación periférica de oxígeno
<b>TC</b>	Tomografía computarizada
<b>TCH</b>	Transfusión de concentrados de hematíes
<b>TEP</b>	Tromboembolismo pulmonar
<b>TP</b>	Tiempo de protombina
<b>tPA</b>	Activador tisular del plasminógeno
<b>TEG</b>	Tromboelastografía
<b>TH</b>	Tiempo de hemorragia
<b>TTPa</b>	Tiempo de tromboplastina parcial activada
<b>uPA</b>	Activador del plasminógeno tipo urocinasa
<b>UCI</b>	Unidad de cuidados intensivos
<b>UI</b>	Unidades internacionales
<b>URPA</b>	Unidad de recuperación postanestésica
<b>Vs</b>	<i>Versus</i> , frente a
<b>Vit K</b>	Vitamina K
<b>YLDs</b>	Years of life with disability

## *Índice*



# ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>I.1. GONARTROSIS</b> .....	<b>1</b>
I.1.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA .....	1
I.1.2 CLASIFICACIÓN .....	2
I.1.3 FACTORES DE RIESGO .....	2
I.1.4 CLÍNICA .....	3
I.1.5 DIAGNÓSTICO .....	3
I.1.6 TRATAMIENTO .....	5
<b>I.2. ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA</b> .....	<b>5</b>
I.2.1 DEFINICIÓN E INTRODUCCIÓN .....	5
I.2.2 HISTORIA Y TÉCNICAS .....	5
I.2.3 CLASIFICACIÓN .....	6
I.2.4 OBJETIVOS, INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES .....	7
I.2.5 POBLACIÓN RECEPTORA Y PRONÓSTICO .....	8
I.2.6 COMPLICACIONES .....	9
<b>I.3 HEMOSTASIA PERIOPERATORIA</b> .....	<b>10</b>
I.3.1 DEFINICIÓN .....	10
I.3.2 GENERALIDADES .....	10
I.3.3 MODELOS DE LA COAGULACIÓN Y PRUEBAS DE LABORATORIO .....	11
I.3.3.1 Modelo tradicional de la hemostasia: cascada de la coagulación. Pruebas hemostáticas básicas	11
I.3.3.2 Fibrinólisis .....	12
I.3.3.3 Modelo celular de la hemostasia. Tromboelastografía .....	13
I.3.4 HEMOSTASIA QUIRÚRGICA .....	15
<b>I.4 ANESTESIA EN LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA</b> .....	<b>16</b>
I.4.1 GENERALIDADES .....	16
I.4.2 VALORACIÓN PREANESTÉSICA .....	17
I.4.2.1 Valoración de la historia clínica .....	17
I.4.2.2 Evaluación cardiovascular y respiratoria .....	18
I.4.2.3 Exploración física .....	20
I.4.2.4 Modificación de medicamentos de uso crónico .....	20
I.4.2.5 Selección y optimización de exámenes complementarios .....	21
I.4.2.6 Estrategia para la decisión de las técnicas anestésicas y analgésicas .....	21
I.4.2.7 Determinar el destino postquirúrgico .....	21
I.4.2.8 Estrategias de reducción de la ansiedad perioperatoria .....	22
I.4.2.9 Prevenir complicaciones anestésicas y quirúrgicas .....	22

I.4.2.10 Estratificación de riesgos.....	23
I.4.2.11 Programas de ahorro de sangre .....	25
I.4.2.12 Información al paciente .....	25
I.4.2.13 Obtención del consentimiento .....	25
I.4.3 INTRAOPERATORIO .....	26
I.4.3.1 Anestesia locorregional .....	26
I.4.3.2 Anestesia general.....	27
I.4.4 POSTOPERATORIO.....	28
I.4.4.1 Complicaciones postoperatorias específicas en la artroplastia total de rodilla.....	28
I.4.4.2 Cuidados postoperatorios .....	31
I.4.4.3 Analgesia postoperatoria .....	34
<b>I.5 PROGRAMAS DE AHORRO DE SANGRE EN LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA: DOCUMENTO SEVILLA 2013. ....</b>	<b>39</b>
I.5.1 GENERALIDADES Y DEFINICIÓN .....	39
I.5.2 METODOLOGÍA “GRADE” .....	40
I.5.3 TÉCNICAS DE AHORRO DE SANGRE EN LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA .....	42
I.5.3.1 Terapia transfusional restrictiva en pacientes no sangrantes críticos, politraumatizados y/o quirúrgicos.....	42
I.5.3.2 Donación preoperatoria de sangre autóloga .....	43
I.5.3.3 Hemodilución aguda normovolémica.....	43
I.5.3.4 Recuperación perioperatoria de sangre autóloga.....	44
I.5.3.5 Medidas farmacológicas para disminuir el sangrado: antifibrinolíticos .....	44
I.5.3.6 Medidas farmacológicas para aumentar la eritropoyesis.....	45
I.5.3.7 Medidas farmacológicas para incrementar el transporte de oxígeno: cristaloides y coloides .....	47
I.5.4 RECOMENDACIONES DEL DOCUMENTO SEVILLA 2013 PARA LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA .....	50
<b>I.6. ÁCIDO TRANEXÁMICO .....</b>	<b>51</b>
I.6.1 INTRODUCCIÓN E HISTORIA .....	51
I.6.2 FARMACODINÁMICA.....	52
I.6.3 FARMACOCINÉTICA .....	53
I.6.3.1·Absorción.....	53
I.6.3.2·Distribución .....	53
I.6.3.3·Eliminación.....	53
I.6.4 PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS Y CONTRAINDICACIONES .....	54
I.6.5 EVIDENCIA DE LOS ANTIFIBRINOLÍTICOS PERIOPERATORIOS.....	55
<b>II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>59</b>

<b>III. OBJETIVOS .....</b>	<b>63</b>
<b>III.1 OBJETIVO PRINCIPAL .....</b>	<b>63</b>
<b>III.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS .....</b>	<b>63</b>
<b>III.3 OBJETIVOS TERCIARIOS .....</b>	<b>63</b>
<b>IV. HIPÓTESIS.....</b>	<b>67</b>
<b>IV.1 HIPÓTESIS PRINCIPAL.....</b>	<b>67</b>
<b>IV.2 HIPÓTESIS SECUNDARIAS .....</b>	<b>67</b>
<b>IV.3 HIPÓTESIS TERCIARIAS.....</b>	<b>67</b>
<b>V. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>71</b>
<b>V.1. MATERIAL .....</b>	<b>71</b>
V.1.1 POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO .....	71
V.1.2 DURACIÓN DEL ESTUDIO .....	71
V.1.3 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	71
<b>V.2. MÉTODOS.....</b>	<b>72</b>
V.2.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	72
V.2.2 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	72
V.2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN .....	72
V.2.3.1 Criterios de inclusión .....	72
V.2.3.2 Criterios de exclusión .....	73
V.2.4 ÉTICA Y PERMISOS .....	73
V.2.4.1 Ética, confidencialidad y anonimato.....	73
V.2.4.2 Permisos.....	73
V.2.5 OBTENCIÓN DE LA MUESTRA.....	73
V.2.5.1 Estudio piloto.....	74
V.2.5.2 Cálculo del tamaño muestral.....	74
V.2.6 PROTOCOLOS APLICADOS.....	75
V.2.6.1 Protocolo quirúrgico .....	75
V.2.6.2 Protocolo anestésico .....	75
V.2.7 BASE DE DATOS .....	75
V.2.8 VARIABLES ANALIZADAS .....	75
V.2.8.1 Variables sociodemográficas .....	76

V.2.8.2 Variables perioperatorias .....	76
V.2.8.3 Variables de resultados clínicos .....	80
V.2.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	82

## **VI. RESULTADOS.....85**

### **VI.1. ANÁLISIS BIVARIANTE..... 85**

VI.1.1 REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA .....	85
VI.1.2. COMPARACIÓN DE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.....	86
VI.1.3 COMPARACIÓN DE VARIABLES PERIOPERATORIAS .....	86
VI.1.3.1 Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgos.....	86
VI.1.3.2 Distribución preoperatoria de los factores de riesgo cardiovascular general, hemorrágico, trombótico y de complicaciones regionales.....	89
VI.1.3.3 Distribución intraoperatoria y postoperatoria de los factores de riesgo cardiovascular general, hemorrágico, trombótico y de complicaciones regionales.....	94
VI.1.4 COMPARACIÓN DE RESULTADOS CLÍNICOS .....	97
VI.1.4.1 Resultados clínicos relacionados con el sangrado .....	97
VI.1.4.2 Resultados clínicos de eventos trombóticos .....	103
VI.1.4.3 Resultados clínicos de eventos regionales.....	104
VI.1.5 COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE EVENTOS CLÍNICOS AGRUPADOS .....	105
VI.1.5.1 Eventos cardiovasculares postoperatorios estudiados agrupados .....	105
VI.1.5.2 Eventos regionales postoperatorios estudiados agrupados .....	107

### **VI.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE ..... 110**

VI.2.1 EVENTOS HEMORRÁGICOS .....	110
VI.2.1.1 Caída de hemoglobina superior a 4 g/dl .....	110
VI.2.1.2 Total de eventos hemorrágicos .....	112
VI.2.2 EVENTOS TROMBÓTICOS .....	115
VI.2.3 GLOBAL DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y HEMORRÁGICOS .....	115
VI.2.4 EVENTOS REGIONALES.....	117
VI.2.4.1 Infecciones regionales .....	117
VI.2.4.2 Global de eventos regionales.....	117

## **VII. DISCUSIÓN..... 121**

### **VII.1. DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES..... 121**

VII.1.1 REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA .....	121
VII.1.2. COMPARACIÓN DE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS .....	121
VII.1.3 VARIABLES PERIOPERATORIAS .....	122
VII.1.3.1 Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgos .....	122

VII.1.3.2 Distribución preoperatoria de los factores de riesgo cardiovascular general, hemorrágico, trombótico y de complicaciones regionales .....	125
VII.1.3.3 Distribución intraoperatoria y postoperatoria de los factores de riesgo cardiovascular general, hemorrágico, trombótico y de complicaciones regionales .....	131
VII.1.4 COMPARACIÓN DE RESULTADOS CLÍNICOS .....	135
VII.1.4.1 Resultados clínicos relacionados con el sangrado .....	135
VII.1.4.2 Resultados clínicos de eventos trombóticos .....	138
VII.1.4.3 Resultados clínicos de eventos regionales.....	140
VII.1.5 COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE EVENTOS CLÍNICOS AGRUPADOS .....	143
VII.1.5.1 Eventos cardiovasculares y hemorrágicos postoperatorios estudiados agrupados .....	143
VII.1.5.2 Eventos regionales postoperatorios estudiados agrupados .....	146
<b>VII.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS EVENTOS CLÍNICOS.....</b>	<b>148</b>
VII.2.1 EVENTOS HEMORRÁGICOS .....	148
VII.2.2 EVENTOS TROMBÓTICOS .....	154
VII.2.3 EVENTOS CARDIOVASCULARES Y HEMORRÁGICOS GLOBALES .....	156
VII.2.4 EVENTOS REGIONALES .....	157
VII.2.4.1 Infecciones regionales .....	158
VII.2.4.2 Global de eventos regionales .....	159
<b>VII.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>162</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>167</b>
<b>IX. ANEXOS.....</b>	<b>171</b>
ANEXO A. FICHA DE RECOGIDA DE DATOS EN FORMATO PAPEL .....	171
ANEXO B. PERMISO DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET .....	173
ANEXO C. PROTOCOLO QUIRÚRGICO.....	174
ANEXO E. VARIABLES ANALIZADAS: ESCALAS, DEFINICIONES Y ACLARACIONES .....	178
ANEXO F. COMPARATIVA DE ESTUDIOS DISPONIBLES EN LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA .....	190
<b>X. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>193</b>



## ***I.- Introducción***



# I. INTRODUCCIÓN

## I.1. GONARTROSIS

### I.1.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La gonartrosis, del griego *góny* (rodilla)- *árthron* (articulación)- *osis* (estado morbos), es un proceso degenerativo de la articulación de la rodilla que puede cursar con inflamación, por lo que también es llamada osteoartritis de rodilla. Este proceso deriva en incapacidad por el dolor, la deformidad y la impotencia funcional<sup>1</sup>.

La incapacidad funcional es el resultado de la evolución natural de diversas enfermedades inflamatorias de la rodilla. La gonartrosis primaria es la principal y más frecuente causa de esta incapacidad, después se sitúan el resto de enfermedades inflamatorias de esta articulación, siendo la artritis reumatoide la más destacable de ellas en prevalencia. La artrosis, es considerada como la segunda causa de incapacidad permanente después de las enfermedades cardiovasculares. Además es la enfermedad reumática más frecuente<sup>2</sup>.

Así, la osteoartritis de rodilla tiene un importante y creciente impacto en la salud de la población, en los sistemas de salud y en la economía mundial<sup>3-5</sup>. Junto a la artrosis de cadera (coxartrosis), la gonartrosis es una de las principales causas globales de discapacidad, ocupando ambas juntas la decimoprimer posición de las 291 causas globales de discapacidad, siendo mayor para la gonartrosis. La gonartrosis genera en torno al 3,8% de la discapacidad analizada en dichas causas globales, y como la coxartrosis (que genera el 0,84%) tampoco ha sufrido cambios sustanciales en su contribución a la discapacidad en el periodo comprendido entre 1990 hasta 2010. En términos de medidas de impacto social la osteoartritis, al no tener muertes atribuibles directamente, los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD, en inglés DALYs -*Disability Adjusted Life Years*-), son equiparables a los YLDs<sup>4</sup> (del inglés *Years of life Lived with Disability*, o años de vida vividos con discapacidad), aunque probablemente puede contribuir a la mortalidad influyendo en los factores de riesgo cardiovascular. Los YLDs han incrementado de 10,5 millones de días en 1990 (0,42% del total de DALYs), hasta los 17,1 millones de días en 2010 (0,69% del total de DALYs), y además se espera un crecimiento de los requerimientos asistenciales de estos pacientes debido al envejecimiento e incremento de la obesidad en la población mundial<sup>4</sup>.

En España se estima que el 10% de la población presenta procesos degenerativos de la rodilla y se prevé por lo tanto que aumente la demanda de soluciones quirúrgicas<sup>1</sup>.

### I.1.2 CLASIFICACIÓN

El American College of Rheumatology (1986) clasifica la artrosis según su etiología en primaria y en secundaria (**Tabla I.1.1**). La secundaria está causada por distintas enfermedades que derivan en la degeneración del cartílago articular. La primaria, o idiopática, se clasifica según las articulaciones afectadas.

**Tabla I.1.1. Clasificación de la Artrosis (American College of Rheumatology, 1986).**

<b>Primaria</b>	<b>Secundaria</b>
<p><u>-Localizada:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·<u>Manos:</u> rizartrosis del pulgar, artrosis erosiva interfalángica, nódulos de Heberden y Bouchard.</li> <li>·<u>Pies:</u> <i>hallux valgus</i>, <i>hallux rigidus</i>, artrosis talanoclavicular.</li> <li>·<u>Rodilla:</u> gonartrosis de los compartimentos femorotibial y femoropatelar.</li> <li>·<u>Cadera:</u> coxartrosis excéntrica (superior), concéntrica (medial), y difusa.</li> <li>·<u>Raquis:</u> interapofisaria, en el disco vertebral, espondilosis (osteofitosis), ligamentaria (hiperostosis anquilosante vertebral).</li> </ul> <p><u>-Generalizada (3 o más de las siguientes):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·Pequeñas articulaciones periféricas y del raquis.</li> <li>·Grandes articulaciones periféricas y del raquis.</li> <li>·Mixta.</li> </ul>	<p><u>-Postraumática</u></p> <p><u>-Congénita</u></p> <p><u>-Localizada</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·<u>Cadera:</u> luxación, displasias, enfermedad de Perthes, epifisiolisis.</li> <li>·<u>Factores mecánicos y locales:</u> desviaciones en varo o valgo, dismetrías, obesidad.</li> </ul> <p><u>-Generalizada</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·<u>Displasias óseas:</u> poliepifisaria, espondiloepifisaria.</li> <li>·<u>Metaboloopatías:</u> hemocromatosis, o cronosis.</li> <li>·<u>Artropatías por depósito de cristales cálcicos:</u> de pirofosfato o de hidroxipatita.</li> <li>·<u>Otras enfermedades articulares:</u> necrosis avascular, artritis reumatoide, artritis seronegativas, artritis sépticas, gota, enfermedad de Paget.</li> <li>·<u>Otras enfermedades:</u> endocrinas (diabetes, acromegalia, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo), neurológicas (tabes, siringomielia), lepra.</li> </ul>

### I.1.3 FACTORES DE RIESGO

Se han descrito factores de riesgo causales de la gonartrosis primaria<sup>6,7</sup>:

*-Sobrepeso y Obesidad:* Ambos están asociados con la gonartrosis, suponiendo el factor de riesgo más claro. Además, la pérdida de peso supone una mejoría clínica de los síntomas.

*-Edad:* Con el paso del tiempo las lesiones existentes en el cartílago pueden favorecer la artrosis.

*-Sexo:* Como se ha expuesto, existe una mayor prevalencia de gonartrosis en mujeres, que además tienen mayor clínica sintomática que los hombres.

*-Estrógenos:* Aceleran las lesiones artrósicas en estudios animales, pero la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos parece proteger de su desarrollo.

*-Factores genéticos:* En la artrosis generalizada se ha encontrado mayor prevalencia en gemelos monocigotos que en los dicigotos.

*-Microtraumatismos:* Podrían favorecer la aparición a la progresión de la artrosis. Explica la mayor frecuencia de artrosis en los miembros inferiores en futbolistas y

bailarines. Los traumatismos mayores están claramente relacionados con su aparición, pero pasan a formar parte de las causas secundarias.

#### I.1.4 CLÍNICA

La clínica basada en sus signos y síntomas locales, como el resto de artrosis, puede conllevar dolor mecánico (empeora al iniciar la actividad y mejora al reposar), rigidez articular (predomina tras periodos de inactividad), pérdida de la función articular y deformidad<sup>2,8</sup>.

#### I.1.5 DIAGNÓSTICO

Principalmente es clínico apoyado en pruebas complementarias radiológicas<sup>8</sup>.

La radiografía simple es la modalidad más empleada para evaluar la presencia y progresión de las artropatías, siendo también útil para la planificación de la cirugía. La proyección más utilizadas son la antero-posterior y la lateral, aunque la proyección axial de rótula también puede ser útil (**Imagen I.1.1**).



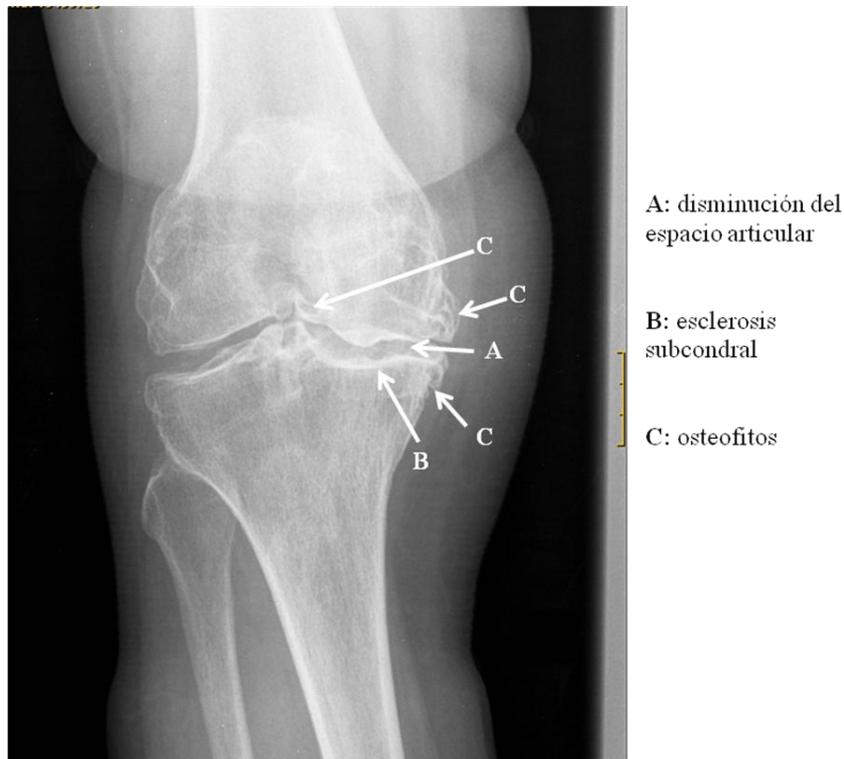
AP: Antero-posterior; L: Lateral

**Imagen I.1.1. Proyecciones clásicas de radiología simple de rodilla izquierda.**

Los signos clásicos radiológicos de artrosis son (**Imagen I.1.2**): disminución del espacio articular, esclerosis subcondral, aparición de geodas (quistes subcondrales) y generación de osteofitos. En la gonartrosis conviene tener en cuenta las siguientes consideraciones de estos signos<sup>9</sup>:

-El compartimento femorotibial interno, también llamado medial, es el más frecuentemente afectado. La afectación aislada del compartimento femoropatelar es inhabitual, su existencia debe hacer pensar en enfermedades subyacentes (como la inestabilidad femoropatelar o la displasia troclear). También es más frecuente asociada al *genu valgo*.

-En comparación con otras localizaciones, la artrosis en las rodillas es menos probable que muestre esclerosis y geodas, pero es más frecuente que presente cuerpos libres intraarticulares.



**Imagen I.1.2. Signos clásicos radiológicos de la artrosis.**

Además la proyección de radiología simple AP de rodilla con carga permite clasificar la artrosis en 5 estadios según *Ahlbäck*, y planificar su tratamiento<sup>10</sup>:

- Grado I*: Adelgazamiento del espacio articular (espacio articular <3mm).
- Grado II*: Pinzamiento del espacio articular.
- Grado III*: Destrucción ósea leve (<5 mm).
- Grado IV*: Destrucción ósea moderada (5-10 mm).
- Grado V*: Destrucción ósea grave (>10 mm) y/o subluxación (desplazamiento lateral de la tibia >5 mm en carga).

Otras pruebas complementarias radiológicas, como la ecografía, la tomografía computarizada (TC), o la resonancia magnética (RM), o de medicina nuclear, como la gammagrafía ósea, o incluso quirúrgicas-intervencionistas (artroscopia y artrografía), pueden tener utilidad en el diagnóstico diferencial con otros cuadros artríticos o para valorar la afectación de las partes blandas. Cada una tiene sus ventajas e inconvenientes, y por tanto será valorada en función de cada paciente y su aplicabilidad<sup>8,9</sup>.

### **I.1.6 TRATAMIENTO**

Inicialmente los pacientes pueden recibir un tratamiento conservador con: analgésicos y antiinflamatorios, condroprotectores, pérdida de peso, cambio en el estilo de vida, rehabilitación o con técnicas intervencionistas para el dolor (infiltraciones, etc.). Pero con la evolución natural de la enfermedad el tratamiento conservador suele ser insuficiente o generar efectos secundarios que lo limitan, por lo que gran parte de estos pacientes requiere avanzar al siguiente escalón terapéutico: la cirugía<sup>1,9</sup>.

## **I.2. ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA**

### **I.2.1 DEFINICIÓN E INTRODUCCIÓN**

La artroplastia total de rodilla (ATR), también llamada artroplastia de sustitución de rodilla, es el tratamiento quirúrgico final para la gonartrosis grave primaria o secundaria, aunque con el paso del tiempo puede requerir un recambio de sus componentes. En ella se sustituyen los componentes articulares afectados por unos implantes ortopédicos<sup>1</sup>.

Probablemente, tras la artroplastia total de cadera, la ATR sea la cirugía ortopédica con mayor tasa de éxitos, produciendo una gran satisfacción en paciente y cirujano. La ATR ayuda considerablemente a mejorar la función, eliminar el dolor y a proporcionar una mejor calidad de vida a los pacientes afectados de graves alteraciones degenerativas de esta articulación. Por todo ello, el número de prótesis primarias y de revisión de rodilla implantadas ha aumentado<sup>11</sup>.

### **I.2.2 HISTORIA Y TÉCNICAS**

La primera ATR se realizó en 1968, y actualmente se realizan unas 600.000 cada año en Estados Unidos<sup>12</sup>. De las antiguas artroplastias de interposición destacaron Smith-Petersen, Judet, Platt, Wagner, McKeever, Towley y Swanson, como algunos de los más importantes en el desarrollo histórico de las ATR. Con los avances de las aleaciones de acero, los hermanos Judet implantaron prótesis de tipo bisagra, que permitían únicamente un movimiento de flexo-extensión<sup>11</sup>.

En 1954, Shiers publicó sus primeros resultados utilizando cemento para la fijación de sus implantes. Para obviar los inconvenientes de los modelos rígidos tipo bisagra, Morgan y Freeman diseñaron en 1968 la primera prótesis de rodilla con el modelo de rodillo metálico sobre una cubeta de polietileno. En este modelo se aplicaban varios principios que siguen vigentes todavía. En primer lugar la orientación y el volumen de los cortes deben permitir la posibilidad de rescate por artrodesis en caso de fracaso. En segundo lugar, la constricción de la prótesis debe ser limitada para permitir una transmisión de las fuerzas a la interfaz hueso-

implante y un amplio contacto de las superficies deslizantes para una distribución homogénea de las tensiones, eligiendo ellos el par de fricción plástico-metal para disminuir el desgaste. Por último, la técnica de implantación debe ser sencilla, reproducible y con el objetivo de conseguir, al menos, 90° de flexión<sup>13</sup>.

Más tarde, Insall y Burstein desarrollaron una prótesis similar que redujo el radio sagital del tercio posterior de la superficie radial. En ambos modelos protésicos se sacrificaba el ligamento cruzado posterior (LCP) para evitar la rodadura posterior de los cóndilos y la tendencia a la subluxación. El modelo “Total Condylar” se ha considerado como el patrón oro de los implantes protésicos de rodilla. Esto condujo a Insall y Burstein a diseñar un mecanismo de estabilización posterior con el fin de mejorar la capacidad de subir y bajar escaleras y evitar la subluxación. Posteriormente, Goodfellow y O’Connor idearon una prótesis con el concepto de mínima fricción, aumentando para ello las superficies de contacto entre los componentes y consiguiendo una gran conformidad. Actualmente son muchos los modelos existentes en el mercado, pues todas las casas comerciales desean tener diseños propios<sup>11</sup>.

### I.2.3 CLASIFICACIÓN

A modo de esquema se puede decir que tras practicar las debidas osteotomías en los componentes afectados, se aplican los debidos implantes de los materiales de artroplastia.

Las ATR se clasifican principalmente según el sistema de fijación empleado, la superficie articular reemplazada, o según el grado de restricción mecánica que aportan<sup>14</sup>:

#### **Sistema de fijación:**

-*No cementadas (press-fit)*. Los materiales se implantan directamente en el hueso. Se postula que las prótesis con cubierta porosa se fijan por el crecimiento de hueso a través de sus poros.

-*Cementadas*. Los materiales se unen al hueso mediante una interfaz de cemento. Presentan mejores resultados a largo plazo, en comparación con las no cementadas.

#### **Superficie articular reemplazada:**

-*Unicompartimentales*. Se reemplaza la superficie de apoyo de un compartimento de la articulación, femorotibial medial, femorotibial lateral o femoropatelar.

-*Bicompartimentales*. Se reemplazan las superficies articulares de ambos compartimentos femorotibiales completamente (**Imagen I.2.1**).

-*Tricompartimentales*. Se reemplazan además la superficie patelar.

**Restricción mecánica aportada:**

Las prótesis tricompartmentales según el grado de constricción mecánica se clasifican en:

-*Prótesis no constreñidas*. No proporcionan estabilidad a la articulación, dependen de la integridad de los tejidos blandos y ligamentos del paciente para poder proporcionar estabilidad articular.

-*Prótesis semiconstreñidas*. Aquellas en las que se sacrifica el LCP y se aporta estabilidad antero-posterior mediante un sistema de interacción caja-escotadura, la caja en la escotadura intercondílea y el pivote en la superficie articular tibial. Son la mayoría de prótesis existentes en el mercado hoy día.

-*Completamente constreñidas (prótesis en bisagra)*. Restringen los 3 grados de libertad de movimiento (flexión-extensión, varo-valgo y rotación) a uno solo: flexo-extensión. En los últimos años han ganado popularidad los modelos de bisagra-rotante que permiten la rotación.

Todos estos diseños permiten los movimientos de flexión y extensión en el plano sagital, pero previenen algo del movimiento en el plano coronal. El problema de la constricción recae en que al impedir el movimiento normal de la rodilla en uno o varios planos, se produzca estrés sobre el implante mismo y la interfase implante-cemento que pudiese llevar a aflojamiento precoz, fractura o desgaste excesivo en implantes de mayor restricción.



**Imagen I.2.1 Radiología simple de un paciente con gonartrosis antes y después de una prótesis bicompartimental cementada semiconstreñida.**

**I.2.4 OBJETIVOS, INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES**

Los objetivos de la ATR son aliviar el dolor, recuperar el grado de movimiento y la estabilidad, y corregir las deformidades. Está indicada en pacientes cuya gonartrosis genera una incapacidad por dolor e impotencia funcional, con o sin deformidad, o en aquellos cuya respuesta al tratamiento conservador no ha sido satisfactoria<sup>1,15</sup>.

Existen casos de pacientes con gonartrosis bilateral en los que se puede plantear la ATR bilateral en un solo tiempo, principalmente en pacientes jóvenes, pero en pacientes de mayor edad es preferible realizarlas en dos tiempos<sup>1,16</sup>.

Sus contraindicaciones se pueden dividir en<sup>17</sup>:

*Absolutas*: infección articular reciente, infección sistémica, artropatía neuropática y artrodesis sólida indolora.

*Relativas*: osteoporosis grave, salud débil, mecanismo extensor no funcional, patología vascular periférica significativa, y *genu recurvatum* (es probable que éste reaparezca).

### **I.2.5 POBLACIÓN RECEPTORA Y PRONÓSTICO**

La mayoría de las artroplastias de rodilla, como las de cadera, son realizadas en pacientes con una comorbilidad elevada<sup>18</sup>.

En 2005 en España se analizó la variabilidad de la práctica médica en la ATR, observando que se trataba de un procedimiento de alta variabilidad, con una tasa estandarizada por edad y sexo que osciló entre 2,5 y 13,49 intervenciones por 10.000 habitantes/año<sup>19</sup>. Encontraron una edad media de 69,2 años (media ponderada), con un rango de edad comprendido entre los 55 y los 85 años en los pacientes incluidos en los estudios, que han demostrado efectividad de la ATR para disminuir el dolor de la gonartrosis (calidad de la evidencia muy baja). Por sexos, en los pacientes incluidos en los estudios que han demostrado la efectividad de la ATR para disminuir la gonalgia, predominaban las mujeres con un 59,2 %<sup>20</sup>.

En 2010 en EE.UU. las ATR también fueron más frecuentes en la población femenina (59,0% en 2010). La edad media disminuyó levemente en 2010 respecto al 2000 (68,9 años y 66,2 años respectivamente), siendo más frecuente la ATR a edades  $\geq 65$  años que de 45-64 años incluidos. Además la tasa de ATR en EE.UU. aumentó respecto al año 2000 (57,3/10.000 habitantes en el 2000, y 110,8/10.000 habitantes en 2010)<sup>21</sup>.

La disminución de la capacidad funcional (deambulación) puede comprometer la actividad diaria de estos pacientes. Esto puede acarrear un empeoramiento del estado de la salud y de su calidad de vida, en muchas ocasiones ya afectado por su estado general cardiovascular de base. Por ello, un inadecuado control del cuadro artrósico puede favorecer un círculo vicioso de disminución de la actividad por dolor-impotencia, seguido de un empeoramiento del estado cardiovascular por inactividad. Así, se empeora tanto el control de los factores de riesgo cardiovasculares propios (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, etc.), como un factor de riesgo común para la artrosis y el estado cardiovascular: sobrepeso-obesidad.

Hay suficientes evidencias de que la ATR ofrece a los pacientes intervenidos una mejor calidad de vida a medio-largo plazo<sup>1,16</sup>.

Hoy día, más del 90% de las ATR modernas son funcionales tras 15 años de su implante<sup>12</sup>.

### I.2.6 COMPLICACIONES

Se dividen en<sup>1,18</sup>:

#### •**Intraoperatorias:**

-*Efectos cardiorrespiratorios por implantación de metilmetacrilatos.* Estos cementos acrílicos se han asociado a episodios de hipotensión, hipoxia, paro cardíaco y muerte súbita. Actualmente, y con un mejor control anestésico, su incidencia casi ha desaparecido.

-*Embolia grasa.* Tiene una alta incidencia en la circulación periférica, pero la incidencia sintomática disminuye durante la práctica clínica a menos de un 3,5%.

-*Puramente quirúrgicas.* Ligadas a la técnica y a las habilidades del cirujano. Se incluyen: errores de alineación, alteraciones del equilibrio ligamentoso, rotura del aparato extensor, daño vascular o nervioso, etc. Generarán maniobras de reconstrucción que alargarán los tiempos quirúrgicos y anestésicos.

#### •**Postoperatorias:**

•*Leves.* Son comunes a toda cirugía articular. Destacan: el dolor, el derrame articular, el hematoma local y el seroma.

#### •*Graves*

-*Fracturas periprotésicas, problemas de cobertura cutánea y rigidez articular.* Son complicaciones graves que precisan nuevos tratamientos y que disminuyen ostensiblemente las expectativas de resultado para el paciente y para el cirujano.

-*Aflojamiento protésico aséptico.* Es la complicación más frecuente de la artroplastia de rodilla. Los aflojamientos precoces parecen asociarse principalmente a déficits en la técnica quirúrgica. Requiere la sustitución del material protésico.

-*Infección protésica:* Es la segunda complicación más frecuente de artroplastia de rodilla. Puede debutar en cualquier momento de la evolución protésica. Su incidencia oscila entre el 0,5% en la gonartrosis primaria y el 3% en la artritis reumatoide. Los factores de riesgo quirúrgico son alteraciones en la esterilización, aumento del tiempo quirúrgico y la profilaxis antibiótica. Los factores de riesgo descritos según el huésped son la artritis reumatoide, la diabetes mellitus, la corticoterapia crónica, y la edad avanzada.

*-Enfermedad tromboembólica venosa.* Siendo uno de los problemas graves asociados a la ATR, actualmente la incidencia de trombosis venosa sintomática se sitúa alrededor del 2% de los pacientes bajo tratamiento preventivo con heparinas de bajo peso molecular y medidas físicas (medias elásticas, bomba plantar y rehabilitación precoz). El embolismo pulmonar asociado a cirugía protésica de rodilla tiene una incidencia de mortalidad excepcional del 0,3%.

*-Eventos cardiovasculares.* Como se verá en el **Apartado I.4** de esta tesis, los pacientes con comorbilidad cardiovascular tienen mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares postoperatorias. Ahí se amplía la valoración, el riesgo, el manejo y la prevención.

*-Sangrado postoperatorio.* Actualmente puede continuar siendo un problema importante, ya que puede limitar la recuperación del paciente o incluso comprometer su vida. Puede precisar la corrección del limitante estado anémico agudo postoperatorio con ferrotterapia y vitaminas, o incluso con hemoterapia transfusional, la cual expone al paciente a los conocidos riesgos asociados a la transfusión. Para ello se están elaborando distintas estrategias para el ahorro de sangre.

## **I.3 HEMOSTASIA PERIOPERATORIA**

### **I.3.1 DEFINICIÓN**

Es el conjunto de procesos fisiológicos, preventivos o de respuesta a una lesión vascular, cuyo fin es evitar la extravasación de la sangre generando un coágulo estable mediante la formación de fibrina.

### **I.3.2 GENERALIDADES**

La coagulación tiene como principal objetivo mantener en equilibrio el tejido hemático vascular (sangre), permaneciendo basalmente en estado fluido, cambiando en el momento y lugar adecuado a un estado local sólido (coágulo) en la parte dañada del árbol vascular, y revertiendo oportunamente a un estado líquido tras la reparación del daño local<sup>22</sup>.

La hemostasia depende así de una adecuada función de sus componentes y del equilibrio entre los factores procoagulantes (conducen a la formación de fibrina), los factores anticoagulantes (regulan la coagulación impidiendo que los factores activados localmente superen su activación local para que no se produzca una coagulación generalizada), y los componentes fibrinolíticos (encargados de eliminar la fibrina cuando no sea necesaria para poder restablecer el flujo sanguíneo)<sup>22</sup>.

### I.3.3 MODELOS DE LA COAGULACIÓN Y PRUEBAS DE LABORATORIO

Clásicamente se establecen 2 fases en la hemostasia<sup>22-25</sup>:

#### Hemostasia primaria:

Las plaquetas son activadas por un daño vascular.

La lesión vascular genera una vasoconstricción local, junto a la adhesión y agregación plaquetaria, dando como resultado la generación de un trombo blanco.

#### Hemostasia secundaria:

Se activan los factores de la coagulación y se forma el trombo.

La activación de la cascada de la coagulación da como resultado la formación de la fibrina, y la estabilización del coágulo plaquetario, generándose un trombo rojo.

Posteriormente el coágulo se retrae y se activa la fibrinólisis.

#### I.3.3.1 Modelo tradicional de la hemostasia: cascada de la coagulación. Pruebas hemostáticas básicas

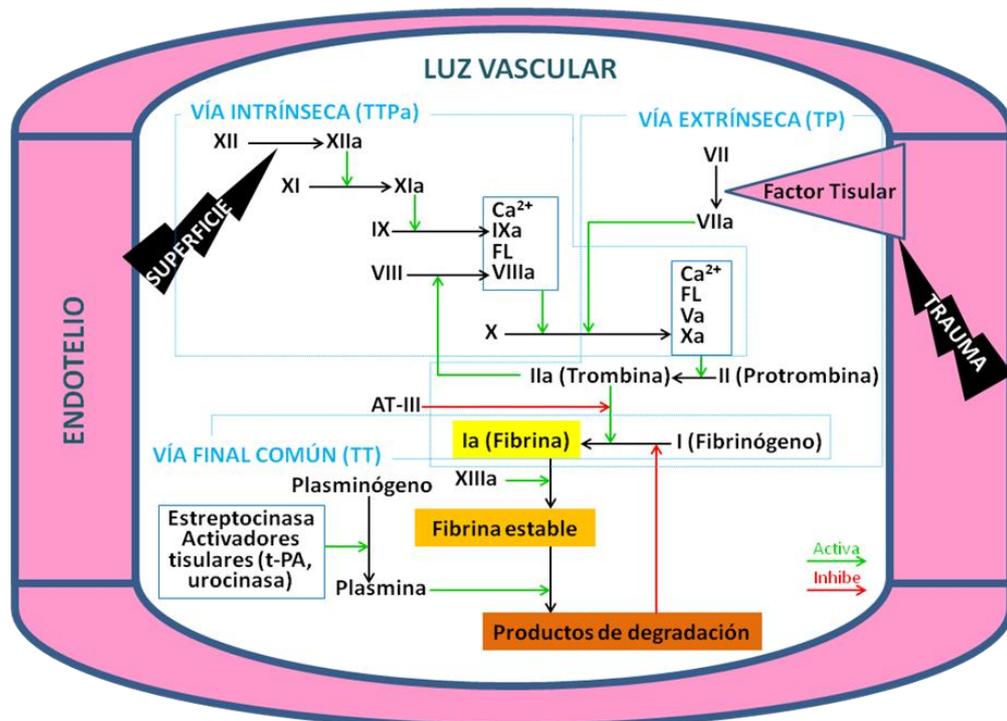


Figura I.3.1. Cascada de la coagulación plasmática y correlación con la analítica básica.

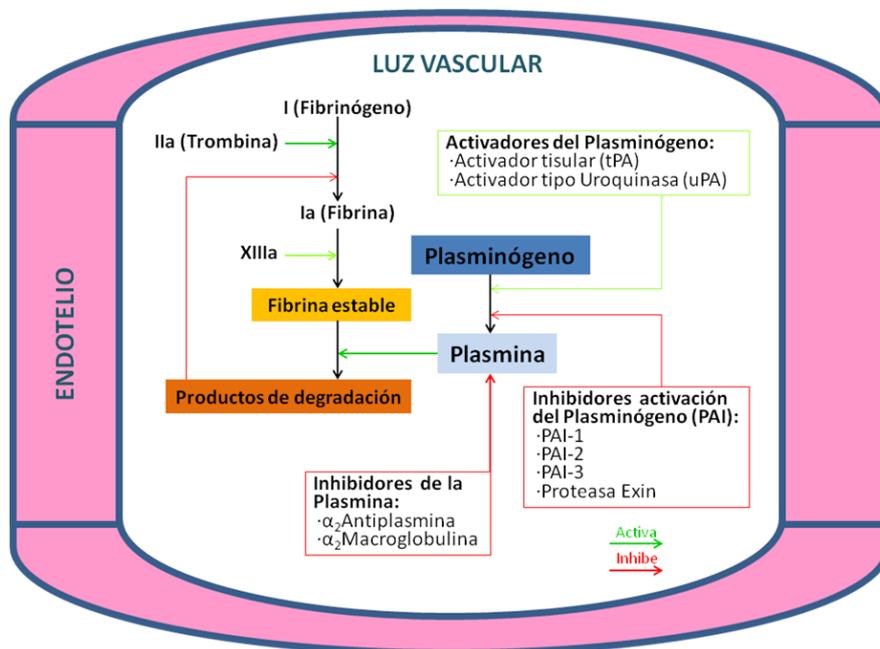
El modelo tradicional está basado en que la activación del factor X en factor X activado (F-Xa) provoca la transformación de la protrombina (F-II), en Trombina (F-IIa) y esta la del fibrinógeno (F-I) en fibrina (F-Ia). Dicha activación del F-X comienza la *vía final común* de la cascada de la coagulación, y esta puede ser llevada a cabo por dos vías iniciales: por la *vía intrínseca* (participan los factores XII, XI, IX, VIII y V), o por la *vía extrínseca* (participan los factores tisular y el VII). En este modelo de explicación el papel

de las plaquetas para terminar la agregación se consideraba un proceso independiente, por lo que generó controversias<sup>25</sup>.

En la **Figura I.3.1** se representa la correlación entre la cascada clásica de la coagulación y las *pruebas básicas de laboratorio*, motivo por el cual se sigue estudiando hoy día esta cascada clásica. Una prueba clásica global para medir *in vivo* la reacción plaqueta-endotelio y que demuestra la funcionalidad de las plaquetas es el tiempo de hemorragia (TH)<sup>26</sup>. Esta prueba está en desuso por su difícil estandarización y está siendo sustituida por el *PFA-100* (*Platelet Function Analyzer*), que mide la capacidad hemostásica de las plaquetas en sangre total citrada, con unos resultados sobre la función plaquetaria más reproducibles y fiables que el TH<sup>26,27</sup>. Se está potenciando el uso del PFA-100 en la cabecera del paciente para mejorar el manejo transfusional en cirugías extracorpóreas<sup>26,28</sup>.

### I.3.3.2 Fibrinólisis

El coágulo obtenido debe permanecer funcional hasta que se repare el daño vascular. Pero su existencia no debe prolongarse tampoco más allá del tiempo preciso, ya que puede generar problemas trombóticos en el organismo. Para ello, existe el *sistema fibrinolítico* que ayuda a mantener el equilibrio hemostático (**Figura I.3.2**).



**Figura I.3.2. Sistema fibrinolítico.**

El sistema precisa que el plasminógeno, una proenzima, se convierta a su forma activa, la plasmina. La plasmina degrada la fibrina, permitiendo la disolución del coágulo. La conversión plasminógeno en plasmina se produce mediante proteólisis enzimática. El activador tisular del plasminógeno (tPA) y activador del plasminógeno tipo urocinasa

(uPA) son las enzimas encargadas de esta función. Este sistema también está contrarregulado por el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)<sup>23</sup>.

### I.3.3.3 Modelo celular de la hemostasia. Tromboelastografía.

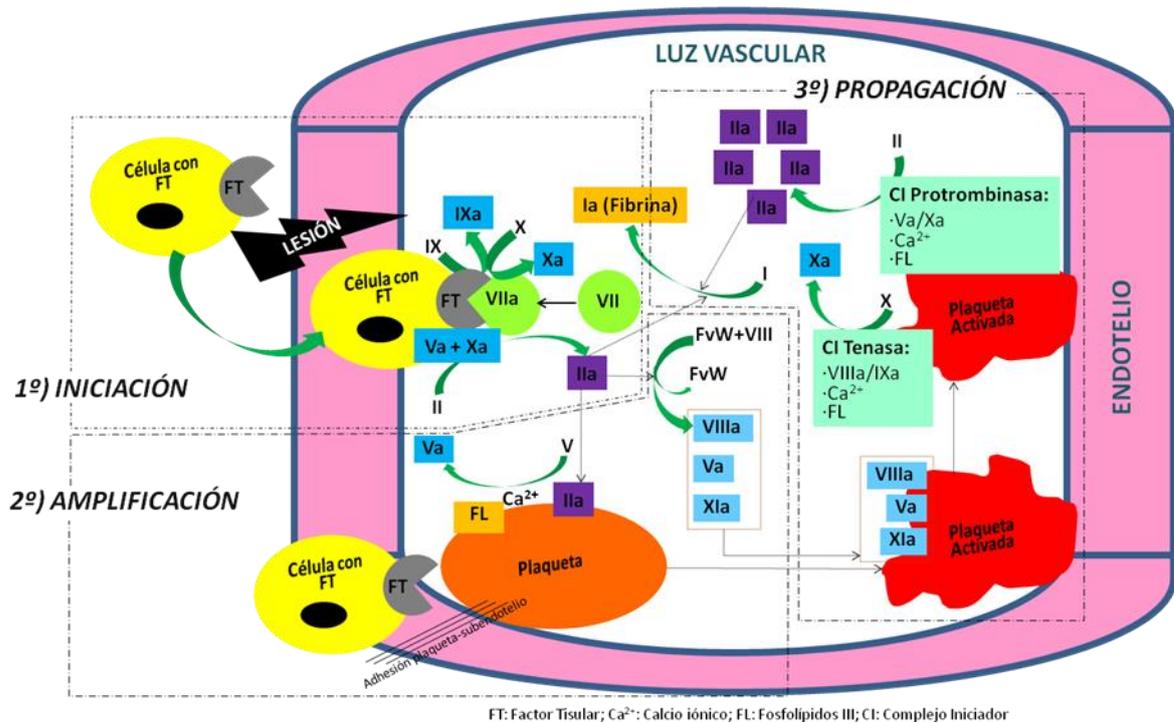
En 1994 se presentó una “nueva cascada”, el *modelo celular de la hemostasia*, aceptada internacionalmente, cuya divulgación docente está en aumento. Este modelo realizó las siguientes aportaciones a la cascada clásica<sup>25,29,30</sup>:

-El complejo formado por el factor tisular (FT) y el F-VII participa en la activación del F-IX, así que las vías intrínseca y extrínseca están unidas casi desde el inicio del proceso.

-El proceso no es realizado de forma continua, sino que son necesarias tres *fases* consecutivas: *iniciación*, *amplificación* y *propagación*. En las dos últimas participan activamente las plaquetas y la trombina.

-La nueva cascada muestra la formación de la fibrina como resultado de dos procesos complementarios entre sí: la coagulación (representada por la trombina) y la actividad plaquetaria.

Así, el modelo celular permite una comprensión fisiológica de la hemostasia, de un modo unitario (**Figura I.3.3**).



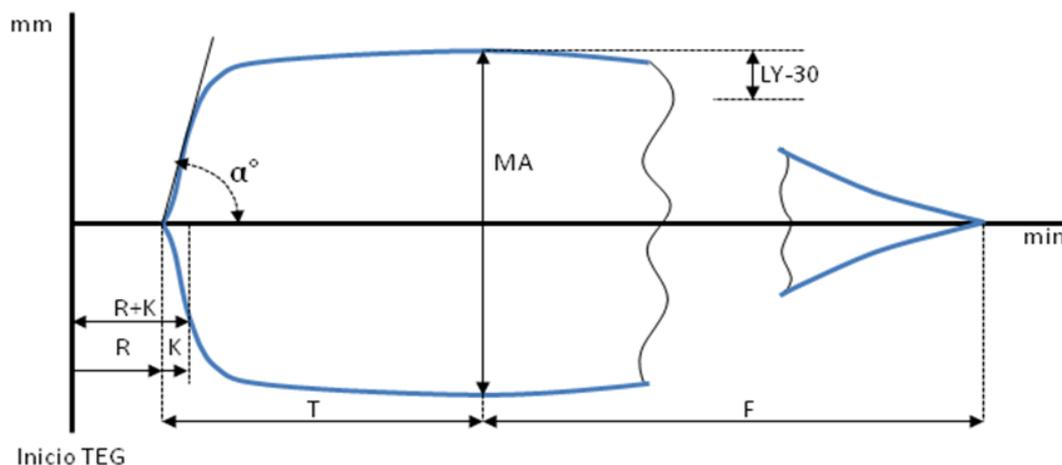
**Figura I.3.3 Modelo celular de la hemostasia: Fases.**

La *tromboelastografía* (TEG) es una técnica descrita en 1948 y que en la actualidad permite el análisis de las propiedades viscoelásticas de la sangre en la cabecera del

paciente<sup>26</sup>. La TEG documenta las distintas etapas de la coagulación: formación de la fibrina, agregación plaquetaria y lisis del coágulo. Así se mide globalmente la coagulación, valorando el equilibrio entre trombosis y lisis del coágulo y evaluando de una forma dinámica e interactiva la interacción entre la cascada de la coagulación, la función plaquetaria, la retracción del coágulo y su mediación por los receptores GIIb/GIIIa y la fibrinólisis<sup>26</sup>. En sus orígenes la técnica consumía un considerable tiempo para su realización que dificultaba su aplicabilidad en la práctica clínica diaria. Actualmente con los nuevos equipos de TEG se han reducido los tiempos, aproximándose la duración de la prueba a unos 15 minutos. Se consigue una útil información clínica que se obtiene, analiza e interpreta en la cabecera del paciente. Así, su uso está en expansión en la cirugía mayor hepática, cardiovascular, obstétrica y traumatológica<sup>26,31,32</sup>.

La TEG analiza los siguientes parámetros (**Figura I.3.4**)<sup>24,26</sup>:

- R: tiempo de reacción (desde que se coloca la sangre hasta que se forma la fibrina).
- K: tiempo de formación del coágulo estable (desde el inicio de la formación de fibrina hasta que el coágulo llega a su máxima fuerza o la amplitud del TEG alcanza 20 mm).
- R+K: tiempo de coagulación.
- $\alpha^\circ$ : ángulo alfa entre el brazo de R y la pendiente de K (velocidad de formación del coágulo sólido).
- MA: máxima amplitud (fuerza máxima del desarrollo del coágulo o consistencia del coágulo, depende de las plaquetas y la fibrina).
- T: tiempo de coagulación (desde la formación de fibrina hasta la MA).
- F: tiempo para la lisis total del coágulo (actividad fibrinolítica).
- LY-30: Reducción de la amplitud a los 30 minutos de formarse un coágulo consistente (grado de fibrinólisis).



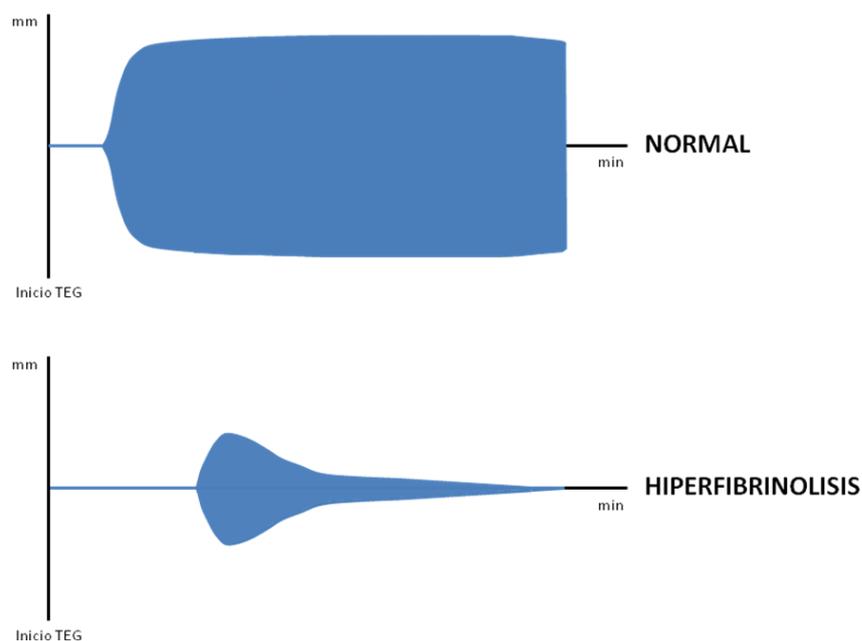
mm: milímetros; min: minutos; TEG: Tromboelastografía

**Figura I.3.4. Esquema de la tromboelastografía.**

Las gráficas obtenidas de la TEG dan una información directa de la alteración hemostásica presente en el paciente, pudiendo observar distintas situaciones<sup>33</sup> (**Figura I.3.5**) como normalidad (fallo de la hemostasia quirúrgica), déficit de factores de la coagulación, déficit plaquetario o de fibrinógeno, hiperfibrinólisis, hipercoagulabilidad, etc.

Como resumen se puede decir que el TEG representa<sup>24</sup>:

- La formación del coágulo (R y K): depende de los factores de la coagulación.
- La cinética del coágulo (R, K,  $\alpha^\circ$  y MA): representa los factores de la coagulación y las plaquetas.
- La fuerza y estabilidad del coágulo (MA): según el estado de las plaquetas.
- La resolución del coágulo (LY-30): estado fibrinolítico.



**Figura I.3.5. Ejemplos de tromboelastografía.**

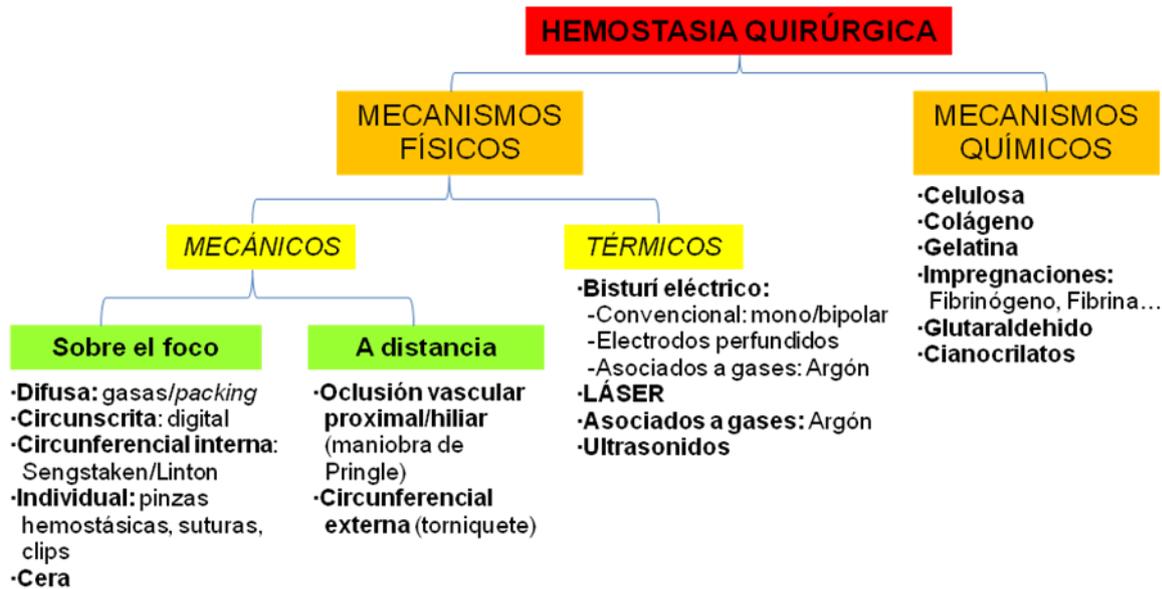
### I.3.4 HEMOSTASIA QUIRÚRGICA

Casi todas las cirugías generan soluciones de continuidad en tejidos vascularizados que generan daños en la microcirculación (arteriolas, capilares y vénulas) o en la macrocirculación. Dicho daño provoca consecuentemente en mayor o menor grado una hemorragia quirúrgica. Si el sangrado no es controlado y se supera cierto límite, los mecanismos fisiológicos pueden ser sobrepasados generando clínica de hipovolemia, hipoperfusión tisular o incluso shock hemorrágico. Por todo ello es imprescindible para el cirujano un correcto conocimiento de la hemostasia, tanto del conjunto de procesos biológicos como de los procedimientos quirúrgicos precisos para la prevención, control y tratamiento de la hemorragia<sup>34</sup>.

El concepto de hemostasia quirúrgica agrupa a todos los procesos técnicos disponibles para el cirujano para controlar el sangrado tanto accidental como intraoperatorio<sup>34</sup>.

Las técnicas de hemostasia quirúrgica permiten el tratamiento del sangrado en vasos de mayor calibre, y la hemostasia fisiológica detiene preferentemente los sangrados de la microcirculación dañados intraoperatoriamente<sup>34-36</sup>.

En la **Figura I.3.6** se esquematiza la clasificación de los procedimientos hemostáticos quirúrgicos.



Adaptado y modificado de: Grande Posa L *et al*<sup>34</sup>.

Figura I.3.6. Clasificación de los procedimientos hemostáticos quirúrgicos.

## I.4 ANESTESIA EN LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA

### I.4.1 GENERALIDADES

La cirugía ortopédica tiene como objetivos aliviar el dolor y mejorar la movilidad y funcionalidad del paciente. En España es una de las cirugías más prevalentes, y en ella se utilizan todas las técnicas anestésicas disponibles, con sus distintos grados de complejidad o asociadas entre sí: anestesia general, anestesia locorregional (subaracnoidea o epidural, plexural, o de nervios periféricos, localizadas por neuroestimulación o ecografía), sedación, vigilancia anestésica monitorizada, técnicas perioperatorias de ahorro de sangre y abordaje multimodal del dolor<sup>18</sup>.

Los pacientes de cirugía ortopédica pueden ser de edades extremas, siendo estos con mayor edad y comorbilidad los que presentan un alto riesgo quirúrgico-anestésico. El estudio preoperatorio sistemático debe ser prioritario, pues puede reducir al máximo los riesgos y optimizar el manejo del paciente en todo el proceso. Con ello se observa una mejora en la

supervivencia global, menor tasa de complicaciones tromboembólicas, mejor manejo del dolor y una movilización más temprana<sup>18</sup>.

La mayor parte de los pacientes sometidos a una ATR tienen una elevada comorbilidad<sup>18</sup>. Se han determinado ciertos factores de riesgo de mortalidad postoperatoria en cirugía ortopédica<sup>18,37</sup>:

- Insuficiencia renal crónica,
- Insuficiencia cardíaca congestiva,
- Fractura del cuello del fémur,
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),
- Edad > 70 años.

Las mejoras en los cuidados perioperatorios, y el uso de profilaxis antibiótica y tromboembólica, han reducido considerablemente la morbimortalidad asociada<sup>18</sup>.

Como ya se ha expuesto previamente, el envejecimiento de la población y el incremento de la esperanza de vida han aumentado la demanda de ATR en pacientes más mayores. La mejora de los diseños de los implantes, la experiencia quirúrgica y anestésica acumulada y los buenos resultados también favorecen que cada vez se indique cada vez más esta cirugía<sup>38</sup>.

#### **I.4.2 VALORACIÓN PREANESTÉSICA**

El objetivo de la valoración preanestésica, como en toda cirugía, será proporcionar pautas para la preparación preoperatoria del paciente y debe ser realizada por un anestesiólogo como mínimo 1 mes antes de la intervención<sup>38</sup>. Se realizarán las consideraciones expuestas a continuación.

##### **I.4.2.1 Valoración de la historia clínica**

Se obtendrán<sup>38</sup>:

- Antecedentes médicos del paciente (enfermedades y hábitos tóxicos) y familiares relacionados (prolongación del bloqueo neuromuscular, hipertermia maligna, alergias, etc.).
- Tratamientos actuales.
- Reacciones alérgicas medicamentosas, al látex, alimentarias (alergias cruzadas con medicamentos o látex), compuestos químicos, etc.
- Antecedentes anestésicos y quirúrgicos, especificando las complicaciones si se presentaron (reacciones transfusionales, dificultades en técnicas anestésicas, náuseas y vómitos postoperatorios, despertar intraoperatorio, retenciones de orina, desorientaciones etc.).

Los pacientes candidatos a una ATR suelen presentar una edad avanzada y sobrepeso u obesidad en muchos casos. Por lo que su comorbilidad suele ser florida, asociando hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), e insuficiencia renal<sup>38</sup>.

La *obesidad* es un problema en aumento en los países desarrollados y se asocia a importantes problemas de salud. En el año 2001 la incidencia mundial era del 21 %. Como ya se ha especificado, la *obesidad* y el *sobrepeso* tienen un efecto en el desarrollo del dolor y un efecto deletéreo en la evolución de la osteoartritis de rodilla causando impotencia funcional. Puede ser causa y consecuencia de enfermedades degenerativas y aumenta como consecuencia de la limitación de la actividad por el dolor, generando un círculo vicioso<sup>38</sup>. Actualmente existe una controversia en la decisión de intervenir a los pacientes obesos, ya que presentan un aumento de riesgos perioperatorios y de complicaciones mecánicas de los implantes (poca longevidad de la prótesis, infecciones, etc.)<sup>39</sup>. Pero es bien conocido que la ATR ha supuesto una revolución en la calidad de vida de los pacientes candidatos, aún siendo obesos. Por todo ello los pacientes con obesidad grave o mórbida suponen un reto para la cirugía protésica<sup>40</sup>.

Los pacientes con *diabetes mellitus* deben tener un control estrecho perioperatorio de sus glucemias para prevenir, debido a su asociación con complicaciones infecciosas postoperatorias<sup>38</sup>. Además tras años de evolución de la DM pueden presentar dificultad en el manejo de la vía aérea, neuropatía autónoma (con gastroparesia y sus consecuencias en el vaciado gástrico), y otras vasculopatía de grandes y pequeños vasos (coronariopatía, accidentes cerebrovasculares, nefropatía diabética, etc.)<sup>41</sup>.

Pueden referir *otros problemas articulares relacionados*, principalmente los pacientes con artritis reumatoide (AR), con las implicaciones asociadas tanto para la anestesia locorregional espinal (mayor dificultad, fracaso o imposibilidad) como para el manejo de su vía aérea (afectación de la articulación temporomandibular, subluxación atloaxoidea, ronquera por afectación cricoaritenoidea) o para su manejo global (afectación extraarticular: hemática, pulmonar, cardíaca, renal, vasculitis, predisposición a las infecciones y a la trombosis)<sup>42</sup>.

#### **I.4.2.2 Evaluación cardiovascular y respiratoria**

La mortalidad tras ATR primaria ronda el 0,4%<sup>43</sup>. El factor de riesgo mayor más frecuente es la edad avanzada y las complicaciones postoperatorias más frecuentes afectan a la función cardíaca. Las complicaciones postoperatorias más frecuentes tras ATR son<sup>44</sup>:

- cardiovasculares,
- enfermedad tromboembólica venosa (ETE),
- insuficiencia respiratoria y neumonía,
- sepsis,
- accidente cerebrovascular (ACV).

Así, resulta fundamental la evaluación de la función respiratoria (estado funcional reciente del paciente restrictivo o obstructivo -asmático o EPOC-) para la optimización de sus tratamientos basales y la elección de las técnicas anestésicas y analgésicas, ya que se pueden evitar o disminuir la incidencia de complicaciones respiratorias asociadas<sup>38</sup>.

Es imprescindible valorar el estado cardiovascular del paciente. Un paciente con limitación funcional para caminar evita el esfuerzo, por lo que se debe interrogar sobre la existencia de dolor precordial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia venosa y antecedentes de trombosis<sup>38</sup>.

El estado cardiovascular y respiratorio puede ser reflejado conjuntamente antes de la cirugía mediante la *capacidad funcional* del paciente. Ésta es establecida mediante la tolerancia a la actividad física, y se calcula en función de los equivalentes metabólicos (METS: 1 MET = 1 kcal/kg/h). 1 MET se expresa en términos de utilización de oxígeno (O<sub>2</sub>), y cuantifica la cantidad de energía estimada usada para diferentes niveles de actividad física, reflejando el consumo de oxígeno durante la actividad. En un adulto el consumo correspondiente a 1 MET es de 3,5 ml de O<sub>2</sub>/kg/min, y equivale a caminar 100 metros en llano. Subir dos tramos de escaleras requiere 4 METS (o caminar cuesta arriba, recorrer una distancia corta, etc.), y el ejercicio intenso 10 METS. Una capacidad funcional no valorable o < 4METS, requiere mayor estudio cardiovascular si el paciente presenta la existencia de factores de riesgo, ya que la artroplastia de rodilla está considerada de riesgo cardiovascular intermedio, pues se asocia a un aumento en la incidencia de complicaciones postoperatorias<sup>39,45,46</sup>.

**Tabla I.4.1. Índice modificado de Lee<sup>47</sup>.**

Variable	Puntos
Cirugía de alto riesgo: intratorácica, intraperitoneal y vascular suprainguinal	1
Diabetes Mellitus Insulinodependiente	1
Insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/dl)	1
Antecedentes de cardiopatía isquémica	1
Antecedentes de insuficiencia cardíaca	1
Antecedentes de enfermedad cerebrovascular	1

**Tabla I.4.2. Incidencia de episodios cardíacos según el índice de Lee<sup>47</sup>.**

Eventos cardíacos (%)	Puntos
0,4-0-5	0
0,9-1,3	1
4,9-7	2
9-11	≥3

La valoración del riesgo cardíaco perioperatorio suele realizarse mediante el *índice modificado de Lee*<sup>47</sup> (Tablas I.4.1 y I.4.2). Se considera paciente de alto riesgo cardíaco si tiene 3 o más puntos en dicho índice. En los pacientes clasificados de alto riesgo podría estar indicada una ecocardiografía de estrés preoperatoria<sup>47,48</sup>. Es el índice más utilizado y está basado en un estudio prospectivo. Su principal crítica reside en no considerar la edad como factor de riesgo<sup>49</sup>.

#### **I.4.2.3 Exploración física**

- Registro del peso, la talla, la presión arterial y la frecuencia cardíaca.
- Valoración de la vía aérea, de los accesos venosos y de posibles dificultades anatómicas para la realización de técnicas anestésicas locorreregionales<sup>38</sup>. Los pacientes subsidiarios de una ATR pueden presentar más frecuentemente dificultad tanto en el manejo de la vía aérea para una anestesia general como para la realización de técnicas neuroaxiales u otras locorreregionales por su comorbilidad (obesidad, AR, etc.).

#### **I.4.2.4 Modificación de medicamentos de uso crónico**

Se han de identificar los medicamentos administrados crónicamente y que se deben modificar o suspender antes de la cirugía.

Los pacientes candidatos a una ATR habitualmente son grandes consumidores de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), por lo que muchos presentan sus efectos secundarios frecuentes (gastralgias o anemia por sangrado crónico oculto del tubo digestivo, y alteración de la función renal) agravados por la edad avanzada y la hipertensión arterial<sup>38</sup>.

La elevada prevalencia de enfermedades tromboembólicas, junto al gran incremento en la implantación de *stents* (coronarios, carotídeos, etc.), ha provocado un aumento de la necesidad de esta población en usar crónicamente fármacos *antiagregantes o anticoagulantes*. Se debe identificar a estos pacientes y establecer protocolos para su uso perioperatorio, especialmente cuando está prevista la realización de técnicas anestésicas neuroaxiales. Se han de valorar los beneficios antitrombóticos y las complicaciones cardiovasculares frente al sangrado excesivo<sup>38</sup>. A estos efectos la SEDAR (Sociedad Española de Anestesiología Reanimación y Terapéutica del Dolor), a través de su sección de Hemostasia, Medicina Transfusional y Fluidoterapia (SHTF), realizó recientemente en nuestro medio unas recomendaciones para el manejo perioperatorio de antiagregantes y anticoagulantes vigentes actualmente<sup>50,51</sup>.

#### I.4.2.5 Selección y optimización de exámenes complementarios

Los pacientes candidatos a una ATR suelen tener una edad avanzada, por lo que precisarán como mínimo: analítica (hemograma, coagulación y bioquímica básica), electrocardiograma (ECG) y radiografía de tórax (necesaria casi siempre)<sup>38</sup>.

La necesidad de ampliar las exploraciones complementarias dependerá de la comorbilidad asociada del paciente. En pacientes obesos o en los que haya sospecha de afectación orgánica por la clínica pueden requerirse<sup>39</sup>:

·*Pruebas funcionales respiratorias*. Si existe enfermedad respiratoria previa o si tienen un índice de masa corporal (IMC)  $> 40 \text{ kg/m}^2$ .

·*Ecocardiografía*. Si existe afectación cardíaca previa o sospecha clínica compatible (dolor precordial, disnea de mínimos esfuerzos, edemas, etc.).

·*Gammagrafía con talio o cateterismo cardíaco con intención terapéutica*. Si presenta cardiopatía isquémica conocida o sospechada por síntomas clínicos. Debe consultarse con el cardiólogo.

·*Estudio polisomnográfico*. Ante la sospecha elevada de SAHOS (Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño) se debe consultar al neumólogo para valorar si realizar dicho estudio e instaurar el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

#### I.4.2.6 Estrategia para la decisión de las técnicas anestésicas y analgésicas

Según la comorbilidad observada y las posibilidades y colaboración para el manejo del dolor postoperatorio, se deben dejar preparada la posibilidad de realizar las técnicas que convengan más al paciente para los, sin menoscabo de poder cambiarla el día de la intervención las técnicas predichas según las necesidades clínicas, la disponibilidad de las mismas, o el fracaso de alguna de ellas por diversos motivos (falta de colaboración, imposibilidad técnica, etc.).

#### I.4.2.7 Determinar el destino postquirúrgico

Nuevamente tras la evaluación de las comorbilidades y la estratificación del paciente según la clasificación creada por la ASA (American Society of Anesthesiologists) del estado físico preanestésico, se estimará el destino postoperatorio inmediato, ya sea este en una URPA (Unidad de Recuperación Postanestésica) o en una unidad de críticos (Unidad de Reanimación o UCI-Unidad de Cuidados Intensivos).

#### I.4.2.8 Estrategias de reducción de la ansiedad perioperatoria

Como en toda cirugía y prueba bajo técnicas es importante el control de la ansiedad asociada al procedimiento quirúrgico-anestésico de la ATR. La ansiedad puede ser prevenida y tratada mediante la información y la premedicación<sup>38</sup>.

El uso de premedicación puede estar limitado o precisar mayores precauciones por la mayor edad y la comorbilidad asociada a los pacientes candidatos a una ATR (obesidad, afectación cardiorrespiratoria, etc.).

#### I.4.2.9 Prevenir complicaciones anestésicas y quirúrgicas

Se debe prever la profilaxis de complicaciones asociadas a la anestesia (náuseas y vómitos, cambios hemodinámicos, etc.) y a la cirugía.

La ATR precisará *profilaxis postoperatoria anticoagulante*, por ser una cirugía de riesgo muy alto de enfermedad tromboembólica venosa. Requerirá el uso perioperatorio de anticoagulantes de tipo heparina (heparinas de bajo peso molecular-HBPM- subcutáneas, o heparina sódica intravenosa) o con anticoagulación oral (acenocumarol o nuevos anticoagulantes orales de acción directa-ACOD-)<sup>52</sup>.

También la ATR requiere usar *profilaxis antibiótica* perioperatoria para disminuir el riesgo de infección del sitio quirúrgico<sup>53</sup>. Es una cirugía limpia, pero se implanta material exógeno en el organismo (prótesis ± cemento) y las consecuencias de la infección pueden ser devastadoras. Está altamente recomendado el uso de la profilaxis antibiótica por disminuir dramáticamente la infección del sitio quirúrgico, de un 81% hasta el 8%<sup>54</sup>. La tasa de infección protésica tras profilaxis con antibioticoterapia, es clásicamente menor al 2%. Las recomendaciones realizadas en *UpToDate* respecto a la antibioticoterapia para la ATR son<sup>55</sup>:

- Se sugiere realizar un cribado nasal preoperatorio rutinario para *S. aureus* y descolonizar en los pacientes que van a recibir una prótesis articular (*evidencia grado 2B*).
- Debe ser realizada vía intravenosa 60 minutos antes de la incisión quirúrgica. Si se usa Vancomicina, administrarla entre 60-120 minutos previos a la incisión para disminuir la probabilidad de reacciones por la infusión próximas a la inducción anestésica.
- Si se usa torniquete de isquemia, la dosis debe de ser administrada totalmente antes de su inflado.
- En cirugías con duración prolongada (>3 h), grandes pérdidas de sangre, o en pacientes con quemaduras extensas, durante la intervención se debe repetir la dosis pasado un

intervalo de 1 a 2 vidas medias del fármaco, en pacientes con una función renal normal (1-2 gr de Cefazolina tras 2-5 horas).

-Se recomienda administrar Cefazolina (2 g en pacientes <120 kg, y 3 g si son de > 120 kg).

-Los pacientes alérgicos a penicilinas o cefalosporinas deben recibir 1 g de Vancomicina (10 a 15 mg/kg) dos horas antes del comienzo de la intervención, sin precisar una segunda dosis postoperatoria de forma rutinaria. Si los pacientes también alérgicos a Vancomicina o que no toleran su administración, estaría indicada la Clindamicina (900 mg iv y repetida a las 6 horas).

-Es apropiado usar Vancomicina de inicio en pacientes o instituciones con un riesgo elevado de infección de la herida por *S. aureus* resistente a Meticilina (SARM) o *S. epidermidis*.

#### I.4.2.10 Estratificación de riesgos

Existen varias escalas de riesgo de complicaciones anestésico-quirúrgicas para poder optimizar el manejo perioperatorio de cada paciente. Se recomienda el uso de las escalas para guiar el manejo perioperatorio de los pacientes<sup>48</sup>.

La *clasificación ASA*, creada en 1941 por la *American Society of Anesthesiologists* y modificada en 1943, estratifica el estado físico preanestésico del paciente según sus enfermedades (**Tablas I.4.3 y I.4.4**). Aunque es una clasificación simple y tiene algunas limitaciones, tiene bastante valor predictivo para evaluar el riesgo anestésico, pues existe una relación directa entre el estado físico preanestésico y las complicaciones anestésicas asociadas. Por eso algunos autores la denominan riesgo ASA<sup>38,39,56</sup>. Es la clasificación más utilizada para establecer el riesgo anestésico. Su uso permite valorar las pruebas complementarias necesarias para el paciente y su intervención, planear la estrategia de técnicas anestésicas y prever el destino postoperatorio inmediato más adecuado.

**Tabla I.4.3. Clasificación ASA del estado físico preanestésico.**

<b>ASA I</b>	Paciente sin enfermedad sistémica asociada, sano.
<b>ASA II</b>	Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada, sin limitación funcional
<b>ASA III</b>	Paciente con enfermedad sistémica grave, limitante para la actividad física, pero no incapacitante para la vida diaria
<b>ASA IV</b>	Paciente con enfermedad sistémica grave mal controlada y deterioro de la capacidad funcional, que ese potencialmente una amenaza para la vida
<b>ASA V</b>	Paciente en situación crítica, que no podrá sobrevivir sin tratamiento quirúrgico
<b>ASA VI</b>	Muerto cerebral, donante de órganos para trasplante
<i>Añadir "U" a la clasificación si la cirugía es urgente, o "E" si es emergente</i>	

Tabla I.4.4. Índice de Mortalidad perioperatoria asociada a la Clasificación ASA.

ASA	Mortalidad (%)
I	0,08-0,3·%
II	0,27-1,4 %
III	1,8-5,4 %
IV	7,8-25,9 %
V	9,4-58,9 %

La ATR tiene un riesgo clasificado como intermedio (1-5%) de complicaciones cardiovasculares según las guías 2014 ESC/ESA (*European Society of Cardiology/European Society of Anaesthesiology*)<sup>48</sup>.

El *índice de Lee*, ya explicado anteriormente, calcula la incidencia de complicaciones cardíacas perioperatorias según la existencia o no de factores de riesgo (**Tablas I.4.1 y I.4.2**). Es el índice más ampliamente extendido, aunque existen otros índices para su cálculo como el *National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP)* desarrollado por el *American College of Surgeons (ACS)*, siendo ambos complementarios para el manejo de los pacientes. Su uso está recomendado por las guías de manejo del paciente cardiovascular en cirugía no cardíaca<sup>48</sup>.

La estratificación del *riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE)*, coloca a la ATR directamente en un riesgo muy alto de dicha complicación. Para este fin en otros procedimientos o situaciones clínicas puede emplearse el *modelo de Caprini*<sup>57,58</sup>.

La ATR está considerada como *riesgo de sangrado quirúrgico moderado*<sup>50,51</sup>.

Son *contraindicaciones absolutas* para la realización de una ATR los siguientes estados cardiovasculares inestables, definidos en las guías ESC/ESA<sup>48</sup>:

- Infarto miocárdico reciente (menos de 3 meses) e isquemia miocárdica residual.
- Ángor inestable.
- Insuficiencia cardíaca congestiva descompensada.
- Enfermedad valvular sintomática (principalmente estenosis aórtica y mitral).
- Arritmias cardíacas significativas:
  - Bloqueo auriculoventricular (BAV) avanzado.
  - BAV Mobitz II.
  - BAV de tercer grado.
  - Arritmias ventriculares sintomáticas.
  - Arritmias supraventriculares (incluida la fibrilación auricular) con respuesta ventricular incontrolada (frecuencia cardíaca >100 latidos por minuto).
  - Bradicardia sintomática.
  - Taquicardia ventricular de reciente diagnóstico.

Es preciso establecer el *riesgo de suspensión del tratamiento crónico con antiagregantes* para poder disminuir el *riesgo de complicaciones tromboticas arteriales* asociados a la suspensión global mediante la terapia puente si se precisa<sup>50</sup>.

También se necesita estratificar el *riesgo trombotico en pacientes que precisen anticoagulación prolongada* para poder realizar las debidas terapias puente y disminuir el riesgo consecuente con su suspensión<sup>51</sup>.

#### **I.4.2.11 Programas de ahorro de sangre**

La consulta preanestésica es también el lugar adecuado para comenzar a establecer el programa de ahorro de sangre. La ATR es una técnica quirúrgica que se asocia a un sangrado perioperatorio importante, destinada a una población diana creciente y envejecida, que supone una inversión importante de recursos<sup>38</sup>.

Estos pacientes acuden a la consulta con una elevada incidencia de anemia perioperatoria, que varía entre el 10 y el 75 % en función de los criterios definitorios aplicados y la comorbilidad de la población considerada. La edad es un factor preoperatorio predisponente y la prevalencia de anemia preoperatoria aumenta con la edad. La pérdida hemática perioperatoria oscila entre el 24 y el 77% de la masa total de eritrocitos. Así, la corrección de un estados anémico basal previo a la intervención es una prioridad, pues es uno de los mejores factores predictivos de transfusión perioperatoria<sup>38</sup>.

Hoy día está infrecuentemente justificada la realización de una predonación para una transfusión autóloga de sangre. Los beneficios potenciales de la autodonación son anulados por el incremento de la incidencia de anemia preoperatoria y el aumento de la incidencia de transfusión total.

#### **I.4.2.12 Información al paciente**

Como en todo acto médico, es preciso informar al paciente acerca del tipo de anestesia que se prevé realizar y de sus peculiaridades y riesgos individualizados, de la posibilidad de transfusión sanguínea y de la analgesia postoperatoria, incluidas las técnicas locorreregionales<sup>38</sup>.

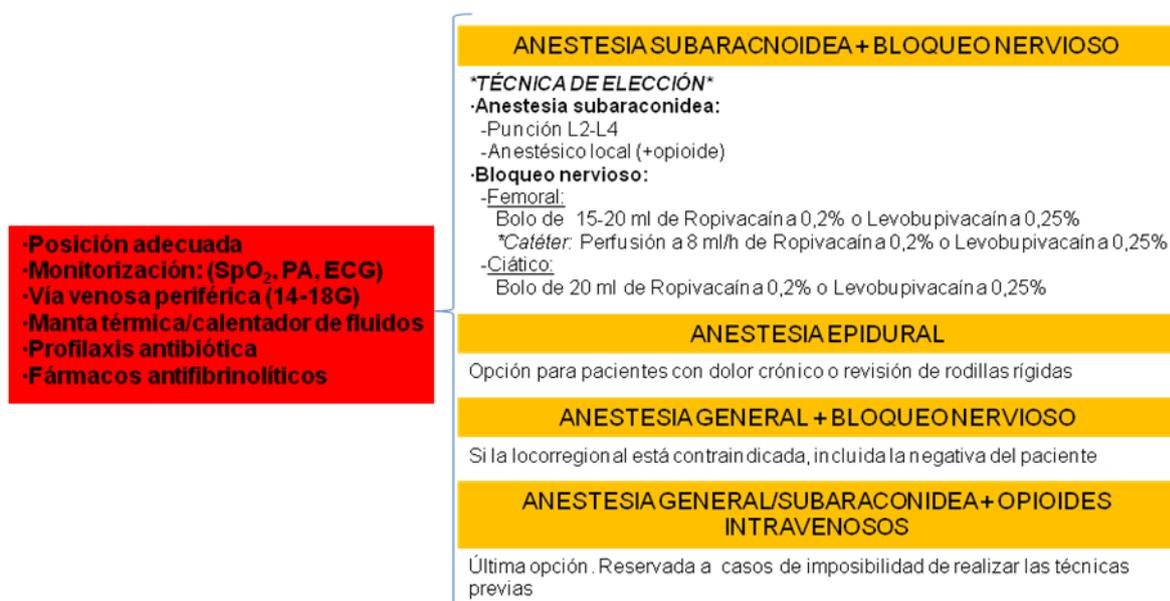
#### **I.4.2.13 Obtención del consentimiento**

La obtención del consentimiento informado del paciente no ha de interpretarse como un trámite médico-legal, sino como parte de la práctica médica. En él se refuerza la relación médico-paciente, dejando constancia por escrito del acuerdo, y potenciando la ética médica.

### I.4.3 INTRAOPERATORIO

Las técnicas anestésicas deben proporcionar condiciones intraoperatorias estables y permitir una rápida recuperación del paciente. Hoy día existen muchas evidencias de que la anestesia regional puede cumplir estos objetivos y facilitar una rápida rehabilitación, mejorando la recuperación funcional<sup>38,59</sup>.

En general las técnicas regionales son de primera elección, quedando reservada la anestesia general para contraindicaciones de la locorregional. Sea cual sea la técnica anestésica empleada es necesario proveer una analgesia adecuada que proporcione un control óptimo del dolor y minimice los efectos secundarios, como los bloqueos analgésicos nerviosos (**Figura I.4.5**)<sup>38</sup>.



SpO<sub>2</sub>: Saturación periférica de oxígeno; PA: Presión Arterial; ECG: Electrocardiografía

Adaptado y modificado de: Sánchez Etayo G *et al*<sup>38</sup>.

**Figura I.4.5. Esquema de las técnicas anestésicas intraoperatorias y analgesia postoperatoria.**

#### I.4.3.1 Anestesia locorregional

Son varios los argumentos a favor de la realización de técnicas locorregionales respecto a la anestesia general, aunque no existe ningún estudio totalmente concluyente<sup>38,60,61</sup>.

La anestesia neuroaxial, en ausencia de contraindicaciones y una vez estimada la relación riesgo-beneficio, reduce el riesgo de mortalidad y morbilidad perioperatorias comparada con la anestesia general, debiendo de ser considerada, según las recomendaciones ESC/ESA 2014 siendo de clase IIb nivel B<sup>48</sup>.

La mayoría de los estudios han constatado las siguientes ventajas potenciales a favor de la anestesia locorregional<sup>38</sup>:

- Menor incidencia de enfermedad tromboembólica venosa.

- Disminución de las necesidades transfusionales perioperatorias, explicadas por la reducción de las pérdidas hemáticas tanto intraoperatorias como postoperatorias debido a la disminución de la presión arterial y a la venodilatación.
- Menor desorientación en pacientes ancianos.
- Menor respuesta hormonal al estrés quirúrgico.
- Disminución de las náuseas y vómitos postoperatorios.
- Menor estancia hospitalaria.

La anestesia subaracnoidea (también llamada bloqueo subaracnoideo -BSA-, anestesia raquídea, intradural o intratecal) es frecuentemente rápida, segura y fácil de realizar tras un adecuado aprendizaje. Es la técnica anestésica óptima para la ATR, debido al perfil de recuperación y la analgesia en el periodo postoperatorio, junto con la posibilidad de administrar opioides subaracnoideos. Se puede realizar una punción en el espacio L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> con dosis única de anestésico local, tanto con BSA selectivos con anestésicos locales hiperbaros (6-10 mg de bupivacaína 0,5% hiperbara), como con anestésicos locales isobaros o hipobaros (10-15 mg de bupivacaína 0,5% isobara o 10-15 mg de levobupivacaína 0,5%), asociando una sedación superficial o moderada con midazolam<sup>48</sup>. La adición subaracnoidea de fentanilo a dosis bajas (5-15 µg) como coadyuvante del anestésico local (AL) potencia el efecto del bloqueo, permitiendo disminuir la dosis total del AL y minimizar los sus efectos secundarios, especialmente con una técnica de bloqueo selectivo<sup>62,63</sup>.

La anestesia epidural (también llamada peridural o metamérica) proporciona un control óptimo del dolor, pero tiene mayor incidencia de complicaciones comparada con la subaracnoidea. Es más frecuente la retención urinaria, que puede retrasar el inicio de la movilización, y el paciente suele estar menos confortable por los efectos motores y sensitivos en las extremidades si su duración es excesiva. Así, no es la técnica analgésica intraoperatoria de primera elección para la ATR<sup>38</sup>.

#### **I.4.3.2 Anestesia general**

No posee grandes peculiaridades en este tipo de cirugía, aunque los pacientes con sobrepeso u obesidad pueden presentar mayor incidencia de vía aérea difícil. Se puede mantener la vía aérea permeable con tubo endotraqueal o con mascarilla laríngea, aunque es recomendable el bloqueo neuromuscular<sup>38</sup>.

## I.4.4 POSTOPERATORIO

### I.4.4.1 Complicaciones postoperatorias específicas en la artroplastia total de rodilla

Las complicaciones en la ATR más específicas de la anestesia son<sup>38,64</sup>:

#### a) Pérdidas sanguíneas

Una ATR primaria supone una pérdida media de sangre de  $1000 \pm 1500$  ml de sangre, que se corresponde con una pérdida de hemoglobina de  $3,85 \pm 1,4$  g/dl, teniendo el 87% de los pacientes una pérdida  $< 5,25$  g/dl de hemoglobina. La hemoglobina basal, la presión arterial, la volemia y la edad son factores predictores de transfusión sanguínea perioperatoria. Los pacientes con una hemoglobina basal  $< 10$  g/dl tienen una probabilidad de transfusión del 90%, que se reduce al 15-25% si la hemoglobina basal es  $> 13,5$  g/dl<sup>65</sup>.

Es importante una fluidoterapia cuidadosa, pues los pacientes ancianos y los pacientes con comorbilidades asociadas tienen unos mecanismos compensatorios a la hipovolemia disminuidos.

#### b) Enfermedad tromboembólica venosa

Sin profilaxis, tras la ATR la probabilidad de una trombosis venosa profunda (TVP) es del 40-60%, por lo que la ATR está clasificada como cirugía de alto riesgo de desarrollo de TVP, de acuerdo con la 8ª guía ACCP (*American College of Chest Physicians*)<sup>66</sup>. Por ello, es básico usar anticoagulantes en el periodo perioperatorio en estos pacientes.

El riesgo máximo de trombogénesis sucede principalmente durante la ATR, más que después. Las técnicas convencionales de cementación generan embolismos de tejido con trombolastina al interior de las venas, generando la activación de la cascada de la coagulación y la trombogénesis. El uso de técnicas de vacío óseo ha demostrado reducir la cantidad de embolismos. Las medias de compresión neumática externa junto a la anticoagulación reduce significativamente la trombosis venosa<sup>66</sup>.

A pesar de la tromboprofilaxis farmacológica los pacientes sometidos a una ATR continúan estando en riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) tras la cirugía. Los pacientes con un alto índice de comorbilidad de Charlson, historia de enfermedad cardiovascular y ETEV previa tienen un mayor riesgo de ETEV postoperatoria<sup>67</sup>.

#### c) Complicaciones cardiovasculares

Por la edad avanzada de los pacientes con gonartrosis, muchos tienen un estado cardiovascular basal afectado, por lo que tienen mayor riesgo de desarrollar una

complicación cardiovascular en el perioperatorio. La frecuencia global de complicaciones cardiovasculares graves tras la ATR a los 30 días es del 2,2%, siendo la frecuencia de infarto miocárdico del 0,4%, la de la enfermedad tromboembólica venosa clínicamente relevante del 2,2% (0,7% en el embolismo pulmonar y 1,5% en la trombosis venosa profunda), y 0,5% de mortalidad<sup>43</sup>.

d) Complicaciones relacionadas con el uso del cemento

Existe el riesgo de aparición del *síndrome por cementación*, que en la ATR suele manifestarse como hipotensión e hipoxemia al liberar el manguito de isquemia. Material formado por microémbolos de sangre, grasa o plaquetas son enviados a la circulación por una alta presión intramedular generada durante la cementación y la inserción de la prótesis. Los episodios embólicos pueden observarse mediante ecocardiografía transesofágica y se correlacionan con cambios hemodinámicos (caída de la presión arterial sistémica, aumento de la presión arterial pulmonar, y disminución de la fracción de eyección del ventrículo derecho). La hipoxemia es indicativa de una caída concomitante de la saturación de oxígeno. La tolerancia del paciente a estos eventos depende del estado pulmonar basal y de la cantidad de émbolos recibidos por los vasos pulmonares. Estos son observados más frecuentemente en ATR bilaterales y en pacientes infrarreatados. Por eso es vital asegurarse de que los pacientes no están hipovolémicos antes de la cementación<sup>38</sup>.

e) Complicaciones relacionadas con el uso del torniquete (isquemia)

Las complicaciones pueden aparecer por un uso inapropiado y pueden estar asociadas a las diferentes fases del uso del torniquete-exanguinación de la extremidad, inflado, mantenimiento, fallo en el mantenimiento, y desinflado del torniquete, y principalmente son:

· *Cambios hemodinámicos y metabólicos.*

El uso del torniquete reduce las pérdidas de sangre intraoperatorias, disminuye el riesgo de complicaciones relacionadas con el uso de cemento, y el tiempo quirúrgico por provocar un campo más exangüe. Pero también provoca una serie de cambios hemodinámicos y metabólicos en el paciente. Inicialmente se produce un aumento de la presión arterial, incrementando las resistencias vasculares sistémicas, que pueden suponer un fallo ventricular izquierdo en pacientes predispuestos. En el momento de la liberación de la isquemia se produce hipotensión arterial. Ambos son compensados correctamente en pacientes con una correcta respuesta hemodinámica, pero pueden tener importancia en pacientes con alteraciones cardíacas.

Tras la desinsuflación se liberan al torrente sanguíneo los productos del metabolismo anaerobio producidos durante la isquemia, por lo que aumentan los niveles sanguíneos de lactato, CO<sub>2</sub> y potasio, que aunque no suele tener repercusión clínica en la mayoría de los pacientes pueden ser deletéreos para miocardios susceptibles. Una revisión sistemática y un meta-análisis encontraron un sangrado mayor intraoperatorio en pacientes sin uso de torniquete, pero sin diferencias finales en sangrado total ni en la tasa de transfusiones<sup>68</sup>. De cualquier manera, hay una tendencia de mayor número de complicaciones en los pacientes en los que se usa torniquete comparado con los que no se usa.

#### ·*Sobrecarga de volumen*

Al exanguinar una extremidad con esta medida, se moviliza la sangre que contiene de la circulación periférica a la central. Si la extremidad exanguinada es un miembro inferior, se produce un incremento significativo de la presión venosa central (PVC) media de 9,7 cm de H<sub>2</sub>O. Si se realiza en los dos miembros inferiores, el aumento es de 14,5 cm de H<sub>2</sub>O mantenido hasta la liberación del manguito en el 80 % de los casos. La exanguinación estimada de los dos miembros inferiores añade de 700 a 800 ml a la circulación central. Con una reserva cardiovascular pobre, la sobrecarga de volumen no puede tolerarse. Se han descrito casos de parada cardíaca posterior a la exanguinación bilateral de los dos miembros inferiores. Si aparecen signos de desarrollo de sobrecarga de volumen, el uso del torniquete debería abandonarse o usarse con un apropiado manejo de líquidos, vasodilatación y monitorización.

#### ·*Trombosis venosa profunda.*

El uso de torniquete no parece aumentar el riesgo de trombosis venosa profunda<sup>64</sup>.

#### ·*Lesiones arteriales*

Es posible una trombosis arterial al movilizar placas existentes en la arteria. Se debe de prever en pacientes con riesgo de oclusión arterial (isquemia arterial previa en extremidades, historia de embolia arterial, ancianos, carcinoma, etc.).

#### ·*Lesiones nerviosas*

Los torniquetes son inflados habitualmente hasta una presión 100 mmHg por encima de la presión arterial sistémica durante 1-3 horas. El daño nervioso después de un uso del torniquete por encima de los 120 minutos se ha atribuido a una combinación de efectos por isquemia y por trauma mecánico directo. En el postoperatorio se ha descrito la aparición de disfunción neurológica por compresión nerviosa hasta en el 7% de los pacientes sometidos a una ATR, con una incidencia de

parálisis del nervio ciático poplíteo externo de un 0,3-10%. Se puede causar por una combinación de la isquemia y la tracción quirúrgica<sup>69</sup>.

·*Dolor por el torniquete*

El uso del torniquete genera dolor en más del 66 % de los pacientes. Sucede principalmente a los 30 a 60 minutos tras su uso en pacientes que reciben anestesia regional del brazo o pierna. El dolor es descrito como difuso, profundo, urente, progresivo hasta hacerse insufrible y, que se alivia inmediatamente tras liberar el manguito. Sucede pese a una anestesia locorregional adecuada para la cirugía. Es uno de los factores más importantes limitantes en la duración del tiempo de isquemia con la anestesia regional.

·*Cambios tisulares:*

-*Traumatismo cutáneo.* Puede suceder secundariamente a una colocación inadecuada del relleno y del manguito. La aplicación floja o con arrugas puede traumatizar la piel por presión cuando se infla el manguito. Pueden producirse: magulladuras, excoriaciones, equimosis, ampollas, quemaduras en la piel cuando las soluciones se ponen debajo del manguito (como el alcohol yodado o la clorhexidina alcohólica). El uso de un plástico distal al torniquete podría evitar estas lesiones.

-*Edema.* Tras desinflar el manguito, inmediatamente existe hinchazón de la extremidad involucrada. No está relacionado con la presión y el tiempo de isquemia. Se debe a la reperfusión de la extremidad y a la reacción hiperémica tras la isquemia. La heparina y los corticoides no han ayudado en su resolución. Puede limpiarse la extremidad con suero salino frío al soltar el manguito para disminuir el edema y congestión venosa.

-*Síndrome compartimental.* Es muy raro. Es necesario incluirlo en el diagnóstico diferencial de la disfunción neurológica y vascular post-torniquete.

-*“Síndrome post-torniquete”.* La extremidad está pálida, hinchada y rígida, pero sin parálisis. Dura de una a seis semanas. Su causa principal es el edema postoperatorio.

#### **I.4.4.2 Cuidados postoperatorios**

Son varias los puntos a tener en cuenta<sup>64</sup>:

·*Postoperatorio inmediato*

Debe realizarse en una URPA (Unidad de Recuperación Postanestésica) durante un periodo limitado de tiempo, frecuentemente unas 2 horas. Los pacientes con riesgo

quirúrgico moderado o alto, o aquellos con complicaciones intraoperatorias pueden precisar pasar su postoperatorio inmediato en Unidades de Cuidados Críticos.

#### ·Oxigenoterapia

El uso de oxígeno suplementario es un tratamiento, por lo que debe de ser prescrito tanto su método de administración, flujo, fracción inspirada de O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>), duración, monitorización de la eficacia y momento de finalización. Debe de ser realizada en función de las condiciones clínicas del paciente. Una saturación periférica de O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>) del 90-95% se corresponde con una PaO<sub>2</sub> de 60-80 mmHg, por lo que es un objetivo adecuado para la mayoría de los pacientes mantener cifras superiores al 90%. Las alteraciones en la oxigenación durante el postoperatorio inmediato ocurren frecuentemente. La hipoxia de origen pulmonar sucede principalmente por alteraciones de la perfusión o por aumento del *shunt* intrapulmonar. La hipoxia no respiratoria es causada principalmente por un descenso en el gasto cardíaco o por un aumento del consumo tisular de O<sub>2</sub>. La cirugía de recambio óseo está asociada con embolismos pulmonares. La oxigenoterapia preventiva se prescribe para reducir las manifestaciones y consecuencias de la hipoxia tisular.

#### ·Analgesia

Una adecuada debe ser realizada desde la inducción de la técnica anestésica aplicada, aunque si resulta insuficiente o ha fracasado debe de ser optimizada cuanto antes en el lugar elegido para el postoperatorio inmediato. Este apartado se desarrollará extensamente más adelante.

#### ·Fluidoterapia

Debe ser equilibrada, y proporcional al sangrado, mayor aún en los pacientes de alto riesgo perioperatorio (ASA-III y IV).

#### ·Coagulopatía

Debe ser tratada precozmente.

#### ·Transfusión

La decisión de iniciar la transfusión de hematíes depende también de las comorbilidades, especialmente la cardiopatía isquémica.

#### ·Anticoagulantes postoperatorios

-*Acenocumarol*. Es un anticoagulante oral de acción directa derivado del dicumarol, que inhibe el ciclo de interconversión de la vitamina K desde su forma oxidada a la reducida. La vitamina K (Vit K) reducida es el cofactor esencial para la síntesis hepática de las proteínas Vit K dependientes, incluyendo factores de coagulación (II, VII, IX, X) y proteínas anticoagulantes (proteína C, proteína S y AT). Induce una síntesis defectuosa

de todas las proteínas vitamina K dependientes. Pero su efecto anticoagulante se debe principalmente a la disminución de los niveles plasmáticos de protrombina funcional. Es empleado en pacientes con tratamiento a largo plazo por TVP, valvulopatía, o por fibrilación auricular, con un objetivo de INR (*International Normalized Ratio*) de 2,5. Se reintroduce en el postoperatorio realizando terapia puente con heparinas<sup>51,64,70</sup>.

*-Heparinas de bajo peso molecular (HBPM).* Son obtenidas por depolimerización química o enzimática de la heparina no fraccionada (HNF), obteniéndose moléculas más pequeñas con pesos moleculares entre 1 y 10 kilodaltons, por lo que se les denomina *de bajo peso molecular*. Según la técnica de depolimerización (fraccionamiento) utilizada, se obtienen distintos tipos de HBPM, cuyas propiedades farmacocinéticas son también distintas. Como la (HNF), aceleran la inhibición del factor Xa y la trombina por AT, con la que forman un complejo. Sin embargo, se diferencian en que las HBPM inhiben más al factor Xa que a la trombina (relación de inactivación Xa: trombina de 4:1 a 2:1). El complejo HBPM+AT, al igual que el complejo HNF+AT, tampoco puede inhibir al factor Xa que ya está unido al coágulo. El uso precoz de HBPM junto al uso de técnicas regionales, medias de compresión gradual y las medias de compresión neumática intermitente, disminuye el riesgo de ETEV<sup>64</sup>. La duración óptima de la profilaxis es desconocida. Las HBPM deben de ser mantenidas como mínimo por 10 días rutinariamente en pacientes considerados de alto riesgo. La profilaxis extendida hasta los 35 días es apropiada para pacientes de alto riesgo o TVP<sup>66,71</sup>. En nuestro medio la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) recomienda en su documento de consenso prolongar rutinariamente la tromboprofilaxis hasta los 28-35 días tras la ATR<sup>72</sup>.

*-Nuevos fármacos anticoagulantes:*

*·Fondaparinux.* Es un pentasacárido sintético, usado como alternativa válida a las HBPM. Es un inhibidor selectivo del factor Xa por su unión alostérica sobre la AT. Posee una vida media prolongada, de 18 horas. Su acción anticoagulante tiene una respuesta predecible que permite su administración mediante una dosis subcutánea única diaria<sup>51,64,70</sup>.

*·Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)*

*-Acción anti-Xa. Rivaroxabán, Apixaban y Edoxaban,* inhiben directamente el F-Xa, sin necesitar biotransformación ni la presencia de antitrombina. Ambos se han estudiado y aprobado para la profilaxis de ETEV en la ATR y la ATC<sup>51,64,70</sup>. Poseen

un antídoto específico que se encuentra en estudio, *Andexanet alfa*, cuyos resultados iniciales están siendo prometedores<sup>73</sup>.

-Acción anti-IIa. *Dabigatrán* inhibe directamente la trombina, precisando una biotransformación hepática de su profármaco (dabigatrán etexilato) para realizar su acción. También ha sido autorizado en la profilaxis de ETEV en la ATR y la ATC. Posee un antídoto de acción directa, el *Idarucizumab*, que es una fracción de un anticuerpo monoclonal que se une al dabigatrán con mayor potencia que éste a la trombina y así lo neutraliza a los 5 minutos de su administración intravenosa<sup>74</sup>.

-*Manejo perioperatorio*. En nuestro medio se recomienda seguir las guías actualizadas de la SEDAR de los inhibidores de la hemostasia, clásicos o modernos<sup>51,64,70</sup>.

-*Riesgo de hematoma epidural*. Está aumentado con el uso de anticoagulantes. Para la retirada de un catéter epidural deben esperarse 12 horas si se administró HBPM profiláctica (1 mg/kg/24 h) y 24 horas si se administra HBPM terapéutica (1 mg/kg/12h), como para la realización de una técnica neuroaxial. Para administrar la primera dosis de HBPM a 0,5-1 mg/kg, profiláctica o terapéutica, deben de esperarse mínimo 6 horas tras la retirada del catéter epidural y 24 horas si la punción fue hemática, como tras la realización de técnicas anestésicas neuroaxiales<sup>70,75</sup>. En pacientes tratados con acenocumarol, el TP y el INR deben de comprobarse antes de la realización de un bloqueo neuroaxial, y el catéter epidural no debe de retirarse si el INR es mayor de 1,5.

#### **I.4.4.3 Analgesia postoperatoria**

La analgesia postoperatoria en la ATR supone un reto para el anestesiólogo, ya que la intensidad del mismo es alta. El dolor en estos pacientes puede contribuir a la aparición de complicaciones relacionadas con la inmovilización y el alta hospitalaria, e interferir en el resultado funcional de la intervención. Incluso se ha demostrado un aumento en el sangrado postoperatorio en los pacientes con mal control del dolor, posiblemente relacionado con una excesiva descarga simpática y de los valores de la presión arterial<sup>76</sup>. Por esto, un correcto control del dolor permite realizar precozmente la fisioterapia y la deambulación, mejorando la rehabilitación y disminuyendo el sangrado postoperatorio.

Existen diversos métodos de control del dolor tras la ATR. La técnica analgésica ideal deberá mantener al paciente sin dolor, minimizando la aparición de efectos secundarios y permitiéndole conservar la función motora correctamente en ambas extremidades para realizar la rehabilitación precoz<sup>38</sup>.

a) Analgesia intravenosa con opiáceos

La infusión intravenosa de opiáceos, en perfusión continua o con sistemas de *analgesia controlada por el paciente* (PCA), ha sido la técnica que peores resultados en el control del dolor en la ATR. Es la técnica que más efectos secundarios produce (náuseas y vómitos, sedación, mareo, prurito y retención urinaria)<sup>59</sup>.

Así, esta técnica ha quedado relegada a los casos excepcionales en los que no sea posible realizar una técnica locorreional o como rescate del fracaso de las técnicas locorreionales<sup>77</sup>.

b) Analgesia locorreional

b.1) Analgesia epidural

La analgesia epidural con anestésico local (AL) ha sido una de las técnicas analgésicas más utilizada para la ATR en las últimas décadas. La perfusión continua de AL en el espacio epidural durante las primeras 24-48 horas de la intervención, ha demostrado proporcionar un nivel analgésico superior a la administración sistémica de opiáceos, sobre todo en las primeras horas, pero sin disminuir los efectos secundarios sobre todo si se usan opiáceos asociados al AL en perfusión epidural (hipotensión arterial, prurito, o retención urinaria), excepto la sedación que es más frecuente con los opiáceos.

Además la administración de AL por vía epidural produce en mayor o menor medida bloqueo motor bilateral, por lo que dificulta el inicio de la deambulacion. Es destacable también que existe evidencia de que los pacientes sometidos a una ATR tienen un riesgo aumentado de presentar complicaciones neurológicas graves debido al bloqueo epidural. Probablemente influirán factores como cambios degenerativos espinales y el uso de fármacos anticoagulantes. Por lo tanto, con el bloqueo analgésico epidural se obtiene mejor analgesia, pero no un mejor perfil de efectos secundarios.

Aún así, el mejor efecto analgésico permite realizar la rehabilitación de forma precoz y bien tolerada<sup>38</sup>.

b.2) Bloqueo de plexos y nervios periféricos

Los bloqueos anestésicos de los nervios que inervan la rodilla parecen proporcionar una analgesia tan eficaz como la epidural con una menor incidencia de efectos secundarios, por lo que ha surgido gran interés en su aplicación en los últimos años<sup>40,78</sup>. Los avances en localización nerviosa mediante ecografía y el uso de catéteres colocados en el plexo o nervio diana para realizar bloqueos nerviosos continuos han propiciado el uso de estas técnicas para la ATR. Por esto, parece que esta técnica posee un mejor equilibrio entre una buena analgesia y una menor aparición de efectos secundarios.

La inervación de la rodilla depende de los nervios femoral, ciático y en menor medida del obturador. No siempre es preciso bloquear todos ellos, y se puede combinar el bloqueo de alguno de ellos con la administración sistémica de analgésicos. La realización de los bloqueos previa a la inducción anestésica posee una serie de ventajas teóricas como: identificación precoz de una inyección intraneural o intravascular accidental y el inicio del efecto analgésico antes de comenzar la cirugía. Pero también pueden ser realizados con el paciente anestesiado si la técnica es meticulosa, o en el postoperatorio inmediato<sup>38</sup>. Los bloqueos usados son<sup>38</sup>:

*-Bloqueo del plexo lumbar.* El plexo lumbar proporciona inervación sensitiva y motora a la extremidad inferior mediante los nervios: femoral, obturador y femorocutáneo. Asociando un bloqueo del nervio ciático al bloqueo del plexo lumbar se puede realizar la cirugía en el muslo, rodilla, pierna y pie, u obtener una analgesia postoperatoria eficaz. Puede resultar útil en varias cirugías de cadera, pero es insuficiente como bloqueo anestésico único para implantes o recambios en la cadera. El concepto y la técnica de este bloqueo es similar al bloqueo paravertebral torácico, pero a nivel lumbar. Como todo bloqueo nervioso periférico, en la actualidad puede ser realizado con neuroestimulador, ecoguiado, o mediante ambas técnicas de localización simultáneamente. El uso de la ecografía ha aumentado la seguridad y el éxito de este bloqueo, permitiendo que este bloqueo sea usado con más frecuencia que años atrás, debido a que es una técnica avanzada<sup>79,80</sup>. Aún así este bloqueo no es muy empleado como primera opción anestésica o analgésica.

*-Bloqueo del nervio femoral.* Hay suficiente evidencia de que debe de ser incluido en la técnica analgésica utilizada para la ATR. Suelen usarse AL de duración prolongada. Puede realizarse con técnicas continuas mediante catéter, aunque su principal problema es producir un mayor grado de bloqueo motor que si resulta excesivo puede retrasar el inicio de la deambulación o provocar caídas que complican el postoperatorio<sup>38</sup>.

*-Bloqueo del nervio ciático.* Algunos autores encuentran beneficioso añadir el bloqueo ciático, mientras que otros no han evidenciado mejorías respecto al bloqueo femoral aislado. Pero existen estudios que demuestran una mayor calidad analgésica utilizando técnicas continuas en el bloqueo ciático, principalmente a partir de las 12-20 horas postoperatorias<sup>38</sup>.

*-Bloqueo del nervio obturador.* Resulta controvertido el uso sistemático de este bloqueo, ya que existe gran variabilidad en la población respecto a la contribución del

nervio obturador en la inervación de la rodilla. Así, no es estrictamente necesario su bloqueo<sup>38</sup>.

*-Bloqueo del canal del aductor.* El canal aductor (también llamado canal subsartorial o canal de Hunter) es un túnel aponeurótico situado en el tercio medio del muslo, el cual es atravesado por un número considerable de nervios: el nervio safeno, el nervio del vasto medial, la rama posterior del nervio obturador y, en algunos casos, el nervio cutáneo medial (61 % de las disecciones del estudio de Horner) y la rama anterior del nervio obturador. Excepto el nervio del vasto medial, el resto de nervios que atraviesan el canal tienen una única función sensitiva y representan un papel importante en la inervación sensitiva de la rodilla. Así, un bloqueo nervioso ecoguiado con AL a este nivel sólo afectaría a la rama motora de nervio del vasto medial, provocando únicamente el bloqueo motor del vasto medial<sup>81</sup>. Recientemente el bloqueo del canal aductor se ha propuesto como una modalidad analgésica alternativa al bloqueo del nervio femoral para la cirugía de rodilla. Posee ventajas frente a otras técnicas clásicas, puesto que previene o disminuye la debilidad del cuádriceps y la inestabilidad en la deambulación<sup>82</sup>. Se recomienda complementar esta técnica analgésica con un abordaje multimodal más amplio: infiltración intraoperatoria de la cápsula posterior con AL con vasoconstrictor y morfina, y AINEs sistémicos postoperatorios.

Por todo ello, el bloqueo femoral ha sido considerado el *gold standard* para la analgesia postoperatoria de artroplastia de rodilla<sup>81</sup>. Una de las técnicas más extendidas consiste en una solución intermedia: bloqueo continuo femoral con bloqueo ciático con dosis única.

Es recomendable asociar una analgesia intravenosa con AINE a los bloqueos nerviosos realizados, que permite disminuir la dosis de AL o incluso utilizar inyecciones únicas en vez de continuas o disminuir el bloqueo motor<sup>38</sup>.

### b.3) Técnica de bloqueo continuo

El objetivo de la colocación de un catéter perineural es colocar el catéter lo más cercano posible al nervio. Puede colocarse mediante una *técnica clásica*, con una aguja estimulable mediante neuroestimulador, o mediante una *técnica ecoguiada*. La ecografía permite el control de la punción y de la inyección en tiempo real a través de la aguja, pero resulta complicado localizar la punta del catéter mediante ecografía. El uso de

*catéteres estimulables* aumenta la profundidad del bloqueo sensitivo y motor, permitiendo utilizar perfusiones de bajo volumen al mejorar la efectividad<sup>38</sup>.

Las principales complicaciones asociadas al uso de catéteres perineurales son<sup>38</sup>:

*-Colonización o infección del catéter.* La implantación de los catéteres precisos para la ATR se realiza en una zona anatómica asociada a un elevado índice de colonización e infección, la ingle. La incidencia de colonización de catéter perineural femoral llega hasta el 57%, en otras localizaciones es menor (epidural 35%, caudal 20%, poplíteo 7,5%). El microorganismo aislado más frecuentemente procede de la piel del paciente, *Staphylococcus epidermidis*, aunque éste se asocia con poca relevancia clínica. A pesar del elevado índice de colonización la clínica infecciosa es extremadamente infrecuente. Por ello, su significado clínico es mínimo y no está recomendado el cultivo sistemático del catéter tras su retirada, salvo que exista dolor local o signos de infección local fiebre o escalofríos. La sospecha clínica de infección supone la retirada del catéter, su cultivo y precisa una prueba de imagen para descartar un absceso en el psoas (inicialmente ecografía, y si se precisa posteriormente TC o RMN).

*-Punción vascular inadvertida.* Puede suceder tanto en el momento de la inserción del catéter como posteriormente por migración. Por eso se recomienda aspirar siempre antes de inyectar y una vez cada 24 horas si se realiza una perfusión.

*-Acodamientos y anudamientos del catéter.* En algunas ocasiones puede acodarse el catéter, impidiendo la administración del AL. En raras ocasiones se han descrito anudamientos de catéteres que impiden su extracción, que suceden más frecuentemente si los catéteres son introducidos en exceso para retirarlos después. Se recomienda que el catéter quede introducido a nivel perineural entre 3 y 6 cm, y no debe de introducirse más de lo necesario, pues la aparición de bucles favorece el anudamiento. Si se anuda un catéter debe de retirarse con una tracción mantenida pero evitando su rotura, algunos autores recomiendan retirar el catéter femoral en posición semisentada para disminuir la tensión entre las fascias. Si no es posible retirar el catéter deberá extraerse quirúrgicamente.

*-Fuga del anestésico local a través del punto de inserción.* En ocasiones y según la situación del catéter, el espacio no tiene suficiente elasticidad para albergar el volumen inyectado sin generar una elevada presión. Esta presión hace que el AL fugue a través del punto de punción y que la perfusión no llegue en su totalidad. Es

difícil conocer la posición exacta del catéter, y en estos casos se recomienda retirarlo y colocarlo de nuevo sólo si la analgesia no es efectiva.

*-Retirada involuntaria parcial o total del catéter.* Es una complicación relativamente frecuente que llega hasta el 20%. Para prevenirla se puede tunelizar el catéter o insertarlo después de la intervención quirúrgica, para evitar que los movimientos intraoperatorios de la extremidad y la colocación del torniquete movilicen el catéter.

*-Lesión nerviosa.* Su incidencia es extremadamente baja, como en las técnicas de punción única. La clínica más frecuente consiste en parestesias en el territorio femoral que persisten tras un tiempo de la intervención. Precisa la realización de electromiografía, electroneurografía y ecografía para descartar la existencia de hematoma o sección nerviosa. Si no existe hematoma ni sección nerviosa, la sensibilidad suele recuperarse con el tiempo.

## **I.5 PROGRAMAS DE AHORRO DE SANGRE EN LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA: DOCUMENTO SEVILLA 2013.**

### **I.5.1 GENERALIDADES Y DEFINICIÓN**

Se han descrito numerosas técnicas para disminuir el sangrado perioperatorio de la ATR, que comprenden desde el uso de isquemia intraoperatoria con torniquete, pasando por la autotransfusión, hasta el uso de fármacos (**Figura I.5.6**).

En 2006 fue publicado el Documento Sevilla (DS) sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica (ATSA)<sup>83</sup>. Su objetivo original fue generar *recomendaciones* basadas en la mejor evidencia disponible sobre las indicaciones de las ATSA, a fin de asesorar a todos los profesionales involucrados en la administración de las transfusiones sanguíneas y las ATSA<sup>84</sup>.

El Documento define las ATSA como toda medida encaminada a disminuir los requerimientos transfusionales y, por tanto, la transfusión de hematíes, preservando en todo momento la seguridad del paciente.

En 2013 se publicó la actualización del Documento Sevilla que supuso la actualización del 2006, generando un nuevo documento de consenso entre las sociedades españolas de Anestesiología y Reanimación (SEDAR), Hematología y Hemoterapia (SEHH), Farmacia Hospitalaria (SEFH), Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Trombosis y Hemostasia (SETH) y Transfusiones Sanguíneas (SETS). Fue elaborado por un panel de

expertos de las 6 sociedades realizando una revisión sistemática de la literatura médica existente sobre las ATSA dirigidas a disminuir la transfusión de concentrados de hematíes y para el buen uso de la ATSA y se elaboraron las recomendaciones según la metodología “GRADE”<sup>84</sup>.

*Este documento actualizado será la base para el desarrollo de este apartado de la tesis, por lo que será ampliamente desarrollado, comentado y citado durante la realización del mismo.*

### I.5.2 METODOLOGÍA “GRADE”

Para realizar las recomendaciones el DS 2013 usa el sistema GRADE<sup>85-87</sup> (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que emplea los siguientes conceptos clave:

·*Calidad de la evidencia*: indica hasta qué punto nuestra confianza en la estimación de un efecto es adecuada para apoyar una recomendación. También es conocida como nivel de evidencia.).

·*Fuerza de la recomendación*: indica hasta qué punto podemos confiar si poner en práctica la recomendación conllevará más beneficios que riesgos.

GRADE al tener dos etapas claramente diferenciadas (Calidad y Fuerza) puede ser utilizado para evaluar únicamente la calidad de la información disponible sobre un tema (p.ej. al evaluar la calidad en una revisión sistemática) o además para formular recomendaciones en el marco de la elaboración de una guía. En el caso concreto de las revisiones sistemáticas el sistema GRADE se ha adoptado por parte de la Colaboración Cochrane para evaluar la calidad de la evidencia de sus revisiones sistemáticas<sup>88-91</sup>.

La metodología GRADE divide las recomendaciones en:

·*Fuertes (Recomendación 1)*: a favor cuando se confía en que los efectos deseables de la intervención superan a los indeseables; o en contra cuando los efectos indeseables de la intervención superan los deseables.

·*Débiles (Recomendación 2)*: cuando no se disponen de pruebas concluyentes sobre los efectos de la intervención.

Especifica su nivel de evidencia con una estimación de la calidad que se correlaciona con el diseño del estudio y modificado según su análisis correspondiente (**Tabla I.5.1**):

·*Alta (A)*: hay una confianza alta en que el estimador del efecto se encuentra muy cercano al efecto real. Ensayos clínicos aleatorizados.

·*Moderada (B)*: Hay una confianza moderada en el estimador del efecto: es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real pero hay la posibilidad que existan diferencias substanciales. Ensayos clínicos aleatorizados.

·*Baja (C)*: la confianza en el estimador del efecto es baja: el estimador del efecto puede ser substancialmente diferente al efecto real. Estudios observacionales.

·*Muy baja (C)*: hay una confianza muy baja en el estimador del efecto: es muy probable que el estimador del efecto sea substancialmente diferente al efecto real. Estudios observacionales.

Así una recomendación emitida basada en el GRADE tiene implicaciones para tres poblaciones diana distintas: pacientes, clínicos y gestores, y también pueden usarse en el desarrollo de guías de práctica clínica<sup>88-92</sup>.

En el DS 2013, cuando se hizo una recomendación *fuerte*, el panel utilizó la terminología «recomendamos...» o «no recomendamos...». Alternativamente, también se utilizaron las expresiones «se puede...», «debería...» o «no debería...». Cuando se hizo una recomendación *débil*, el panel utilizó una terminología menos concluyente, tal como «sugerimos...» o «podría...»<sup>84</sup>.

**Tabla I.5.1. Evaluación del Sistema GRADE de la calidad de la evidencia según el diseño de los estudios.**

Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	Disminuir si	Aumentar si	Calidad del conjunto de la evidencia
Ensayos clínicos aleatorizados	Alta	Limitaciones en el diseño o la ejecución. Importantes (-1). Muy importantes (-2)	Fuerza de asociación Fuerte (+1) Muy fuerte (+2)	Alta (++++)
		Inconsistencia. Importante (-1). Muy importante (-2).	Gradiente dosis-respuesta Presente (+1)	Moderada (+++)
Estudios observacionales	Baja	Incertidumbre en que la evidencia sea directa Importante (-1) Muy importante (-2)	Consideración de los posibles factores de confusión que habrían reducido el efecto (+1) Sugerirían un efecto espurio si no hay efecto (+1)	Baja (++)
		Imprecisión Importante (-1) Muy importante (-2)		Muy baja (+)
		Sesgo de publicación Importante (-1) Muy importante (-2)		

Adaptado de: Alonso Coello P *et al*<sup>87</sup>.

### **I.5.3 TÉCNICAS DE AHORRO DE SANGRE EN LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA**

#### **I.5.3.1 Terapia transfusional restrictiva en pacientes no sangrantes críticos, politraumatizados y/o quirúrgicos**

La tolerancia del paciente a la anemia euvolémica depende de su reserva cardiorrespiratoria, de la cantidad de sangre perdida, y de la velocidad de las pérdidas (incluido el carácter agudo o crónico de la anemia)<sup>84</sup>.

##### ***I.5.3.1.A) Sin afectación cardiológica y/o del sistema nervioso central***

Los estudios con pacientes críticos normovolémicos adultos y pediátricos<sup>93,94</sup> incluyendo pacientes quirúrgicos, han constatado que la mayoría de la población puede tolerar cifras de hemoglobina (Hb) hasta 7-8 g/dl, siendo estas las recomendadas por la AABB (Asociación Americana de Bancos de Sangre)<sup>95,96</sup>.

##### ***I.5.3.1.B) Con afectación cardiológica y/o del sistema nervioso central***

Los pacientes anémicos con cardiopatía isquémica sintomática y/o disfunción cerebral pueden precisar cifras más altas de Hb<sup>84</sup>.

La tolerancia a la anemia es pobre en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca o con cardiopatía isquémica<sup>97</sup>. La corrección de la anemia (Hb < 11g/dl) mediante transfusión de concentrados de hematíes (TCH) mejora el resultado clínico de los pacientes anémicos mayores de 65 años y con infarto agudo de miocardio<sup>98</sup>. La eficacia de la TCH depende del grado de anemia e isquemia miocárdica. Los pacientes anémicos (< 12 g/dl de Hb) con elevación del ST mejoran su resultado clínico con la TCH<sup>99</sup>. Pero puede empeorar el resultado clínico tras la TCH en pacientes con anemia ligera o aquellos con isquemia miocárdica sin elevación del ST<sup>97</sup>. Son toleradas cifras de Hb de 8 g/dl sin incrementar la morbimortalidad en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca sin datos de isquemia perioperatoria<sup>97,100,101</sup>.

Se ha observado que en pacientes cardiopatas, octogenarios, intervenidos de fractura de cadera no empeora el resultado clínico cuando se indica la TCH según la sintomatología clínica o con un umbral transfusional  $\leq$  de 8 g/dl, respecto a los pacientes transfundidos liberalmente (umbral de 10 g/ dl)<sup>96</sup>.

El cerebro tiene poca tolerancia a la anemia por su alta tasa metabólica, por lo que precisa de una oferta de oxígeno continua y abundante. La Hb es el principal componente del transporte de oxígeno, por lo que la anemia podría afectar negativamente la función cerebral, en pacientes con daño en el sistema nervioso central (traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea y/o accidente cerebrovascular isquémico)<sup>102</sup>.

Quizás los pacientes anémicos con disfunción cerebral grave precisen niveles levemente más altos de Hb, pese a no estar aún documentado<sup>102-104</sup>.

#### **I.5.3.1.C) Seguridad**

En casi todos los estudios aleatorizados realizados en pacientes quirúrgicos euvolémicos se ha demostrado que la transfusión “restrictiva” consigue reducir el número de pacientes y el número de concentrados de hematíes alogénicos transfundidos a los mismos, sin aumentar la morbimortalidad ni la estancia hospitalaria.

Los pacientes críticos, principalmente con afectación aguda cardíaca o de la función cerebral, pueden presentar peores resultados clínicos si se permiten cifras bajas de Hb.

La anemia puede incrementar la morbimortalidad pero no siempre la TCH revierte sus efectos deletéreos<sup>84</sup>.

Así la mayoría de los pacientes con traumatismo, críticos y/o quirúrgicos pueden tolerar cifras de Hb de 7 g/dl. Sin embargo, si presentan afectación aguda cardiológica y/o del sistema nervioso central pueden precisar cifras de Hb de al menos 8 g/dl. En todo caso, *la decisión de transfundir debería de individualizarse para cada paciente*<sup>84</sup>.

#### **I.5.3.2 Donación preoperatoria de sangre autóloga**

La donación preoperatoria de sangre autóloga (DPSA) es un tipo de autotransfusión en la cual la extracción de la sangre del propio paciente se realiza días o semanas previos a la intervención. Las unidades extraídas son cribadas serológicamente, y almacenadas fraccionadas o no. La administración al paciente se realiza en el perioperatorio.

Estudios aleatorizados controlados y observacionales en pacientes adultos intervenidos de ATR indicaron una disminución del 20% en la tasa transfusional. Pero en la mayoría de estos estudios no se establecieron los criterios transfusionales (que podrían disminuir el efecto positivo de la DPSA). Además, el 60-70% de los pacientes con DPSA recibió alguna transfusión autóloga o alogénica, y el 40% de las unidades extraídas no se utilizaron<sup>105-109</sup>

*La administración preoperatoria de rHuEPO<sup>110</sup> o la recuperación perioperatoria de sangre<sup>111</sup> son al menos tan eficaces como la DPSA en disminuir los requerimientos transfusionales*<sup>84</sup>.

#### **I.5.3.3 Hemodilución aguda normovolémica**

En la hemodilución aguda normovolémica (HAN) se extrae y anticoagula un volumen determinado de sangre del paciente y se sustituye simultáneamente la volemia extraída con fluidoterapia, cristaloides y/o coloides, para mantener la euvolemia. La HAN moderada (alcanzando valores de hematocrito del 25-30% generalmente) es la más empleada, aunque

se ha utilizado la HAN extrema y otros tipos. Se utiliza en intervenciones de cirugía mayor con hemorragia moderada-grave y habitualmente se realiza después de la inducción a la anestesia y antes de la fase hemorrágica de la cirugía.

Varios meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados mostraron una pequeña reducción de la tasa transfusional en la cirugía mayor<sup>105,112</sup>. Aunque la eficacia de la HAN quedó casi anulada si existía un protocolo de transfusión y cuando se asoció o se comparó con otras técnicas de ATSA (DPSA, ácido tranexámico e hipotensión controlada).

En la mayoría de los estudios no se evidencia una reducción significativa del riesgo a recibir una TSA, aunque se ha aportado el concepto de *“tolerancia a niveles bajos de Hb”* en pacientes de bajo riesgo a la terapia transfusional. Así, pese a su bajo coste, *“la HAN sólo debería utilizarse asociada a otros métodos de ahorro de sangre en pacientes seleccionados, salvo en aquellos centros donde no puedan implementarse otras alternativas a la TSA”*<sup>84</sup>. No se puede realizar ningún tipo de recomendación sobre otras modalidades de hemodilución distintas de la HAN, como la hemodilución hipervolémica moderada o la hemodilución aguda aumentada, con la evidencia disponible<sup>84</sup>.

#### **I.5.3.4 Recuperación perioperatoria de sangre autóloga**

La recuperación perioperatoria de sangre autóloga (RPSA) puede realizarse en distintos momentos del perioperatorio y en distintas cirugías en las que se produce un sangrado significativo. Intraoperatoriamente se realiza mediante dispositivos que aspiran, anticoagulan, lavan y concentran la sangre del campo quirúrgico, y se administra al paciente en forma de concentrado de hematíes en suero salino. Postoperatoriamente se recolecta y reinfunde la sangre de los drenajes, habitualmente con dispositivos que recuperan y reinfunden sangre total filtrada y no lavada<sup>84</sup>.

En pacientes intervenidos de ATR primarias, la recuperación postoperatoria de sangre lavada y no lavada redujo un 20% el riesgo absoluto de recibir TSA, pero no el número de unidades de TSA por paciente transfundido<sup>113,114</sup>.

#### **I.5.3.5 Medidas farmacológicas para disminuir el sangrado: antifibrinolíticos**

Minimizar el sangrado perioperatorio es básico para reducir la probabilidad del paciente de recibir TSA. Puede lograrse mediante un manejo adecuado de antiagregantes y anticoagulantes, manteniendo la normotermia, con hipotensión controlada (inducida o permisiva), con una cuidadosa hemostasia quirúrgica y una cirugía mínimamente invasiva (cuando sea posible), con el uso selectivo de drenajes y usando la mínima presión de aspiración si se precisan. Por último, debe valorarse el uso de fármacos que puedan

favorecer la formación del coágulo, aseguren su estabilidad y/o retrasen su lisis, al incrementar los niveles de los factores de coagulación<sup>84</sup>.

Dentro de este grupo farmacológico para la ATR se analizó la eficacia y seguridad del ácido tranexámico (ATX) y del ácido épsilon-aminocaproico ( $\epsilon$ -ACA), no de la aprotinina al haber sido retirada del mercado.

#### ***I.5.3.5.A) Ácido tranexámico***

En los estudios con protocolo de transfusión para la ATR<sup>115</sup> la administración intravenosa (iv) de ATX disminuyó un 25% el volumen del sangrado perioperatorio y las necesidades de TSA.

La administración tópica de ATX, mediante irrigación o inyección intraarticular, también reduce el sangrado postoperatorio, pero su efecto en la reducción de TSA es menos evidente<sup>116</sup>.

Las dosis más frecuentemente utilizadas de ATX en la ATR fueron:

-*Intravenosa*: una dosis inicial de 10-15 mg/kg perioperatoriamente, seguida o no de la infusión de 1 mg/kg/h durante 4-6 h o de la repetición de la dosis inicial en el postoperatorio.

-*Uso tópico*: de 1-3 g.

El ATX será explicado posteriormente con más detalle.

#### ***I.5.3.5.B) Ácido épsilon-aminocaproico***

Tras un meta-análisis no se encontró beneficio del  $\epsilon$ -ACA en la disminución de TSA en pacientes de cirugía ortopédica<sup>117</sup>.

### **I.5.3.6 Medidas farmacológicas para aumentar la eritropoyesis**

El nivel preoperatorio de Hb el principal factor independiente de riesgo de recibir TSA.

La eritropoyesis precisa una médula ósea sana con un aporte adecuado de diferentes nutrientes (hierro y vitaminas C, B1, B6, B12 y ácido fólico) y hormonas (eritropoyetina, tiroideas y esteroideas)<sup>84</sup>.

#### ***I.5.3.6.A) Hierro***

En el DS 2013 sólo se analizó el posible beneficio de la administración de hierro oral e iv para evitar o reducir la tasa transfusional. En pacientes programados para ATR la administración de hierro (Fe), junto con la aplicación de un protocolo transfusional restrictivo, mejoró la Hb, redujo la tasa transfusional y, en algunos casos, la estancia hospitalaria<sup>118,119</sup>.

Diversos estudios clínicos aleatorizados en pacientes sometidos a ATR, artroplastia total de cadera (ATC), fractura de cadera y revascularización miocárdica mostraron que la administración de Fe oral no acelera la corrección de la anemia ni reduce la tasa de transfusión, y sí incrementa los efectos adversos<sup>120-122</sup>.

La administración de Fe iv (más 40.000 UI de rHuEPO si Hb < 13 g/dl) redujo significativamente la tasa transfusional en pacientes sometidos a ATR<sup>123</sup>.

En la ATR, la administración de Fe junto con la aplicación de un protocolo transfusional restrictivo, mejoró la Hb, redujo la tasa transfusional e incluso en ocasiones la estancia hospitalaria<sup>118,119</sup>.

Las dosis según la vía de administración recomendadas son<sup>84</sup>:

·*Fe oral*: Existe una enorme variabilidad en el contenido de Fe elemental entre las distintas formulaciones de Fe oral<sup>124</sup>.

- *Tratamiento de la anemia preoperatoria*: 100 mg de Fe elemental/día durante 2-6 semanas, en función del tiempo disponible hasta la cirugía.

- *Pacientes críticos*: sulfato ferroso 325 mg/día.

·*Fe iv*: Administrar la cantidad de Fe necesaria para cubrir la deficiencia total de hierro (DTH), utilizando la fórmula de Ganzoni:

$$DTH = ([Hb \text{ objetivo} - Hb \text{ actual}] \times \text{peso} \times 0,24 + 500) + 200 \text{ mg} / 500 \text{ ml} \\ \text{de sangre perdida.}$$

La dosificación dependerá del preparado utilizado:

- *Fe sacarosa*: 3 mg/kg/sesión, máximo 200 mg/sesión, máximo 600 mg/semana.

- *Fe carboximaltosa*: 20 mg/kg/sesión, máximo 1.000 mg/sesión, máximo 1.000 mg/semana.

- *Fe dextrano de bajo peso molecular*: hasta 20 mg/kg/sesión.

### ***1.5.3.6.B) Eritropoyetina***

La *Eritropoyetina recombinante humana* (rHuEPO) es un análogo de la eritropoyetina endógena, por lo que estimula la eritropoyesis, por inhibir la apoptosis de los precursores de la serie eritroide y promueve su proliferación y maduración a eritrocitos. Es obtenida por ingeniería genética e inicialmente sólo se autorizó para tratar la anemia secundaria a la insuficiencia renal crónica. Actualmente se han ampliado las indicaciones para corregir la anemia y evitar la TSA de pacientes con quimioterapia, en neoplasias no mieloides, en programas de donación preoperatoria de sangre autóloga y en cirugía ortopédica programada. Su administración puede ser vía subcutánea o iv<sup>84</sup>.

En cirugía ortopédica existen 2 protocolos distintos de administración aprobados:

- 1) 4 dosis de 600 UI/kg/semana subcutáneas comenzando 3 semanas antes.
- 2) 15 dosis de 300 UI/kg/día desde 10 días preoperatorios y continuar los 4 días postoperatorios.

Se han utilizado protocolos similares en cirugía cardíaca y oncológica. Pese haber sido contrastada la eficacia de estos 2 protocolos, se desconoce cuál es la dosis mínima eficaz de rHuEPO para reducir las TSA en estos pacientes, y otros autores han observado resultados similares con dosis más bajas<sup>123,125-130</sup>, especialmente con Fe iv coadyuvante.

### **I.5.3.7 Medidas farmacológicas para incrementar el transporte de oxígeno: cristaloides y coloides**

En cualquier tipo de anemia aguda o subaguda de origen hemorrágico la tolerancia a la hipovolemia es mucho menor que a la anemia. Así, es preciso corregir primero la hipovolemia mediante la administración de cristaloides y/o coloides iv, siendo la primera medida de ATSA a considerar<sup>84</sup>. Según las características fisicoquímicas osmóticas se consideran cristaloides a las soluciones cuyas partículas osmóticamente activas pasan a través de una membrana semipermeable, y se consideran coloides si no la atraviesan.

Los *cristaloides* recomendados son los isotónicos e isoosmóticos, siendo los más empleados la solución salina isotónica al 0,9% (suero fisiológico) y las *soluciones balanceadas* (como, Ringer acetato, Ringer acetato-malato y Ringer lactato). Inicialmente sólo el 25% de su volumen administrado permanece en el espacio intravascular, después este porcentaje intravascular disminuye si se daña el glicocáliz endotelial, como en el paciente politraumatizado. Estas soluciones ya preparadas son baratas, no alteran la hemostasia ni la función renal, y hay una gran experiencia en su empleo, sobre todo con el suero fisiológico, aunque este puede producir acidosis hiperclorémica tras grandes infusiones o en pacientes susceptibles. Los *cristaloides hipertónicos* (NaCl 1,8-7,2%) mejoran la hipovolemia y poseen entre sus teóricas ventajas una corrección más rápida de la hipovolemia y una mejoría en la corrección del edema cerebral. Algunos estudios poseen resultados prometedores<sup>131</sup>. En contra, pueden dar lugar a hipernatremia según las dosis empleadas<sup>84</sup>. Se sugiere su uso en la guía multidisciplinar europea de 2013 para manejo del sangrado y coagulopatía por trauma mayor según sea<sup>131</sup>:

-*Trauma contuso y daño cerebral traumático*: en el tratamiento inicial, pero sin ventajas demostradas comparado con cristaloides isotónicos-isoosmóticos o coloides.

-*Trauma penetrante torácico*: en pacientes hemodinámicamente inestables.

Los *coloides* usados hoy día son<sup>132</sup>:

-*Albúmina humana 5%*. Su infusión produce una expansión plasmática del 75% del volumen infundido.

-*Gelatinas*. Derivadas del colágeno bovino, aún no se conocen casos de la potencial transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Por su bajo peso molecular, tienen una vida media intravascular corta (2-3 h) y su capacidad expansora es limitada (70-80%). Son más alergogénicas que los almidones y producen más frecuentemente alteraciones de la hemostasia.

-*Hidroxietil almidones (HEA)*. Son polímeros de glucosa obtenidos de la patata o del maíz. Se clasifican según su masa molecular, su tasa de sustitución y el índice C2/C6. La amilasa plasmática los hidroliza a una velocidad dependiente de la tasa de sustitución de los grupos hidroxietilo por grupos hidroxilo en los carbonos de la glucosa. Los HEA 6% tienen una vida intravascular media más larga (6-8 h) y mayor capacidad expansora manteniendo en la reposición de la volemia una relación casi de 1:1 (80-120%). Actualmente los HEA son los coloides más usados para la expansión de volumen dejando de usarse los almidones de alto peso molecular por sus alteraciones en la coagulación y su acúmulo en el sistema reticuloendotelial<sup>133</sup>.

**Tabla I.5.2. Clasificación clínica ATLS del sangrado en adultos.**

	<b>CLASE 1</b> <i>PÉRDIDAS &lt;15%</i>	<b>CLASE 2</b> <i>PÉRDIDAS 15-30%</i>	<b>CLASE 3</b> <i>PÉRDIDAS 30-45%</i>	<b>CLASE 4</b> <i>PÉRDIDAS &gt;45%</i>
<b>Circulatorio</b>	FC normal (<100) Pulso periférico normal PA normal	FC ↑ (100-120) Pulso periférico ↓ PA↓	FC ↑↑ (120-140) Pulso periférico ↓↓ PA↓↓	FC ↑↑↑ (>140) Pulso periférico ↓↓↓ PA↓↓↓
<b>Respiratorio</b>	FR normal (14-20) pH normal	FR↑ (20-30) pH normal	FR ↑↑ (30-40) Acidosis metabólica	FR ↑↑↑ (>40) Acidosis metabólica+
<b>S.N.C. y estado mental</b>	Ansioso	Irritable Confuso	Irritable Letárgico	Letárgico Comatoso
<b>Piel</b>	Caliente, rosada Relleno capilar < 5''	Tibia, moteada Relleno capilar < 5-10''	Tibia, pálida Relleno capilar 10-15''	Fría, cianótica Relleno capilar >15''
<b>Diuresis horaria</b>	Normal: >>0,5 ml/kg/h (>30ml/h)	Oliguria leve: <0,5 ml/kg/h (20-30 ml/h)	Oliguria severa: <<0,5 ml/kg/h (5-15 ml/h)	Anuria
<b>Volemia perdida</b>	<15% <750 ml (<10 ml/kg)	15-30% 750-1500 ml (10-20 ml/kg)	30-40% 1500-2000 ml (20-30 ml/kg)	>40% > 2000 ml (>30 ml/kg)
<b>Fluidoterapia**</b>	Cristaloides	Cristaloide ± Coloides	60-90 ml/kg Cristaloides ± Coloides) y Sangre	> 90ml/kg Cristaloides ± Coloides y Sangre

\*Referencias brutas estimadas para varones de 70 kg. \*\*Cristaloides isotónicos isoosmóticos.

Adaptado y Modificado de: ATLS-Advanced Trauma Life Support. Manual del Curso Para Estudiantes. 9ª Edición, 2012.

Según la cuantía del sangrado y su repercusión clínica, el manejo de la fluidoterapia y hemoderivados en la hemorragia varía (**Tabla I.5.2**):

·*Hemorragia leve o moderada (<30% de la volemia)*. Estos pacientes, sin datos de sangrado adicional, pueden tratarse con cristaloides<sup>133,134</sup>. La correcta reposición de la volemia y del gasto cardíaco permite un adecuado aporte tisular de oxígeno<sup>84</sup>. Se pueden reservar los coloides para los pacientes con inestabilidad hemodinámica pese a la infusión de cristaloides<sup>131,135</sup>.

·*Hemorragia grave (pérdida del 30- 40% de la volemia)*. Pueden ser manejados inicialmente con cristaloides<sup>134,136</sup>. Si la comorbilidad del paciente lo permite, está recomendada la infusión limitada de cristaloides balanceados (<20 ml/kg) para mantener una presión arterial sistólica de 80-90 mmHg (*hipotensión controlada o permisiva*)<sup>137</sup>. Tras la reanimación inicial con cantidades moderadas de cristaloides parece justificado añadir coloides y/o fármacos vasopresores o inotrópicos<sup>84, 131</sup>. Restablecida la volemia, se valorará la necesidad de TSA según pruebas complementarias y pérdidas estimadas<sup>84</sup>. El HEA 130/0,4 puede reducir significativamente las necesidades transfusionales en cirugía mayor<sup>138</sup>.

·*Hemorragia crítica (>40% de la volemia)*. En los pacientes que no respondan a la infusión inicial de 2 litros de cristaloides, presenten un sangrado grave con deterioro hemodinámico o una pérdida de sangre de 150 ml/min, se recomienda la transfusión inmediata de hemoderivados. La *tríada letal* (coagulopatía, acidosis e hipotermia) empeora críticamente el pronóstico de estos pacientes<sup>131</sup>. Clásicamente, se pensaba que la coagulopatía era de origen tardío y debida a la pérdida de factores de coagulación por la hemorragia, junto con la dilución de los ya existentes por la infusión de fluidos. Ello justificaba la transfusión de hemoderivados con bajas proporciones de transfusión, concentrado de hematíes:plasma de 6:1 y de hematíes: plaquetas de 10:1<sup>84</sup>. La presencia de *coagulopatía* se asocia a mal pronóstico<sup>131</sup>. La coagulopatía puede ser muy precoz, y hasta 1/3 de los pacientes presentan coagulopatía en el momento de la admisión, antes de la infusión de fluidos<sup>139</sup>. Se sugiere que la administración precoz de hemoderivados del llamado *protocolo de transfusión masiva* (PTM) con la proporción 1:1:1 (cantidad equiparable de concentrados de hematíes, plasma y plaquetas), aumenta la supervivencia en lugar de el uso de grandes cantidades de fluidos<sup>139,140</sup>. Sin embargo, debe recordarse que<sup>84, 131</sup>:

- 1) Faltan ensayos clínicos aleatorizados<sup>131</sup>. Algunos estudios observacionales han demostrado una asociación entre la administración inicial del PTM y buen resultado

clínico, incluyendo disminución de la tasa transfusional y aumento de la supervivencia<sup>139-141</sup>, y otros no<sup>142-144</sup>.

2) El diseño del PTM en el traumatismo sangrante se realizó con datos provenientes del *contexto militar* de la guerra de Irak, a menudo muy distinto del civil.

3) No hay evidencia concluyente de que el PTM disminuya la morbilidad o mejore la supervivencia en el paciente civil con traumatismo hemorrágico<sup>142,143,145,146</sup>. Las guías europeas de transfusión masiva de 2013 indican que no existen actualmente pruebas suficientes para indicar el uso de la ratio fija 1:1:1 en la población civil, y citan otras proporciones de hematíes:plasma que han sido estudiadas como la 2:1 hasta 4:3, precisando la utilidad de la tromboelastografía para el manejo de los pacientes<sup>131</sup>.

Las *dosis recomendadas*<sup>84</sup>:

-*Cristaloides*: dosis inicial de 3 ml/ml de sangre perdida con una velocidad de infusión de 60-80 ml/kg/h de cristaloides (preferiblemente Ringer lactato), mientras se controla la fuente de la hemorragia. El objetivo debe ser mantener la hipotensión permisiva si la comorbilidad del paciente lo permite (PAS 90 mmHg)<sup>137</sup>. Los pacientes con traumatismo craneoencefálico pueden precisar de la infusión de mayores cantidades de fluidos para mantener la PAS. Las soluciones hipertónicas tienen el riesgo potencial de hipernatremia, por lo que solo se puede administrar una dosis única. Para el NaCl 7,2%, con o sin HEA, la dosis es de 4 ml/kg, aunque su uso no está extendido.

-*Coloides*: dosis inicial de 1 ml/ml de sangre perdida. La dosis máxima para el HEA 200/0,5 es de 20 ml/kg/día, y para el HEA 130/0,4 de 50 ml/kg/día. Para las gelatinas no existe en principio dosis máxima, pero se recomienda no sobrepasar los 20 ml/kg/día<sup>134,137</sup>.

#### **I.5.4 RECOMENDACIONES DEL DOCUMENTO SEVILLA 2013 PARA LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA**

Las recomendaciones del documento están dirigidas a pacientes quirúrgicos, traumatizados y/o críticos, con pérdidas sanguíneas que pueden requerir el uso de ATSA. La ATR es una cirugía ortopédica mayor, por lo que se le aplican las recomendaciones recogidas en la **Tabla I.5.3** del DS 2013<sup>84</sup>.

Tabla I.5.3. Recomendaciones del DS 2013 en la artroplastia total de rodilla<sup>84</sup>.

MEDIDA	RECOMENDACIÓN
<b>Terapia transfusional restrictiva en pacientes no sangrantes críticos, politraumatizados y/o quirúrgico:</b> ·Sin afectación cardiológica y/o del sistema nervioso central ·Con afectación cardiológica y/o del sistema nervioso central	Se recomienda la transfusión de concentrados de hematíes (TCH) para mantener cifras de hemoglobina (Hb) entre 7 y 9 g/dl con objeto de disminuir la tasa transfusional. [Fuerte alta] Se recomienda la TCH para mantener cifras de Hb entre 8 y 10 g/dl, con objeto de disminuir la tasa transfusional. [Fuerte alta]
<b>Donación preoperatoria de sangre autóloga</b>	No se recomienda el uso rutinario de DPSA para reducir la tasa transfusional, en procedimientos que requieran generalmente $\leq 2$ U/paciente. [Fuerte moderada]
<b>Hemodilución aguda normovolémica</b>	No se recomienda el uso rutinario de la HAN como técnica única de ahorro de sangre, dada su escasa eficacia para disminuir la tasa transfusional. [Fuerte moderada]
<b>Recuperación perioperatoria de sangre autóloga</b>	Se recomienda el uso de la RPSA, con sangre lavada o filtrada, para disminuir la tasa transfusional. [Fuerte moderada]
<b>Medidas farmacológicas para disminuir el sangrado: antifibrinolíticos</b> ·Ácido tranexámico (ATX) ·Ácido épsilon-aminocaproico ( $\epsilon$ -ACA)	Cirugía ortopédica mayor. Sugerimos el tratamiento con ATX para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. [Débil alta] No recomendamos la administración de $\epsilon$ -ACA para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. [Fuerte moderada]
<b>Medidas farmacológicas para aumentar la eritropoyesis:</b> ·Hierro (Fe): <b>Preoperatorio:</b> -Intravenoso (iv) -Oral -Intramuscular <b>Perioperatorio:</b> -Intravenoso <b>Postoperatorio:</b> -Intravenoso (iv) -Oral ·Eritropoyetina	Se sugiere el tratamiento preoperatorio con Fe iv en pacientes anémicos, para mejorar los niveles de Hb y reducir la tasa transfusional. [Débil moderada] Se sugiere el tratamiento con Fe oral para mejorar el nivel prequirúrgico de Hb y reducir la tasa transfusional. [Débil moderada] No se recomienda la vía intramuscular. Se sugiere el tratamiento perioperatorio con Fe iv en pacientes con alta probabilidad de desarrollar anemia perioperatoria grave para reducir la tasa transfusional. [Débil moderada] Se sugiere el tratamiento postoperatorio con Fe iv para mejorar los niveles de Hb y reducir la tasa transfusional. [Débil baja] No se recomienda el tratamiento con Fe oral para mejorar el nivel postoperatorio de Hb y disminuir la tasa transfusional. [Fuerte moderada] Se recomienda la administración preoperatoria o perioperatoria de rHuEPO para reducir la tasa transfusional, siempre que la anemia sea moderada (Hb entre 10 y 13 g/dl), y el riesgo de sangrado lo sea también. [Fuerte alta]
<b>Medidas farmacológicas para incrementar el transporte de oxígeno: Cristaloides y Coloides</b> ·Pacientes con pérdidas leves o moderadas de sangre ·Pacientes con pérdidas graves de sangre ·Pacientes con sangrado crítico	Se recomienda el tratamiento inicial con fluidos (cristaloides y/o coloides) para disminuir la tasa transfusional. [Fuerte baja] Se recomienda el tratamiento inicial con fluidos (cristaloides y/o coloides) para disminuir la tasa transfusional. [Fuerte baja] Se sugiere el tratamiento inicial con fluidos (cristaloides y/o coloides), seguido de la transfusión de hemocomponentes y derivados plasmáticos, para disminuir la tasa transfusional. [Débil moderada]

Adaptado de: Leal-Noval SR et al<sup>84</sup>.

## I.6. ÁCIDO TRANEXÁMICO

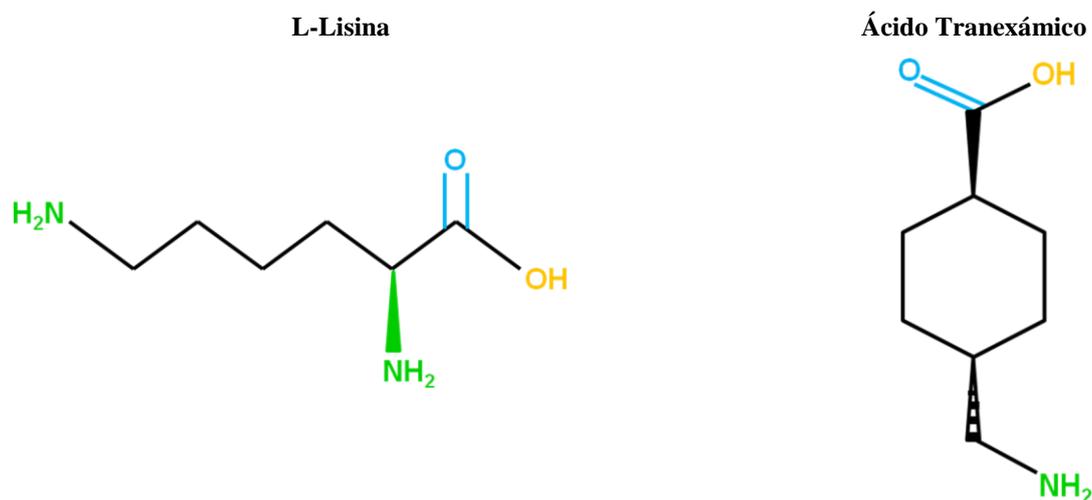
### I.6.1 INTRODUCCIÓN E HISTORIA

El ácido tranexámico (ATX) es un fármaco sintético antifibrinolítico con estructura química análoga a la lisina (**Figura I.6.1**).

Su nombre químico es ácido trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxílico<sup>147</sup>, y su fórmula química C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>.

Fue desarrollado en Japón en 1965 con el nombre comercial "Transamin". 3 años antes en 1962, también en Japón, habían desarrollado el ácido épsilon-aminocaproico ( $\epsilon$ -ACA).

Ambos antifibrinolíticos se desarrollaron y emplearon en el tratamiento de hemorragias asociadas a la sobreactivación de la plasmina. Además, el ATX se probó como antiinflamatorio para la garganta (amigdalitis, faringitis, laringitis...) <sup>148</sup>. El ATX y el  $\epsilon$ -ACA son análogos sintéticos de la lisina, que inhiben competitivamente la unión del plasminógeno a los residuos de lisina en la superficie de fibrina, evitando la conversión del plasminógeno a plasmina. El ATX es 10 veces más potente que el  $\epsilon$ -ACA <sup>84</sup>.



**Figura I.6.1. Estructura química del Ácido Tranexámico y de la L-Lisina.**

El ATX es comercializado hoy día en España bajo el nombre “*Amchafibrin®*”, con un precio libre aproximado de 0,4-0,8 € por cada ampolla de 500 mg en 5 ml, según la información encontrada en la página web del Colegio de Farmacéuticos de Pontevedra <sup>149</sup>.

## I.6.2 FARMACODINÁMICA

El ATX es un potente antifibrinolítico hidrofílico con dos formas isoméricas, siendo la forma *trans* la que posee la potencia antifibrinolítica <sup>150</sup>.

La actividad antihemorrágica se debe a la inhibición de la fibrinólisis de la plasmina <sup>151</sup>. Siendo un derivado de la lisina, bloquea los sitios de unión de la lisina al plasminógeno, importantes para la unión a la fibrina <sup>150</sup>. Así, inhibe competitivamente la activación del plasminógeno al reducir la conversión del plasminógeno a plasmina (enzima que degrada los coágulos de fibrina, fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas, incluidos los factores procoagulantes V y VIII). A altas dosis inhibe directamente la actividad de la plasmina <sup>152</sup>.

A las dosis habituales, forma un complejo con el plasminógeno y se une al plasminógeno cuando se transforma en plasmina <sup>151</sup>. La actividad del complejo ATX-plasmina sobre la actividad de la fibrina es menor que la actividad de la plasmina libre por sí sola. Los estudios *in vitro* han mostrado que las dosis altas de ácido tranexámico reducen la actividad del complemento <sup>151</sup>.

### I.6.3 FARMACOCINÉTICA

#### I.6.3.1 Absorción

Las vías de administración más estudiadas son la intravenosa y la oral<sup>150</sup>. Las concentraciones plasmáticas máximas de ácido tranexámico se obtienen rápidamente después de una infusión intravenosa corta, tras la cual las concentraciones plasmáticas disminuyen de forma multiexponencial<sup>151</sup>.

#### I.6.3.2 Distribución

-Unión a proteínas plasmáticas. Aproximadamente del 3% a los niveles plasmáticos terapéuticos y parece que se explica totalmente por su unión con el plasminógeno. No se une a la albúmina sérica<sup>151</sup>.

-Volumen inicial de distribución. Es aproximadamente de 9 a 12 litros<sup>151</sup>.

-Tejidos.

·Placenta: El ácido tranexámico atraviesa la placenta<sup>150</sup>. Tras la administración de una inyección intravenosa de 10 mg/kg a 12 mujeres embarazadas, la concentración de ácido tranexámico en el suero osciló entre 10-53 µg/ml, mientras que en la sangre del cordón varió entre 4-31 µg/ml<sup>149</sup>.

·Articulaciones: Difunde rápidamente al líquido articular y a la membrana sinovial. Tras la administración de una inyección intravenosa de 10 mg/kg en pacientes sometidos a cirugía de la rodilla, las concentraciones en los líquidos articulares fueron similares a las observadas en sus sueros.

·Otros tejidos: Su concentración en otros tejidos es una fracción de la observada en la sangre (1% en la leche materna, 10% en el líquido cefalorraquídeo y en el humor acuoso). Se ha detectado en el semen, inhibiendo la actividad fibrinolítica, pero no influye en la migración del espermatozoide.

#### I.6.3.3 Eliminación

Se excreta principalmente en orina como fármaco inalterado<sup>151</sup>, siendo la principal vía de eliminación la excreción urinaria a través de filtración glomerular<sup>150</sup>. Sus principales parámetros son<sup>151</sup>:

-Aclaramiento renal. Es igual al aclaramiento plasmático (110 a 116 ml/min).

-Excreción. Es aproximadamente del 90% en las primeras 24 horas tras la administración intravenosa de 10 mg/kg de peso corporal.

-Semivida de eliminación: Aproximadamente 3 horas.

#### I.6.4 PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS Y CONTRAINDICACIONES

Sus **contraindicaciones** son<sup>151</sup>:

- Hipersensibilidad al ácido tranexámico o a alguno de los excipientes.*
- Trombosis aguda arterial o venosa.*
- Enfermedades fibrinolíticas después de coagulopatía de consumo, excepto en aquellos con activación predominante del sistema fibrinolítico con hemorragia aguda grave.*
- Insuficiencia renal grave (riesgo de acumulación).*
- Antecedentes de convulsiones (contraindicación relativa).*
- Inyección intratecal e intraventricular, aplicación intracerebral (riesgo de edema cerebral y convulsiones).*

Se deben de tener las siguientes **precauciones**<sup>149</sup>:

- Inyecciones intravenosas.* Se deben realizar muy lentamente.
- Vía intramuscular.* No se debe utilizar.
- Insuficiencia renal leve o moderada.* Se debe de ajustar la dosis según su creatinina sérica por riesgo de acumulación.
- Antecedentes de convulsiones.* Se han notificado casos de convulsiones en asociación con el ATX. En la cirugía de injerto de derivación arterial coronaria, la mayoría de estos casos se notificaron después de la administración intravenosa de dosis altas (>3 g/día). Con el uso de las dosis inferiores recomendadas, la incidencia de convulsiones postoperatorias fue la misma que en los pacientes no tratados con ATX.
- Trastornos visuales.* Ante posibles alteraciones visuales (insuficiencia visual, visión borrosa y alteración de la visión del color) se debe prestar atención y si es necesario debe interrumpirse el tratamiento. Si la solución inyectable se utiliza de forma continuada a largo plazo, deben realizarse exploraciones oftalmológicas regulares (incluyendo agudeza visual, visión del color, fondo de ojo, campo visual...). En caso de cambios oftalmológicos patológicos, en particular enfermedades de la retina, el médico debe decidir en cada caso individual, previa consulta a un especialista, la necesidad del uso a largo plazo de la solución inyectable.
- Episodios tromboembólicos.* Antes de su uso, se han de considerar los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica. La solución inyectable sólo se debe administrar si hay una clara indicación médica, después de consultar a un médico con experiencia en hemostasia y bajo estricta supervisión médica, en pacientes con antecedentes de enfermedades tromboembólicas o en aquellos con mayor incidencia de acontecimientos tromboembólicos en sus antecedentes familiares (con alto riesgo de trombofilia). Se

debe administrar con precaución en pacientes que reciben anticonceptivos orales, por su riesgo aumentado de trombosis.

-*Hematuria*. Si procede del tracto urinario superior, existe un riesgo de obstrucción uretral.

-*Coagulación intravascular diseminada (CID)*. Los pacientes CID no deben tratarse con ATX, en la mayoría de los casos. Si se administra se debe limitar a casos con una activación predominante del sistema fibrinolítico con hemorragia aguda grave. Característicamente el *perfil hematológico* se aproxima a: prolongación del tiempo de protrombina; reducción de los niveles plasmáticos de fibrinógeno, factores V y VIII, plasminógeno, fibrinolisisina y alfa-2 macroglobulina; niveles plasmáticos normales de protrombina y complejo protrombínico, es decir, los factores II (protrombina), VIII y X; aumento de los niveles plasmáticos de los productos de degradación del fibrinógeno; recuento normal de plaquetas. Lo anterior presupone que el estado de la enfermedad subyacente no modifica por sí mismo los diversos elementos en este perfil. En estos casos agudos, una dosis única de 1 g de ácido tranexámico generalmente es suficiente para controlar el sangrado. En caso de CID, sólo se debe considerar la administración de ácido tranexámico cuando se disponga de las instalaciones de laboratorio de hematología y la experiencia necesarias. Las **reacciones adversas** clasificadas según su frecuencia se exponen en la **Tabla I.6.1**<sup>151</sup>.

**Tabla I.6.1. Reacciones adversas medicamentosas al ATX**<sup>151</sup>.

MedDRA Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ a $<1/100$ )	Dermatitis alérgica
Trastornos gastrointestinales	Frecuente ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	Diarrea Vómitos Náuseas
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Convulsiones, especialmente en caso de uso incorrecto
Trastornos oculares	No conocida	Trastornos visuales, incluyendo alteración de la visión del color
Trastornos vasculares	No conocida	Malestar general con hipotensión, con o sin pérdida de conciencia (por lo general después de una inyección intravenosa demasiado rápida, excepcionalmente tras la administración oral). Embolismo arterial o venoso en cualquier lugar,
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

Obtenido de: [http://aemps.es/cima/pdfs/es/ft/53939/FT\\_53939.pdf](http://aemps.es/cima/pdfs/es/ft/53939/FT_53939.pdf). [03/12/2015].

### I.6.5 EVIDENCIA DE LOS ANTIFIBRINOLÍTICOS PERIOPERATORIOS

Actualmente, la evidencia disponible del ATX perioperatorio es<sup>84,153</sup>:

1.- Han mostrado eficacia en la reducción de las pérdidas sanguíneas, de las necesidades transfusionales y del número de reintervenciones por sangrado en cirugía y politraumatismos.

- 2.- No se ha demostrado que su uso aumente la tasa de eventos trombóticos (incluyendo el infarto miocárdico, ACV y ETEV), ni la mortalidad.
- 3.- Se ha descrito un incremento de la frecuencia de convulsiones postoperatorias en pacientes de cirugía cardíaca que recibieron altas dosis de ATX, especialmente en pacientes con antecedentes de disfunción renal
- 4.- La eficacia del ATX es superior al  $\epsilon$ -ACA, excepto en cirugía cardíaca.
- 5.- En cirugía ortopédica se necesitan más estudios de seguridad antes de establecer una recomendación definitiva de este fármaco, donde su uso está fuera de las indicaciones aprobadas.

## ***II. Justificación del estudio***



## **II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

La gonartrosis es una enfermedad con una prevalencia alta en la población (10%)<sup>1</sup>, generando en ella dolor y discapacidad y un elevado coste socioeconómico.

El tratamiento definitivo de la gonartrosis es la ATR, siendo en nuestro hospital el proceso quirúrgico programado con ingreso hospitalario más frecuente. En la ATR existe tradicionalmente un riesgo aumentado de sangrado, pero también de complicaciones trombóticas (principalmente ETEV) y de cardiovasculares asociadas tanto a la cirugía como a la comorbilidad del paciente. La ATR realizada con isquemia inhibe el sangrado intraoperatorio, pero genera un aumento de la fibrinólisis tras su liberación. Así, en los pacientes candidatos a recibir una ATR existe un equilibrio delicado para conseguir un estado óptimo y variable de la coagulación, estando recomendado instaurar medidas de prevención del mismo (programas de ahorro de sangre), junto al uso perioperatorio de profilaxis antitrombótica (anticoagulantes).

El ATX es un antifibrinolítico usado en la prevención y el tratamiento del sangrado agudo, ampliamente estudiado en diferentes ámbitos médico-quirúrgicos. El ATX disminuye el riesgo de sangrado estabilizando la formación del coágulo al impedir la degradación de la fibrina necesaria para su generación. Por este motivo teóricamente aumenta el riesgo de desarrollar una complicación vascular trombótica, aunque no se ha demostrado hasta la fecha que clínicamente exista.

Las principales guías actualizadas de nuestro medio recomiendan el uso del ATX en el periodo perioperatorio de la ATR para la prevención y disminución del sangrado asociado, estando incluido como medida eficaz en los programas de ahorro de sangre: Actualización de 2013 del Documento Sevilla<sup>84</sup>, Guías europeas 2013 para el manejo de sangrado perioperatorio severo<sup>153</sup>. Estas sugieren su uso, también en ediciones previas, pero se sigue advirtiendo de la variabilidad de su uso tanto en las dosis y el momento oportuno, como en las vías de administración. La vía más estudiada hasta entonces era la intravenosa (iv), con una dosis recomendada de carga de 10-15 mg/kg con o sin perfusión a 1 mg/kg/h, o redosificación de la dosis inicial en el perioperatorio (a las 3 h principalmente). La vía tópica, o local intraarticular, hasta esas fechas era poco utilizada y por tanto estudiada, por lo que aún estando reconocida no se realizaron recomendaciones respecto a las dosis de esta vía en las guías de 2013. Ambas guías recalcan la necesidad de realizar más estudios en este ámbito.

Hasta el año 2014 eran pocos los estudios relacionados con la administración tópica del ATX en la ATR. En el año 2010 un estudio controlado aleatorizado cambió la vía de administración del ATX<sup>154</sup>, estudiando el uso del ATX por vía tópica intraarticular (ATXia) en la prevención del sangrado postoperatorio y el riesgo del desarrollo de complicaciones vasculares tromboticas venosas. Dicho estudio demostró que el ATXia disminuye el sangrado postoperatorio en la ATR sin aumentar el riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE).

Las complicaciones infecciosas asociadas a la ATR suponen un problema serio, pudiendo comprometer incluso el propio miembro intervenido. No se conoce si el uso del ATXia puede aumentar el riesgo de una infección protésica, ni de la movilización aséptica de la misma (complicación más frecuente que requiere también la sustitución del implante) que un componente exógeno podría causar potencialmente.

Resumiendo, mientras que actualmente se dispone de evidencia<sup>154-159</sup> basada en meta-análisis de que el ATXia disminuye la hemorragia, la necesidad de transfusión y los costes, el impacto del ATXia ha sido poco estudiado en factores tan importantes como la ETEVE, la trombosis arterial, la infección y otras complicaciones regionales (como la movilización o la fractura periprotésica). Los resultados de los estudios disponibles, derivan de técnicas quirúrgicas y anestésicas diferentes, no suelen analizar los factores de riesgo cardiovascular ni infeccioso de los pacientes, y el seguimiento global es inferior a un año.

Por todo ello consideramos oportuno realizar este estudio con el ATXia en la población de pacientes sometidos a una ATR primaria.

El estudio que se expone a continuación, aporta como novedad la inclusión del análisis de los factores de riesgo preoperatorios de los pacientes, la realización de técnicas quirúrgicas y anestésicas homogéneas, y la inclusión de los métodos de “*patient blood management*” utilizados.

### ***III. Objetivos***



## **III. OBJETIVOS**

### **III.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Determinar si el uso del ácido tranexámico intraarticular reduce el sangrado perioperatorio y sus consecuencias clínicas en el paciente que se interviene de artroplastia primaria total de rodilla por gonartrosis. Más concretamente estudiar la efectividad y seguridad del ácido tranexámico intraarticular en la población que se interviene de artroplastia primaria total de rodilla por gonartrosis en la población mayor de 18 años en el Sector II de la Comunidad Autónoma de Aragón durante el periodo comprendido entre enero del año 2009 y diciembre del año 2012, y después determinar si esta población se diferencia del resto de la población que se interviene de ATR primaria por gonartrosis en nuestro medio, a la que se podrían extrapolar nuestros resultados.

### **III.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Establecer la influencia de la aplicación del ácido tranexámico intraarticular en el desarrollo de complicaciones vasculares trombóticas arteriales y venosas de la ATR al año de la intervención en todos los pacientes, tengan o no factores de riesgo trombótico.
- Estudiar si la aplicación del ácido tranexámico intraarticular modifica el riesgo de sufrir infecciones asociadas a la ATR a los 3 años de la intervención.

### **III.3 OBJETIVOS TERCIARIOS**

- Caracterizar la muestra.
- Valorar el efecto del ácido tranexámico intraarticular en el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares estudiadas al año de la intervención.
- Estudiar si la aplicación del ácido tranexámico intraarticular modifica el riesgo de padecer una complicación regional no infecciosa de la ATR (aflojamiento protésico aséptico o fractura periprotésica) a los 3 años de la intervención.



#### ***IV. Hipótesis***



## IV. HIPÓTESIS

### IV.1 HIPÓTESIS PRINCIPAL

La **hipótesis nula principal** es que el uso de ácido tranexámico intraarticular no influye en el sangrado perioperatorio de la artroplastia total de rodilla.

Su **hipótesis alternativa principal** es que la aplicación de ácido tranexámico intraarticular modifica el sangrado perioperatorio en la artroplastia total de rodilla.

### IV.2 HIPÓTESIS SECUNDARIAS

Como **hipótesis nulas secundarias** formulamos que:

-La aplicación de ácido tranexámico intraarticular no influye en las complicaciones perioperatorias trombóticas arteriales ni venosas en la artroplastia total de rodilla.

-La tasa de infecciones asociadas a la artroplastia total de rodilla no está influenciada por la aplicación de ácido tranexámico intraarticular.

### IV.3 HIPÓTESIS Terciarias

Como **hipótesis nula terciaria** formulamos que la aplicación de ácido tranexámico intraarticular no influye en las complicaciones perioperatorias regionales no infecciosas de la artroplastia total de rodilla (aflojamiento aséptico y fractura periprotésica).



## ***V. Material y Métodos***



## **V. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **V.1. MATERIAL**

#### **V.1.1 POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO**

La población del estudio está constituida por los pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla (ATR) a cargo de la Unidad de Rodilla del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT) en los quirófanos del Bloque Quirúrgico Multifuncional del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza durante el periodo de tiempo comprendido entre enero y diciembre del año 2009, y entre enero y diciembre del año 2012. Esta Unidad quirúrgica se creó en el año 1992 y está formada desde sus orígenes por un equipo de cinco cirujanos que realiza anualmente alrededor de unas 520 ATR primarias.

El HUMS es un complejo hospitalario terciario público, integrado a su vez por Hospital Maternal e Infantil, Hospital General y Hospital de Rehabilitación, Traumatología y Quemados. Durante la realización de este estudio, las Zonas Salud atendidas por el HUMS se han modificado en varias ocasiones por razones político-administrativas. Tras la aprobación del Decreto de 9 de marzo del Gobierno de Aragón, por el que se modifica y aprueba el reglamento de estructura y funcionamiento de las áreas y sectores del Sistema de Salud de Aragón (BOA 16/03/2015), el Hospital Universitario Miguel Servet pertenece al Área de Salud II de Aragón, Sector de Zaragoza. Actualmente es referencia para el Sector Sanitario Zaragoza II de Aragón, prestando asistencia sanitaria a la población de 20 centros de salud de la provincia de Zaragoza, ubicados entre ámbito rural y la capital aragonesa. Posee 1292 camas, y tiene alrededor de 47600 ingresos y 37300 intervenciones quirúrgicas anuales, incluidas las urgentes. Asiste directamente a unos 367.000 del Sector Zaragoza II. Pero este número aumenta al atender también en muchos procesos a habitantes no sólo de su Sector, sino de todo Aragón e incluso de La Rioja y Soria, por su elevado nivel de especialización.

#### **V.1.2 DURACIÓN DEL ESTUDIO**

Este estudio ha sido realizado en el periodo comprendido entre marzo de 2013 hasta diciembre de 2015. Se siguió la evolución de los pacientes durante el primer año postoperatorio para las complicaciones cardiovasculares analizadas y hasta el tercer año postoperatorio para las complicaciones locales asociadas al implante.

#### **V.1.3 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

La información se obtuvo de la Historia Clínica tanto electrónica como en formato papel. Todos los datos necesarios para la realización del estudio se recogió a través de una ficha en

formato papel previamente elaborada que contenía las variables a estudiar (**ANEXO A**) y que posteriormente fue introducida en una base de datos electrónica. Se mantuvo el anonimato de los pacientes en todo momento. La ficha en formato papel se destruyó tras la introducción de los datos en la base de datos.

## **V.2. MÉTODOS**

### **V.2.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA**

Se realizó una búsqueda bibliográfica desde el 1 de abril de 2013 hasta el 31 de enero de 2017, en las siguientes bases de datos bibliográficas disponibles en Internet: *PubMed/MEDLINE*, *EMBASE*, *ISI Web of Knowledge*, *Índice Médico Español (IME)* e *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS)*. Para la búsqueda más compleja realizada en PubMed/MEDLINE, se utilizaron diferentes combinaciones de los siguientes descriptores MeSH (palabras clave): “Arthroplasty, Replacement, Knee”, “Tranexamic acid”, “Treatment efficacy”, “Effectiveness, cost”, “Safety”, “Thrombosis”, “Venous Thrombosis”, “Coronary Thrombosis”, “Intracranial Embolism and Thrombosis”, “Carotid Thrombosis”, “Knee” “Infection”, “Prosthesis-Related Infection”, “Prosthesis Failure”, y “Periprosthetic Fractures”. De manera complementaria, se realizaron búsquedas manuales en internet de otras fuentes bibliográficas de calidad como *UpToDate* y *Cochrane Library*. Si algún artículo citado en las publicaciones revisadas durante la revisión bibliográfica no fue encontrado por estos métodos, fue buscado a través de *Google Académico*. Además se realizó una revisión de libros actualizados en nuestro medio de anestesiología, de traumatología y cirugía ortopédica, y de hematología clínica médica. Las fuentes bibliográficas citadas se especificaron mediante las normas de Vancouver.

### **V.2.2 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Respecto al método de la recogida de datos, se realizó un estudio observacional retrospectivo, pero el análisis de los datos se realizó con carácter prospectivo de tipo cohorte histórica (cohorte histórica con ningún caso expuesto al ATXia en el año 2009, y en el año 2012 con todos los casos expuestos).

### **V.2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN**

#### **V.2.3.1 Criterios de inclusión**

- Intervención de ATR.
- Intervención realizada durante el año 2009 para el grupo no expuesto al ATX y en el 2012 para el grupo expuesto al ATX, realizada por el mismo equipo quirúrgico.

### **V.2.3.2 Criterios de exclusión**

- Hipersensibilidad u otra reacción adversa conocida al ácido tranexámico.
- ATR bilateral concomitante.
- Recambio de ATR.
- Prótesis monocompartmental o tricompartmental.

## **V.2.4 ÉTICA Y PERMISOS**

### **V.2.4.1 Ética, confidencialidad y anonimato**

Se establecieron las condiciones necesarias para garantizar el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, siguiendo las recomendaciones de la OMS y de la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. Así, se garantizó el anonimato absoluto de los pacientes y que los datos no serían utilizados con otro fin que no fuera cumplir los objetivos descritos anteriormente, y mejorar en todo lo que se pueda la asistencia sanitaria garantizando una calidad óptima. La presentación de datos siempre fue agregada, de tal modo que en ningún caso, a partir de la difusión de datos se podía llegar a identificar a ningún paciente, manteniéndose en todo momento el anonimato de los mismos.

Durante todo el estudio no se incluyeron datos que permitieran la identificación personal del paciente. Sólo se mantiene el número de historia clínica en una base de datos secundaria creada expresamente para este estudio, en la que consta únicamente el número de historia clínica y su correlación con la etiqueta “número de paciente”, como dato que en caso necesario permitiera una nueva revisión de la historia. Así, para cada caso en la base de datos principal consta un “número de paciente” que evita la identificación indirecta en la base de datos principal. Se ha mantenido una confidencialidad absoluta sobre la información a la que se tuvo acceso en el transcurso del estudio.

### **V.2.4.2 Permisos**

Para la realización de este estudio observacional se obtuvo el permiso de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario Miguel Servet (**ANEXO B**).

## **V.2.5 OBTENCIÓN DE LA MUESTRA**

Al no disponerse en un inicio de los datos necesarios para el cálculo del tamaño muestral, se realizó un estudio piloto.

### V.2.5.1 Estudio piloto

Se solicitó al Servicio de Documentación y Archivos de nuestro hospital los números de historia clínica de los casos intervenidos de ATR primaria en 2009 y 2012 por la Unidad de Rodilla del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

La muestras total de casos intervenidos con las condiciones anteriormente detalladas en 2009 es de 572 casos, y de 531 casos en 2012. Para cada año realizamos una base de datos en SPSS ordenada ascendentemente por el número de historia clínica del paciente. Después se realizó una selección aleatorizada de 20 casos en la base de cada año. Los resultados de ambas selecciones aleatorizadas se fusionaron en una única base de datos para el estudio piloto, conservando el anonimato.

Sólo se estudiaron las siguientes variables cuantitativas: hemoglobina preoperatoria, la hemoglobina a las 24 horas, el descenso de hemoglobina a las 24 horas, y el número de concentrados de hematíes transfundidos. Además, el número de concentrados de hematíes transfundidos se convirtió también en una variable nominal categórica dicotómica: transfusión (sí o no).

#### Resultados y conclusiones:

En el estudio piloto se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la caída de la Hb (**Tabla V.1.1**).

**Tabla V.1.1. Resultados del estudio piloto.**

Variable	Grupo	Número de pacientes	Media	DE	Valor p bilateral (test estadístico)
Hb preoperatoria	<i>Sin ATXia</i>	20	14,15	1,36	0,749 (U de Mann-Whitney)
	<i>Con ATXia</i>	20	13,83	1,00	
Hb postoperatoria	<i>Sin ATXia</i>	20	10,02	1,50	0,008 (U de Mann-Whitney)
	<i>Con ATXia</i>	20	11,36	1,44	
Caída de Hb	<i>Sin ATXia</i>	20	4,13	1,38	<0,001 (U de Mann-Whitney)
	<i>Con ATXia</i>	20	2,47	0,87	
Pre Vs Post intragrupo	<i>Sin ATXia</i>				<0,001 (Wilcoxon)
	<i>Con ATXia</i>				

DE: desviación estándar; Hb: Hemoglobina

Así, se observó que ese tamaño muestral había sido suficiente para esta variable principal.

### V.2.5.2 Cálculo del tamaño muestral

Tras realizar el estudio piloto y habiendo observado diferencias estadísticamente significativas con 20 pacientes por grupo, se decidió incrementar el tamaño muestral 5 veces para aumentar la potencia en las variables de sangrado y del resto variables del estudio que a priori considerábamos que tenían una menor incidencia, y para poder realizar

mayor número de comparaciones. Así realizamos un cálculo cualitativo asumiendo emplear más tiempo en la recogida de datos.

De haber realizado un cálculo cuantitativo se habría aplicado la siguiente fórmula para la comparación de dos proporciones de dos muestras del mismo tamaño, con un riesgo  $\alpha$  del 5%, una hipótesis bilateral y una potencia del 80%:

$$N = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Siendo:

- N: Número de sujetos necesarios en cada uno de los grupos.
- $Z_{\alpha}$ : Valor Z correspondiente al riesgo  $\alpha$  fijado.
- $Z_{\beta}$ : Valor Z correspondiente al riesgo  $\beta$  fijado.
- $P_1$ : Valor de la proporción que se supone existe en el grupo de referencia.
- $P_2$ : Valor de la proporción que se supone existe en el grupo de estudio.
- $P_2 - P_1$ : Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (variable cualitativa).
- P: Media ponderada de las proporciones  $P_1$  y  $P_2$ .

## V.2.6 PROTOCOLOS APLICADOS

### V.2.6.1 Protocolo quirúrgico

El protocolo quirúrgico se muestra en el **ANEXO C**.

### V.2.6.2 Protocolo anestésico

El protocolo quirúrgico se muestra en el **ANEXO D**.

## V.2.7 BASE DE DATOS

Los datos recogidos durante el periodo de estudio se introdujeron en una base de datos Excel (Microsoft Office Excel 2007<sup>®</sup>) desarrollada para la realización de esta Tesis. Esta base ha permitido la introducción de datos para su posterior exportación y análisis en IBM SPSS<sup>®</sup> Statistics 20.

## V.2.8 VARIABLES ANALIZADAS

Las variables estudiadas fueron agrupadas y clasificadas para su análisis, y sus valores fueron codificados y medidos con sus respectivas unidades de medida expuestas a continuación en sus **correspondientes Tablas**. En el **ANEXO E** figuran aclaraciones de las variables.

## V.2.8.1 Variables sociodemográficas

**Tabla V.2.1. Variables sociodemográficas.**

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
Edad (Edad)	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la intervención quirúrgica	Cuantitativa nominal	Años completos
Sexo (Sexo)	Sexo	Cualitativa dicotómica	1=Mujer, 2=Hombre
IMC>25 (IMC>25)	Índice de masa corporal superior a la normalidad (>25)	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí

## V.2.8.2 Variables perioperatorias

### V.2.8.2.1.- Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgos:

#### V.2.8.2.1.A- Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgos generales y cardiovasculares:

**Tabla V.2.2. Variables de clasificaciones preoperatorias de riesgos generales y cardiovasculares.**

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
ASA (ASA)	Estado físico preanestésico ASA	Cualitativa ordinal	1=ASA-I, 2= ASA-II, 3= ASA-III, 4= ASA-IV
Índice de Lee Modificado Preoperatorio (LeeModificado)	Riesgo de complicaciones cardiovasculares perioperatorias	Cuantitativa discreta	0-6 puntos

#### V.2.8.2.1.B- Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgo de sangrado:

**Tabla V.2.3. Variables de clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgo de sangrado.**

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
Puntuación HAS-BLED (HAS_BLED)	Puntuación de la escala HAS-BLED de riesgo de sangrado	Cuantitativa discreta	0-9 puntos
Riesgo de Sangrado HAS-BLED (RiesgoSangrado)	Riesgo de sangrado según la escala HAS-BLED	Cualitativa nominal	0=No procede o muy bajo, 1=Bajo, 2=Intermedio, 3=Alto

#### V.2.8.2.1.C- Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgo de trombosis:

**Tabla V.2.4. Variables de clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgo de trombosis.**

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
Riesgo de Trombosis Arterial preoperatorio (RiesgTrombArtPre_AAP)	Riesgo de Trombosis Arterial si preoperatorio	Cualitativa ordinal	0=No procede, 1=Bajo, 2=Moderado, 3=Alto
CHADS <sub>2</sub> Preoperatorio (CHADS <sub>2</sub> )	Riesgo anual de Ictus por FA no estructural.	Cuantitativa discreta	0-6 puntos (0=0 puntos ó No procede)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Preoperatorio (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc)	Riesgo anual de Ictus por FA no estructural u otro tromboembolismo	Cuantitativa discreta	0-9 puntos (0=0 puntos ó No procede)
Riesgo de Trombosis si FA con ACO previa (RiesgTrombFA_ACOpre)	Riesgo Trombótico en pacientes con FA y anticoagulación crónica previa	Cualitativa ordinal	0=No procede, 1=Bajo, 2=Moderado, 3=Alto
Riesgo de ETEV con ACO previa (RiesgETEV_ACOpre)	Riesgo de ETEV en pacientes que precisan anticoagulación crónica previa	Cualitativa ordinal	0=No procede, 1=Bajo, 2=Moderado, 3=Alto
Puntos Caprini ETEV sin IQ (PuntosCapriniSinIQ)	Puntuación basal de riesgo de ETEV excluyendo los puntos pertenecientes a una ATR	Cuantitativa discreta	Puntos
Riesgo Caprini ETEV sin IQ (RiesgoCapriniSinIQ)	Riesgo Caprini ETEV basal, excluyendo la existencia de una ATR	Cualitativa nominal	1=Bajo, 2=Moderado, 3=Alto, 4=Muy Alto

#### V.2.8.2.1.D- Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgo de complicaciones regionales:

**Tabla V.2.5. Variables de clasificaciones preoperatorias de complicaciones regionales.**

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)	Escala de riesgo de infección asociada a la intervención	Cuantitativa discreta	0-3 puntos

**V.2.8.2.2.- Variables preoperatorias de los factores de riesgo cardiovascular general, de riesgo hemorrágico, de riesgo trombótico y de complicaciones regionales:**

**V.2.8.2.2.A- Factores preoperatorios de riesgo cardiovascular general:**

Se encuadraron aquí los antecedentes que suponen un factor de riesgo para la aparición de múltiples eventos (cardiovasculares globales, isquémicos, hemorrágicos, etc.). Se exponen en la **Tabla V.2.6**

**Tabla V.2.6. Variables de factores preoperatorios de riesgo cardiovascular general.**

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
Tabaquismo (Tabaco)	Hábito tabáquico	Cualitativa ordinal	0=No, 1=Exfumador, 2=Fumador
HTA previa (HTApre)	Hipertensión arterial crónica	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Diabetes Mellitus Preoperatoria (DMPre)	Diagnóstico preoperatorio de diabetes mellitus	Cualitativa ordinal	0=No, 1=DM tipo I, 2=DM-tipo II, 3=DM tipo II con insulino terapia
Estadio de Insuficiencia Renal Preoperatoria (IRCpre_Est)	Existencia de daño renal crónico clasificado por estadios	Cualitativa ordinal	1=Estadio I, 2= Estadio II, 3= Estadio III, 4= Estadio IV, 5=Estadio V
Insuficiencia Renal Preoperatoria como Cr>2 mg/dl (IRCpre_Cr)	Existencia de creatinina sérica>2 mg/dl crónicamente	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Insuficiencia Cardíaca Preoperatoria (ICardPre)	Diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí

**V.2.8.2.2.B- Factores preoperatorios de riesgo de sangrado o transfusión:**

**Tabla V.2.7. Variables de factores preoperatorios de riesgo de sangrado o transfusión.**

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
Antiagregantes Preoperatorios (AntiagPre)	Existencia y tipo de antiagregante plaquetario (AAP) recibido crónicamente	Cualitativa nominal	0=No, 1=AAS, 2=Clopidogrel, 3=Triflusal, 4=AAS+Clopidogrel, 5=Triflu+Clopi, 6=otro
Anticoagulantes Preoperatorios (ACOPre)	Existencia y tipo de anticoagulante oral (ACO) recibido crónicamente	Cualitativa ordinal	0=No, 1= Acenocumarol, 2=Dabigatrán, 3=Rivaroxabán
Antiagregantes o Anticoagulantes Preoperatorios (ACO_AAP_Pre)	Existencia preoperatoria de ACO o AAP recibido crónicamente	Cualitativa ordinal	0=No, 1= AAP, 2=ACO, 3=AAP+ACO
Insuficiencia Hepática Preoperatoria (IHepPre)	Antecedente de disfunción hepática	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Hb Preoperatoria (HbPre)	Cifra de hemoglobina (Hb) preoperatoria	Cuantitativa continua	g/dl
Protocolo de Optimización Anemia Perioperatoria (ProtocoloAnemia)	Cumplimiento del protocolo de optimización de la anemia preoperatoria para la ATR	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Otros Riesgos Hemorrágicos Preoperatorios (OtrosRiesgHemorrPre)	Existencia de otros riesgos hemorrágicos preoperatorios no especificados anteriormente	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí

V.2.8.2.2.C- Factores preoperatorios de riesgo trombótico:

**Tabla V.2.8. Variables de factores de riesgo trombótico.**

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
ACVA isquémico Previo (ACVAPre)	Eventos isquémicos cerebrales	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Cardiopatía Isquémica Previa (CIsqPre)	Eventos isquémicos cardíacos	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Otras Trombosis Arteriales Previas (OtrasTrombArtPre)	Eventos isquémicos no cerebrales ni cardíacos	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Cirugía Hipercoagulabilidad 1 año previo (IQhipercoag1aPre)	Antecedente durante el año previo a la ATR de cirugía puntuada con $\geq 2$ puntos de riesgo de Caprini.	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Tipo de Cirugía hipercoagulante realizada 1 año previo (TipoCirugia1aPre)	Tipo de cirugía asociada a hipercoagulabilidad realizada durante el año previo a la ATR	Cualitativa nominal	(Descripción)
ETEV Preoperatoria ETEVPre)	Antecedente de Enfermedad Tromboembólica Venosa	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Tipo ETEV Preoperatoria (TipoETEVPre)	Tipo de Enfermedad Tromboembólica Venosa previa	Cualitativa nominal	0=Ninguno, 1=TVP, 2=TEP
Neoplasia Preoperatoria (NeoplasiaPre)	Antecedente previo a la ATR de existencia de una neoplasia maligna	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Tipo de Neoplasia Preoperatoria (TipoNeoPre)	Estirpe neoplásica previa	Cualitativa nominal	(Descripción)
FA/Flutter Preoperatoria (FA_FlutterPre)	Antecedente de Fibrilación auricular (FA) o Flutter auricular	Cualitativa ordinal	0=No, 1=Flutter, 2=FA
Otra Hipercoagulabilidad Preoperatoria (OtraHipercoagPre)	Antecedente de cualquier otro factor de riesgo hipercoagulante no descrito previamente	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí

V.2.8.2.2.D- Factores preoperatorios de complicaciones regionales:

**Tabla V.2.9. Variables de preoperatorias de complicaciones regionales.**

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
ASA (ASA)	Estado físico preanestésico ASA	Cualitativa ordinal	1=ASA-I, 2= ASA-II, 3= ASA-III, 4= ASA-IV

**V.2.8.2.3.- Variables intraoperatorias y postoperatorias de factores de riesgo cardiovascular general, de riesgo hemorrágico, de riesgo trombótico y de complicaciones regionales:**

**V.2.8.2.3.A- Variables intraoperatorias y postoperatorias de riesgo cardiovascular general:**

**Tabla V.2.10. Variables intraoperatorias y postoperatorias de riesgo cardiovascular general.**

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
DM Nueva Postoperatoria (DMPost)	Aparición de una DM postoperatoria previamente no existente	Cualitativa ordinal	0=No, 1=DM tipo I, 2=DM tipo II, 3=DM tipo II ID
Insuficiencia Hepática Postoperatoria (IHepPost)	Aparición de disfunción hepática postoperatoria o empeoramiento de la basal	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Insuficiencia Renal Aguda Postoperatoria (IRenalAgPost)	Aparición de disfunción renal postoperatoria o empeoramiento de la basal	Cualitativa ordinal	0=No, 1=Sí

*V.2.8.2.3.B- Variables intraoperatorias y postoperatorias de riesgo hemorrágico:*

**Tabla V.2.11. Variables intraoperatorias y postoperatorias de riesgo hemorrágico.**

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
Antiagregantes Postoperatorios (AntiagPost)	Tipo de AAP recibido en el postoperatorio	Cualitativa nominal	0=Ninguno, 1=AAS, 2=Clopidogrel, 3=Triflusal, 4=AAS+Clopi, 5=Triflu+Clopi, 6=otro
Anticoagulación Postoperatoria (AnticoagPost)	Tipo de anticoagulación recibida en el postoperatorio	Cualitativa ordinal	1=Bemiparina. 2=Enoxaparina. 3=Dabigatrán, 4=Rivaroxabán, 5=Acenocumarol, 6=Fondaparinux
Otros Riesgos Hemorrágicos Postoperatorios (OtrosRiesgHemorrPost)	Existencia de algún otro factor de riesgo hemorrágico postoperatorio no especificado anteriormente	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí

*V.2.8.2.3.C- Variables intraoperatorias y postoperatorias de riesgo trombotico:*

**Tabla V.2.12. Variables intraoperatorias y postoperatorias de riesgo trombotico.**

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
Cirugía Hipercoagulabilidad hasta 1 año tras la intervención (IQhipercoag1aPost)	Realización de otra cirugía durante el primer año tras la ATR puntuada con $\geq 2$ puntos de riesgo de Caprini	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Tipo de Cirugía realizada 1 año posterior (TipoCirugía1aPost)	Tipo de cirugía realizada durante el año posterior a la ATR	Cualitativa nominal	(Descripción)
Neoplasia Postoperatoria (NeoplasiaPost)	Diagnóstico nuevo de neoplasia durante el primer año postoperatorio	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
FA o Flutter nuevo Postoperatorio (FA_FlutterPost)	Existencia de un evento de FA o flutter auricular tras la ATR	Cualitativa ordinal	0=No, 1=Flutter, 2=FA
Insuficiencia Cardíaca Postoperatoria (ICardPost)	Existencia de un evento postoperatorio de Insuficiencia cardíaca o empeoramiento de la disfunción cardíaca basal	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Otra Hipercoagulabilidad Postoperatoria (OtraHipercoagPost)	Diagnóstico postoperatorio de otro factor de riesgo de hipercoagulabilidad	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Duración Profilaxis ETEV>4 semanas (ProfilaxisETEV_4sem)	Duración de la anticoagulación superior a las 4 semanas establecidas, o cronicidad de la misma	Cualitativa nominal	0=No, 1=Sí, 2=Crónica

*V.2.8.2.3.D- Variables intraoperatorias y postoperatorias de riesgo de complicaciones regionales:*

**Tabla V.2.13. Variables intraoperatorias y postoperatorias de riesgo de complicaciones regionales.**

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
Profilaxis antibiótica (ProfilaxisAtb)	Antibiótico empleado profilácticamente	Cualitativa nominal	1=Cefazolina, 2=Teicoplanina

*V.2.8.2.3.E- Miscelánea de variables intraoperatorias y postoperatorias:*

**Tabla V.2.14. Miscelánea de variables intraoperatorias y postoperatorias.**

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
Técnica anestésica (Anestesia)	Técnica anestésica: Bloqueo subaracnoideo (BSA) Vs Anestesia general (AG)	Cualitativa nominal	1=BSA, 2=AG
Analgesia Postoperatoria (Analgesia)	Técnica analgésica aplicada para el postoperatoria	Cualitativa nominal	0=Sin Bloqueo, 1=Bloqueo Femoral, 2=Bloqueo Femoral+Ciático
Tiempo de Isquemia (t_Isquemia)	Periodo comprendido desde el inflado del torniquete hasta su liberación	Cuantitativa continua	minutos
Días de Ingreso (DíasIngreso)	Periodo comprendido desde el día de ingreso hasta el alta hospitalaria	Cuantitativa discreta	días

### V.2.8.3 Variables de resultados clínicos

#### V.2.8.3.1.- Variables de resultados clínicos relacionados con el sangrado:

Tabla V.2.15. Variables de resultados clínicos relacionados con el sangrado.

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
Ácido Tranexámico (ATX)	Instilación de 3 g de ácido tranexámico intraarticular	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Hb Postoperatoria (HbPost)	Cifra mínima de hemoglobina medida hasta las 24-48 horas tras la ATR	Cuantitativa continua	g/dl
Hb Perdida (DifHb)	Diferencia obtenida entre la Hb preoperatoria menos la postoperatoria	Cuantitativa continua	g/dl
Caída Hb >2 g/dl (Caída_Hb_2g_dl)	Existencia de una caída de Hb >2 g/dl respecto a la preoperatoria	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Caída Hb >3 g/dl (Caída_Hb_3g_dl)	Existencia de una caída de Hb >3 g/dl respecto a la preoperatoria	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Caída Hb ≥ 4 g/dl (Caída_Hb_4g_dl)	Existencia de una caída de Hb ≥ 4 g/dl respecto a la preoperatoria	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Uso de recuperador (Recuperador)	Implantación intraoperatoria de recuperador sanguíneo	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
HTA postoperatoria (HTAPost)	HTA en las primeras 48 h postoperatorias	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Hipotensión arterial postoperatoria clínica (hipoTApostClínica)	Síntomas clínicos de hipotensión arterial con disminución de la PA basal > 20%.	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Tratamiento hipotensión arterial Postoperatoria (TTOhipoTApost)	Tratamiento recibido para la hipotensión arterial, si procedió	Cualitativa nominal	0=No procede, 1=Cristaloide, 2=Volumen, 3=Transfusión, 4=Vol+Transfusión
Total Drenado (TotalDrenado_ml)	Volumen total drenado entre recuperador (si se usó) y drenajes	Cuantitativa continua	ml
Transfusión de Hematíes (TransfHematíes)	Realización de cualquier tipo de transfusión postoperatoria	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Tipo de Transfusión (TipoTransfusión)	Tipo de transfusión realizada	Cualitativa nominal	0=No, 1=Autotransfusión, 2=Recuperador, 3=CH, 4=Recuperador+CH
Número de CH Transfundidos (CHtransf)	Suma total de los concentrados de hematíes (CH) transfundidos en el postoperatorio	Cuantitativa discreta	CH
Volumen transfundido del recuperador (Recup_transf_ml)	Volumen transfundido del recuperador, si se implantó	Cuantitativa continua	ml

#### V.2.8.3.2.- Variables de resultados clínicos tromboticos:

Tabla V.2.16. Variables de resultados clínicos tromboticos.

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
EDEV Sintomática Postoperatoria (EDEVpost)	Existencia de un evento postoperatorio de EDEV sintomática	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Tipo EDEV Sintomática Postoperatoria (TipoEDEVpost)	Tipo de EDEV sintomática acontecida en el postoperatorio	Cualitativa nominal	0=Ninguno, 1=TVP, 2=TEP
Día Postoperatorio de EDEV (DíaPostEDEV)	Día postoperatorio del diagnóstico de la EDEV sintomática	Cuantitativa discreta	día
ACVA isquémico Postoperatorio (ACVApost)	Existencia de un evento postoperatorio de ACVA isquémico	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Día Postoperatorio de ACVA (DíaPostACVA)	Día postoperatorio del diagnóstico del ACVA isquémico	Cuantitativa discreta	día
Cardiopatía Isquémica Postoperatoria (CIsqPost)	Existencia de un evento postoperatorio de cardiopatía isquémica	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Día Postoperatorio de Cardiopatía Isquémica (DíaPostCIsq)	Día postoperatorio del diagnóstico del evento de cardiopatía isquémica	Cuantitativa discreta	día
Otras Trombosis Arteriales Postoperatorias (OtrasTrombArtPost)	Existencia de un evento postoperatorio de otra trombosis arteriales diferentes a las especificadas	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Día Postoperatorio de Otra Trombosis Arterial (DíaPostOtrasTrombArt)	Día postoperatorio del diagnóstico de otra trombosis arterial a las especificadas	Cuantitativa discreta	día

## V.2.8.3.3.- Variables de resultados clínicos regionales:

Tabla V.2.17. Variables de resultados clínicos regionales.

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
Infección Articular Postoperatoria (InfeccArticPost)	Diagnóstico de infección articular de la prótesis implantada realizado durante el seguimiento habitual o en urgencias	Cualitativa dicotómica	0=No, 1=Sí
Día Postoperatorio de Infección Articular (DiaPostInfeccArtic)	Día postoperatorio del diagnóstico de infección articular protésica	Cuantitativa discreta	día
Infección de Piel y Tejidos Blandos (IPTB)	Diagnóstico de infección de piel y tejidos blandos (IPTB) realizado durante el seguimiento habitual o en urgencias	Cualitativa nominal	0=No, 1=Sí
Día postoperatorio de IPTB (DiaPostIPTB)	Día postoperatorio del diagnóstico de IPTB	Cuantitativa discreta	día
Aflojamiento aséptico (Aflojamiento)	Diagnóstico de aflojamiento aséptico de la prótesis implantada realizado durante el seguimiento habitual o en urgencias	Cualitativa nominal	0=No, 1=Sí
Día Postoperatorio de Aflojamiento Aséptico (DiaAflojamiento)	Día postoperatorio del diagnóstico de aflojamiento aséptico	Cuantitativa discreta	día
Fractura periprotésica (FracturaPeriprot)	Diagnóstico de fractura periprotésica realizado durante el seguimiento habitual o en urgencias	Cualitativa nominal	0=No, 1=Sí
Día postoperatorio de fractura periprotésica (DiaFracturaPeriprot)	Día postoperatorio del diagnóstico de fractura periprotésica	Cuantitativa discreta	día

## V.2.8.3.4.- Variables de resultados clínicos agrupados:

Tabla V.2.18. Variables agrupadas por tipos de eventos postoperatorios.

VARIABLE (ETIQUETA)	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN O VALORES
Total de Eventos Trombóticos Venosos (TotalEvenTrombVen)	Suma de los eventos trombóticos venosos sucedidos en el postoperatorio del paciente	Cuantitativa discreta	evento/s
Total de Eventos Trombóticos Arteriales (TotalEvenTrombArt)	Suma de los eventos trombóticos arteriales sucedidos en el postoperatorio del paciente	Cuantitativa discreta	evento/s
Global de Eventos Trombóticos (GlobalTromb)	Suma de los eventos trombóticos arteriales y venosos sucedidos en el postoperatorio del paciente	Cuantitativa discreta	evento/s
Primer día de Evento trombótico (DíaEvenTromb)	Primer día postoperatorio en suceder en un paciente un evento trombótico	Cuantitativa discreta	día
Total de Eventos Hemorrágicos (TotalEvenHemorr)	Suma de los eventos hemorrágicos o relacionados con el sangrado sucedidos en el postoperatorio del paciente	Cuantitativa discreta	evento/s
Global de Eventos Cardiovasculares y Hemorrágicos (Global EvenCVH)	Suma de los eventos Cardiovasculares (CV) y hemorrágicos sucedidos en el postoperatorio del paciente	Cuantitativa discreta	evento/s
Total de Eventos Infecciosos Regionales (TotalInfeccReg)	Suma de los eventos infecciosos regionales sucedidos en el postoperatorio del paciente	Cuantitativa discreta	evento/s
Global de Eventos Regionales (GlobalEvenReg)	Suma de los eventos regionales (infección, aflojamiento aséptico y fractura periprotésica) sucedidos en el postoperatorio del paciente	Cuantitativa discreta	evento/s
Primer día de Evento Regional (DíaEvenReg)	Primer día postoperatorio en suceder en un paciente un evento regional	Cuantitativa discreta	día

## V.2.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se describieron mediante estadísticos de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas (media, intervalos de confianza de la media al 95%, mediana, desviación típica, rango intercuartílico) y porcentajes para las variables cualitativas. Para el análisis bivariante se emplearon los tests de la chi-cuadrado para la comparación de variables cualitativas, utilizando el test exacto de Fisher si la frecuencia esperada era inferior a 5. Se utilizó la t de Student, U de Mann-Whitney, W de Wilcoxon, ANOVA, o Kruskal Wallis para las cuantitativas, en función de su adaptación a la normalidad valorada por el test de Kolmogorov-Smirnov.

El análisis de las variables relacionadas en el tiempo (variables de medidas repetidas) se realizó con el análisis de la varianza para medidas repetidas (modelo lineal generalizado) y test de Friedmann según criterios de normalidad. En caso de incumplimiento de la esfericidad, se realizaron los test de Wilcoxon de medidas repetidas necesarias para las comparaciones entre todos niveles, utilizando como nivel de significación la corrección de Bonferroni ( $\alpha$ /número de comparaciones). Se analizó la existencia de correlación lineal con la Rho de Spearman.

En el análisis de la curva ROC (del inglés “*Receiver Operating Characteristic*”, o Característica Operativa del Receptor) se consideraron los siguientes valores de AUC (del inglés “*Area Under Curve*”, Área Bajo la Curva):

- [0,5-0,6): test malo.
- [0,6-0,75): test regular.
- [0,75-0,9): test bueno.
- [0,9-0,97): test muy bueno.
- [0,97-1): test excelente.

En la aplicación de las pruebas se ha utilizado la hipótesis bilateral (“*a dos colas*”), y se consideraron estadísticamente significativas diferencias de valores p inferiores a 0,05. Los intervalos de confianza incluidos fueron del 95% (IC95%).

Los datos introducidos en la base comentada en apartados anteriores se exportaron a una base de datos del programa IBM SPSS® Statistics 20 para su posterior análisis y explotación estadística.

## ***VI. Resultados***



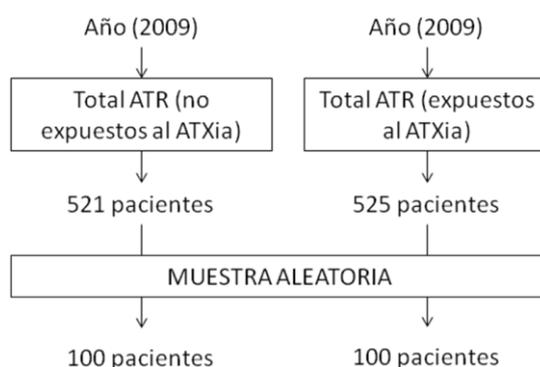
## VI. RESULTADOS

A continuación se exponen los resultados obtenidos de cada variable estudiada, mostrando la comparación de esa variable entre el grupo no expuesto al ATX intraarticular respecto del grupo expuesto y especificando la existencia o no de Diferencias Estadísticamente Significativas (DES). Al final se realizarán las correlaciones precisas para los objetivos del estudio.

### VI.1. ANÁLISIS BIVARIANTE

#### VI.1.1 REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA

De los 1046 pacientes codificados en el Servicio de Archivos de nuestro Hospital en las fechas estimadas, se estudió un total de 200 pacientes sometidos a ATR primaria. Los casos se obtuvieron mediante una selección por números aleatorios, de 100 pacientes por cada cohorte estudiada, que cumplieran los criterios de inclusión del estudio (**Figura VI.1.1**).



**Figura VI.1.1. Diagrama de flujos.**

Los datos relativos a la edad y a los días de ingreso hospitalario obtenidos de todos los pacientes intervenidos de ATR en nuestro centro en el año 2009 (no expuestos al ATXia) y en el 2012 (expuestos al ATXia) se muestran en las **Tablas VI.1.1** y **VI.1.2**. La muestra fue homogénea respecto a su población de referencia en ambos años tanto para la edad media ( $p=0,480$  en el año 2009;  $p=0,653$  en el año 2012), como para los días de ingreso hospitalario ( $p=0,509$  en el año 2009;  $p=0,494$  en el año 2012).

**Tabla VI.1.1. Edad respecto a su población original.**

Año	Pacientes	Número de pacientes	Media Edad	Mediana Edad	DE Edad	Valor p bilateral Edad
2009	Población HUMS	521	72,05	76,25	7,34	0,480
	Muestra del estudio	100	72,61	74,61	6,88	
2012	Población HUMS	525	71,85	61,12	7,78	0,653
	Muestra del estudio	100	72,22	73,14	6,66	

DE: desviación estándar

Tabla VI.1.2. Días de estancia hospitalaria respecto a su población original.

Año	Pacientes	Número de pacientes	Media Estancia (días)	Mediana Estancia (días)	DE Estancia	Valor p bilateral Estancia
2009	Población HUMS	521	8,94	8,00	3,41	0,509
	Muestra del estudio	100	9,51	8,00	8,47	
2012	Población HUMS	525	7,94	7,00	3,12	0,494
	Muestra del estudio	100	8,17	8,00	8,64	

## VI.1.2. COMPARACIÓN DE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

-Edad: No se observaron DES (Tabla VI.1.3).

Tabla VI.1.3. Edad.

Grupo	Media	Mediana	DE	Mín	Máx	RIC	Valor p bilateral
Sin ATXia	72,61	74,61	6,88	48,64	87,04	9,72	0,476
Con ATXia	72,22	73,14	6,66	56,81	87,31	8,68	

DE: desviación estándar; Mín: mínimo; Máx: máximo; RIC: rango intercuartílico

-Sexo: No se encontraron DES (Tabla VI.1.4).

Tabla VI.1.4. Sexo.

Grupo	Mujer	Hombre	Valor p bilateral
Sin ATXia	72	28	0,327
Con ATXia	78	22	

-Índice de masa corporal>25: No se observaron DES (Tabla VI.1.5).

Tabla VI.1.5. IMC&gt;25.

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	5	95	0,248
Con ATXia	2	98	

## VI.1.3 COMPARACIÓN DE VARIABLES PERIOPERATORIAS

### VI.1.3.1 Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgos

VI.1.3.1.a.- *Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgos generales y cardiovasculares:*

-Estado físico preanestésico ASA

No se encontraron DES, pero se observó una **tendencia y una relevancia clínica** ( $p=0,058$  mediante chi-cuadrado de tendencia lineal) en la distribución del ASA entre las cohortes (Figura VI.1.2).

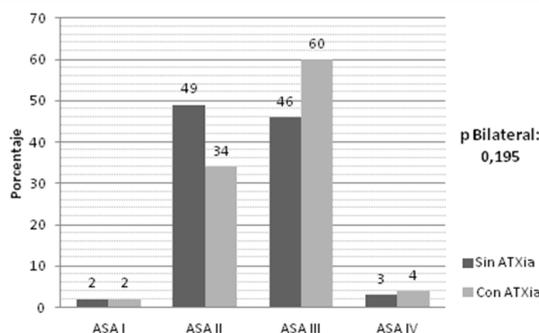
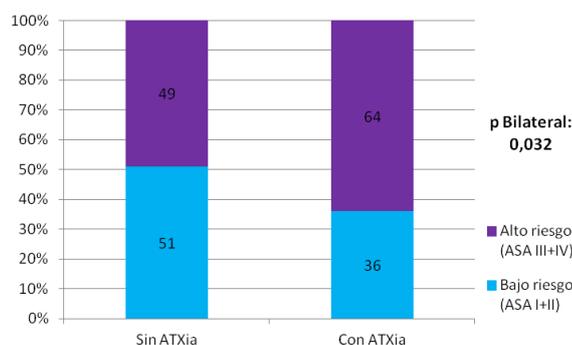


Figura VI.1.2. ASA.

Así se reanalizó el riesgo basal de complicaciones anestésicas recodificando el ASA en 2 grupos: bajo riesgo (ASA I + ASA II) y alto riesgo (ASA III + ASA IV). Se **observaron DES** ( $p=0,032$  mediante chi-cuadrado), siendo más frecuente el ASA III o IV en los pacientes expuestos al ATXia (**Figura VI.1.3**) con un Riesgo Relativo (**RR**) de **1,306** y un intervalo de confianza al 95% ( $IC_{95\%}$ ) de 1,019-1,674, con un valor  $p$  de 0,033, que confirmaron las DES.



**Figuras VI.1.3. ASA recodificado a bajo riesgo y alto riesgo.**

-Índice de Lee modificado: No se observaron DES (**Tabla VI.1.6**).

**Tabla VI.1.6. Índice de Lee modificado.**

Grupo	0	1	2	3	4	5	6	Valor p bilateral
Sin ATXia	79	16	3	2	0	0	0	0,453
Con ATXia	82	14	4	0	0	0	0	

VI.1.3.1.b.- *Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgo de sangrado:*

-Puntuación HAS-BLED: No se observaron DES (**Tabla VI.1.7**).

**Tabla VI.1.7. Puntuación HAS-BLED.**

Grupo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Valor p bilateral
Sin ATXia	72	0	3	19	6	0	0	0	0	0	0,840
Con ATXia	72	0	6	17	5	0	0	0	0	0	

-Riesgo de sangrado HAS-BLED: No se observaron DES (**Tabla VI.1.8**).

**Tabla VI.1.8. Riesgo de sangrado HAS-BLED.**

Grupo	No procede o Muy Bajo	Intermedio	Alto	Valor p bilateral
Sin ATXia	72	3	25	0,753
Con ATXia	72	6	22	

VI.1.3.1.c.- *Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgo de trombosis:*

-Riesgo de trombosis arterial preoperatorio: No se observaron DES (**Tabla VI.1.9**).

**Tabla VI.1.9. Riesgo de trombosis si interrupción preoperatoria del antiagregante.**

Grupo	0=No procede	1=Bajo	2=Moderado	3=Alto	Valor p bilateral
Sin ATXia	80	3	17	0	0,924
Con ATXia	78	8	14	0	

-Puntuación CHADS<sub>2</sub>: No se observaron DES (**Tabla VI.1.10**).

Tabla VI.1.10. Puntuación CHADS<sub>2</sub>.

Grupo	0/no procede	1	2	3	4	5	6	Valor p bilateral
Sin ATXia	94	1	4	0	0	1	0	0,388
Con ATXia	92	1	1	4	2	0	0	

-Puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: No se observaron DES (Tabla VI.1.11).

Tabla VI.1.11. Puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Grupo	0/no procede	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Valor p bilateral
Sin ATXia	93	1	1	4	0	0	1	0	0	0	0,302
Con ATXia	92	0	0	1	3	2	2	0	0	0	

-Riesgo de trombosis en pacientes con fibrilación auricular y anticoagulación oral previa: En la comparación inicial de la distribución global de los casos (Figura VI.1.4), no se observaron DES (p=0,329 mediante chi-cuadrado de tendencia lineal).

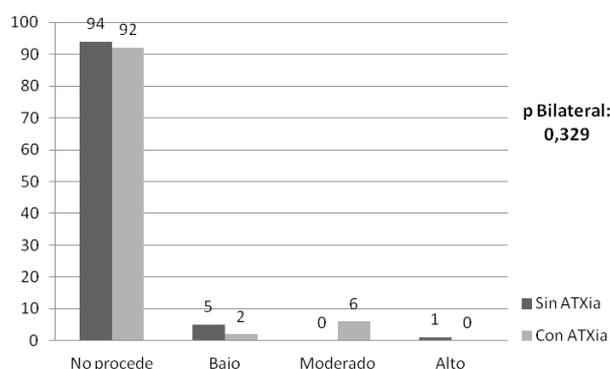


Figura VI.1.4. Riesgo de trombosis si fibrilación auricular con anticoagulación oral previa.

Para el análisis final del riesgo basal de trombosis si FA con anticoagulación oral previa se reanalizó su distribución entre cohortes excluyendo los casos en los que no procedía su cálculo (Figura VI.1.5), y tampoco se observaron DES (p=0,233 mediante chi-cuadrado de tendencia lineal).

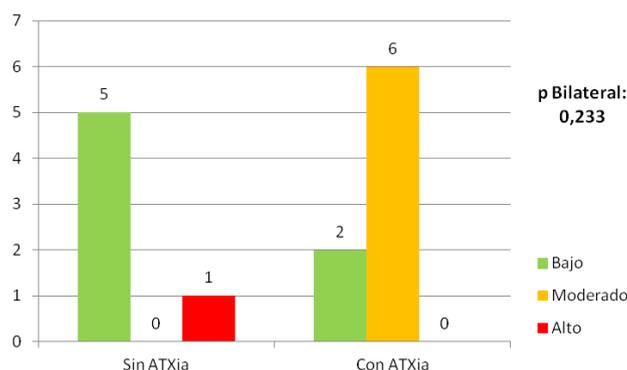


Figura VI.1.5. Distribución final del riesgo de trombosis si fibrilación auricular con anticoagulación oral previa.

-Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa precisando anticoagulación oral previa: No se observaron DES (Tabla VI.1.12).

Tabla VI.1.12. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa precisando anticoagulación oral previa.

Grupo	No procede/ Bajo	Moderado	Alto	Valor p bilateral
Sin ATXia	99	1	0	0,390
Con ATXia	97	2	1	

-Puntuación Caprini excluyendo la ATR: Se observaron DES ( $p=0,048$  mediante chi-cuadrado de tendencia lineal) en la distribución de las distintas puntuaciones (Tabla VI.1.13).

Tabla VI.1.13. Puntuación Caprini.

Grupo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Valor p bilateral
Sin ATXia	0	0	6	25	38	11	6	3	3	3	2	3	0	0,048
Con ATXia	0	0	5	33	38	11	8	3	1	0	0	0	1	

-Riesgo Caprini de enfermedad tromboembólica venosa excluyendo la ATR: Al recodificar la puntuación Caprini según el riesgo, no se observaron DES (Tabla VI.1.14).

Tabla VI.1.14. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa excluyendo la ATR.

Grupo	Moderado	Alto	Muy alto	Valor p bilateral
Sin ATXia	7	60	33	0,253
Con ATXia	7	69	24	

#### VI.1.3.1.d.- Clasificaciones y escalas de riesgo de complicaciones regionales

-National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS): Se observaron DES ( $p=0,032$  mediante chi-cuadrado). No se analizó mediante chi cuadrado de tendencia lineal al no existir ningún paciente ni con 2 o ni 3 puntos para esta escala), existiendo mayor puntuación en esta escala en la cohorte que recibió ATXia (Figura VI.1.6). Se obtuvo un **RR=1,306** ( $IC_{95\%} = 1,019-1,674$ ;  $p=0,033$ ), que confirmaron las DES.

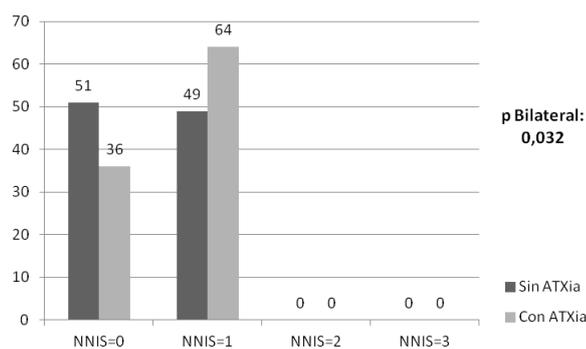


Figura VI.1.6. Puntuación NNIS.

#### VI.1.3.2 Distribución preoperatoria de los factores de riesgo cardiovascular general, hemorrágico, trombótico y de complicaciones regionales

##### VI.1.3.2.a.- Factores preoperatorios de riesgo cardiovascular general

-Tabaquismo: No se observaron DES (Tabla VI.1.15).

Tabla VI.1.15. Tabaquismo.

Grupo	No fumador	Exfumador	Fumador	Valor p bilateral
Sin ATXia	93	5	2	0,577
Con ATXia	91	6	3	

-Hipertensión arterial crónica: No se observaron DES (Tabla VI.1.16).

**Tabla VI.1.16. HTA crónica.**

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	31	69	1,000
Con ATXia	31	69	

-Diabetes mellitus preoperatoria: No se observaron DES (Tabla VI.1.17).

**Tabla VI.1.17. Diabetes mellitus preoperatoria clasificada por tipos.**

Grupo	0=No	1=DM tipo I	2=DM tipo II	3=DM tipo II con Insulina	Valor p bilateral
Sin ATXia	78	0	17	5	0,697
Con ATXia	79	0	19	2	

La distribución de la DM recodificada en existencia o ausencia para análisis entre el grupo no expuesto y el expuesto al ATXia se expone en la **Tabla VI.1.18**. Tampoco se observaron DES.

**Tabla VI.1.18. DM recodificada.**

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	78	22	0,863
Con ATXia	79	21	

-Estadio de insuficiencia renal preoperatoria: No se observaron DES (Tabla VI.1.19).

**Tabla VI.1.19. Estadio de insuficiencia renal preoperatoria.**

Grupo	0	1	2	3	4	5	Valor p bilateral
Sin ATXia	93	1	1	5	0	0	0,653
Con ATXia	94	0	4	2	0	0	

-Insuficiencia renal preoperatoria como creatinina >2 mg/dl: Ningún paciente presentaba preoperatoriamente esta característica (Tabla VI.1.20).

**Tabla VI.1.20. Insuficiencia renal preoperatoria definida como Cr>2 mg/dl.**

Grupo	No	Sí
Sin ATXia	100	0
Con ATXia	100	0

-Insuficiencia cardíaca previa: No se observaron DES (Tabla VI.1.21).

**Tabla VI.1.21. Insuficiencia cardíaca previa.**

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	96	4	0,407
Con ATXia	98	2	

VI.1.3.2.b.- Factores preoperatorios de riesgo de sangrado o transfusión

-Hemoglobina preoperatoria: No se observaron DES (Tabla VI.1.22).

**Tabla VI.1.22. Hemoglobina preoperatoria (g/dl).**

Grupo	Media	Mediana	DE	Mín	Máx	RIC	Valor p bilateral
Sin ATXia	13,789	13,750	1,2963	10,7	17,7	7,0	0,476
Con ATXia	13,894	13,800	1,4445	10,8	17,3	6,5	

-Antiagregantes preoperatorios: No se observaron DES (Tabla VI.1.23).

**Tabla VI.1.23. Antiagregantes preoperatorios.**

Grupo	Ninguno	AAS	Clopidogrel	Triflusal	AAS + Clopidogrel	Triflusal + Clopidogrel	Valor p bilateral
Sin ATXia	78	15	2	4	1	0	0,685
Con ATXia	77	18	3	1	1	0	

Tampoco se observaron DES en la distribución del uso de AAP preoperatorio entre el grupo no expuesto y el expuesto al ATXia (Tabla VI.1.24).

**Tabla VI.1.24. Uso de antiagregantes preoperatorios.**

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	78	22	0,866
Con ATXia	77	23	

*-Anticoagulantes preoperatorios:* No se observaron DES en la distribución del uso de ACO preoperatorio entre grupos (Tabla VI.1.25). El único ACO utilizado preoperatoriamente en ambos grupos fue el acenocumarol.

**Tabla VI.1.25. Anticoagulantes preoperatorios.**

Grupo	Ninguno	Acenocumarol	Dabigatrán	Rivaroxabán	Valor p bilateral
Sin ATXia	94	6	0	0	0,421
Con ATXia	91	9	0	0	

*-Uso de antiagregantes o anticoagulantes:* Se generó una variable nueva para analizar la asociación de antiagregante plaquetario con anticoagulante oral preoperatoriamente. Tampoco se observaron DES (Tabla VI.1.26).

**Tabla VI.1.26. Uso de antiagregante y/o anticoagulante preoperatorio.**

Grupo	Ninguno	Antiagregante	Anticoagulante	Antiagregante y anticoagulante	Valor p bilateral
Sin ATXia	72	22	6	0	0,230
Con ATXia	72	19	5	4	

*-Insuficiencia hepática previa:* No se observaron DES (Tabla VI.1.27).

**Tabla VI.1.27. Insuficiencia hepática previa.**

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	99	1	1,000
Con ATXia	99	1	

*-Protocolo de optimización de la anemia preoperatoria:* No se observaron DES (Tabla VI.1.28).

**Tabla VI.1.28. Protocolo anemia preoperatoria.**

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	1	99	0,315
Con ATXia	0	100	

*-Otros riesgos hemorrágicos preoperatorios:* No se observaron DES (Tabla VI.1.29).

**Tabla VI.1.29. Otros riesgos hemorrágicos preoperatorios.**

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	99	1	0,315
Con ATXia	100	0	

## VI.1.3.2.c.- Factores preoperatorios de riesgo trombótico

-Accidente cerebrovascular arterial isquémico previo: No se observaron DES (Tabla VI.1.30).

Tabla VI.1.30. ACVA isquémico previo.

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	90	10	0,621
Con ATXia	92	8	

-Cardiopatía isquémica previa: No se observaron DES (Tabla VI.1.31).

Tabla VI.1.31. Cardiopatía isquémica previa.

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	95	5	0,390
Con ATXia	92	8	

-Otras trombosis arteriales previas: No se observaron DES (Tabla VI.1.32). Dentro de este apartado, los 4 casos incluidos se correspondieron a claudicación vascular.

Tabla VI.1.32. Otras trombosis arteriales previas.

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	97	3	0,312
Con ATXia	99	1	

-Cirugía hipercoagulante en el año previo a la ATR: Se observaron DES ( $p=0,002$  mediante chi-cuadrado), siendo más frecuente en el grupo expuesto al ATXia (Tabla VI.1.33).

Tabla VI.1.33. Cirugía hipercoagulante en el año previo a la ATR.

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	100	0	0,002
Con ATXia	91	9	

-Tipo de cirugía hipercoagulante realizada en el año previo a la ATR: Se observó una tendencia a DES ( $p=0,051$  mediante chi-cuadrado), observándose esta tendencia en el grupo expuesto al ATXia (Figura VI.1.7).

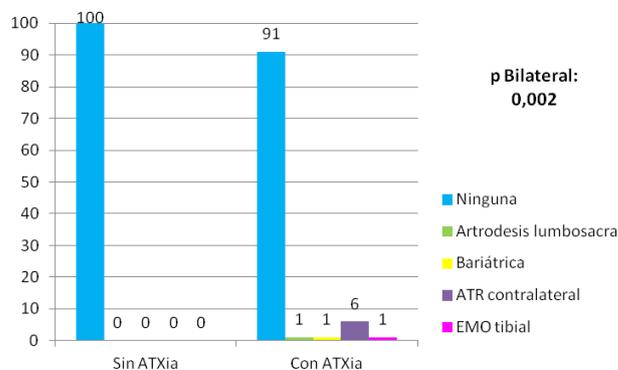


Figura VI.1.7. Tipo de cirugía hipercoagulante en el año previo a la ATR.

-Antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa: No se observaron DES aunque se observó una **tendencia** a una prevalencia mayor ( $p=0,081$  mediante chi-cuadrado) en el grupo expuesto al ATXia (**Tabla VI.1.34**).

**Tabla VI.1.34. Antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa.**

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	100	0	0,081
Con ATXia	97	3	

-Tipo de antecedente de enfermedad tromboembólica venosa: No se observaron DES, pero también se volvió a observar una **tendencia** a una prevalencia mayor ( $p=0,094$  mediante chi-cuadrado) en el grupo expuesto al ATXia (**Tabla VI.1.35**).

**Tabla VI.1.35. Tipo de antecedente de enfermedad tromboembólica venosa.**

Grupo	Ninguno	TVP	TEP	Valor p bilateral
Sin ATXia	100	0	0	0,094
Con ATXia	97	1	2	

-Antecedentes de neoplasia previa: No se observaron DES (**Tabla VI.1.36**).

**Tabla VI.1.36. Antecedentes de neoplasia previa.**

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	92	8	0,621
Con ATXia	90	10	

-Tipo de neoplasia previa: No se observaron DES (**Tabla VI.1.37**).

**Tabla VI.1.37. Tipo de neoplasia previa.**

Grupo	Sin ATXia	Con ATXia
Ninguna	92	90
Colorrectal	0	1
Gástrica	1	0
Mamaria	3	2
Mamaria+Endometrial	0	1
Prostática	2	3
Renal	0	2
Uterina	0	1
Vesical	1	0
Leucemia Linfoide Crónica	1	0
Valor p bilateral	0,492	

-Antecedentes de fibrilación auricular o flutter auricular previo: No se observaron DES (**Tabla VI.1.38**).

**Tabla VI.1.38. Antecedente de fibrilación auricular o flutter auricular previo.**

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	93	7	0,788
Con ATXia	92	8	

-Antecedentes de otra hipercoagulabilidad preoperatoria: No se observaron DES (**Tabla VI.1.39**), aunque se observó una **tendencia** a una prevalencia mayor ( $p=0,054$  mediante chi-cuadrado) en el grupo no expuesto al ATXia.

Tabla VI.1.39. Antecedentes de otra hipercoagulabilidad preoperatoria.

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	94	6	0,054
Con ATXia	99	1	

Estos casos se recogieron para completar la escala de Caprini. En el grupo no expuesto al ATXia figuraban: 1 enfermedad de Crohn, 2 Artritis reumatoides con afectación a articulaciones mayores (una de ellas con hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria crónica), 1 gammopatía monoclonal de significado incierto, 1 prótesis valvular aórtica, y 1 Mutación del factor V Leiden. En el grupo expuesto al ATXia sólo figuraba 1 caso, por poliglobulia.

#### VI.1.3.2.d.- Factores preoperatorios de complicaciones regionales

-Estado físico preanestésico ASA: Esta variable se ha expuesto con anterioridad (**Figura VI.1.3**). El estado ASA contribuye con 1 punto de 4 en la escala NNIS de riesgo de infección.

### VI.1.3.3 Distribución intraoperatoria y postoperatoria de los factores de riesgo cardiovascular general, hemorrágico, trombótico y de complicaciones regionales

#### VI.1.3.3.a.- Factores intraoperatorios y postoperatorios de riesgo cardiovascular global

-Diabetes mellitus de diagnóstico postoperatorio: No se diagnosticó ningún caso en el postoperatorio en ninguno de los grupos.

-Insuficiencia hepática postoperatoria: No se diagnosticó ningún caso en el postoperatorio en ninguno de los grupos.

-Insuficiencia renal aguda postoperatoria: No se diagnosticó ningún caso en el postoperatorio en ninguno de los grupos.

#### VI.1.3.3.b.- Factores intraoperatorios y postoperatorios de riesgo hemorrágicos

-Uso de antiagregantes perioperatorios: No se observaron DES (**Tabla VI.1.40**).

Tabla VI.1.40. Antiagregantes perioperatorios.

Grupo	Ninguno	AAS	Clopidogrel	Triflusal	AAS + Clopidogrel	Triflusal + Clopidogrel	Valor p bilateral
Sin ATXia	80	20	0	0	0	0	0,861
Con ATXia	79	21	0	0	0	0	

-Uso de anticoagulantes postoperatorios: No se observaron DES (**Tabla VI.1.41**).

Tabla VI.1.41. Anticoagulantes postoperatorios.

Grupo	Bemiparina	Enoxaparina	Dabigatrán	Rivaroxabán	Acenocumarol	Fondaparinux	Valor p bilateral
Sin ATXia	59	24	9	1	6	1	0,889
Con ATXia	64	20	8	1	7	0	

-Otros riesgos hemorrágicos postoperatorios: No se observaron DES (**Tabla VI.1.42**).

Tabla VI.1.42. Otros riesgos hemorrágicos postoperatorios.

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	100	0	0,315
Con ATXia	99	1	

## VI.1.3.3.c.- Factores intraoperatorios y postoperatorios de riesgo trombótico

-Cirugía hipercoagulante durante el primer año postoperatorio: No se observaron DES (Tabla VI.1.43).

Tabla VI.1.43. Cirugía hipercoagulante durante el primer año postoperatorio.

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	96	4	0,352
Con ATXia	93	7	

-Tipo de cirugía hipercoagulante realizada en el año posterior a la ATR: No se observaron DES (Tabla VI.1.44).

Tabla VI.1.44. Tipo de cirugía hipercoagulante en el año posterior a la ATR.

Grupo	Ninguna	ATR contralateral	Artroplastia artroscópica	Recambio componente tibial	Recambio componente femoral	Valor p bilateral
Sin ATXia	96	2	1	0	1	0,377
Con ATXia	93	5	0	2	0	

-Artroplastia total de rodilla contralateral realizada durante el año posterior: No se observaron DES (Tabla VI.1.45).

Tabla VI.1.45. ATR contralateral durante el año posterior.

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	98	2	0,248
Con ATXia	95	5	

-Neoplasia posterior: No se observaron DES (Tabla VI.1.46). El único caso de neoplasia postoperatoria diagnosticado durante el primer año tras la ATR fue un carcinoma mamario.

Tabla VI.1.46. Neoplasia posterior.

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	99	1	0,316
Con ATXia	100	0	

-Fibrilación auricular o flutter posterior: No se observaron DES (Tabla VI.1.47).

Tabla VI.1.47. Fibrilación auricular o flutter posterior.

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	99	1	0,316
Con ATXia	100	0	

-Insuficiencia cardíaca posterior: No se observaron DES (Tabla VI.1.48).

Tabla VI.1.48. Insuficiencia cardíaca posterior.

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	98	2	0,407
Con ATXia	96	4	

-Otra hipercoagulabilidad postoperatoria: No se observaron DES (Tabla VI.1.49).

Tabla VI.1.49. Otra hipercoagulabilidad postoperatoria.

Grupo	No	Sí
Sin ATXia	100	0
Con ATXia	100	0

-Duración de la profilaxis para la enfermedad tromboembólica venosa: No se observaron DES (Tabla VI.1.50).

Tabla VI.1.50. Duración de la profilaxis para la enfermedad tromboembólica venosa &gt; 4 semanas.

Grupo	<4 semanas	>4 semanas	Crónica (acenocumarol)	Valor p bilateral
Sin ATXia	0	94	6	0,579
Con ATXia	0	92	8	

VI.1.3.3.d.- Factores intraoperatorios y postoperatorios de riesgo de complicaciones regionales

-Profilaxis antibiótica: No se observaron DES (Tabla VI.1.51).

Tabla VI.1.51. Profilaxis antibiótica.

Grupo	Cefazolina	Teicoplanina	Valor p bilateral
Sin ATXia	96	4	0,352
Con ATXia	93	7	

VI.1.3.3.e.- Miscelánea de variables intraoperatorias y postoperatorias

-Técnica anestésica: No se observaron DES (Tabla VI.1.52) aunque se observó una **tendencia** a una mayor realización de anestesia general (AG) en el grupo no expuesto al ATXia. Finalmente, los 3 casos en los que se realizó una anestesia general en el grupo no expuesto al ATXia se debió al rechazo del paciente a recibir un Bloqueo Subaracnoideo (BSA).

Tabla VI.1.52. Técnica anestésica.

Grupo	BSA	AG	Valor p bilateral
Sin ATXia	97	3	0,081
Con ATXia	100	0	

-Técnica analgésica: **Se observaron DES** ( $p=0,002$  mediante chi-cuadrado) recibiendo más analgesia basada en el bloqueo nervioso el grupo expuesto al ATXia (Figura VI.1.8). Los 10 pacientes intervenidos que sin bloqueo nervioso analgésico no lo recibieron por negativa del paciente (2 en el grupo expuesto al ATXia y 8 en el no expuesto).

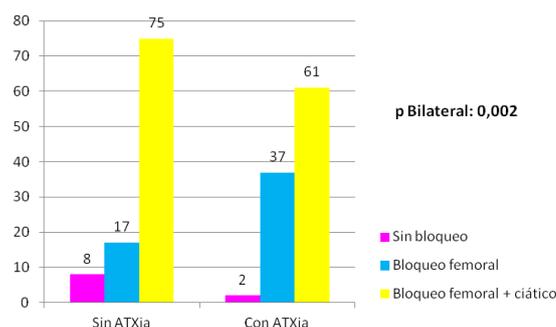


Figura VI.1.8. Técnica analgésica.

-Tiempo de isquemia: No se observaron DES (Tabla VI.1.53).

Tabla VI.1.53. Tiempo de isquemia (min).

Grupo	Media	Mediana	DE	Mín	Máx	RIC	Valor p bilateral
Sin ATXia	79,720	78,000	13,250	55	120	65	0,873
Con ATXia	79,430	77,000	12,095	60	118	58	

-Días de ingreso: Se observaron DES ( $p=0,001$  mediante U de Mann-Whitney), existiendo más tiempo de ingreso en la cohorte que no recibió ATXia (Figura VI.1.9 y Tabla VI.1.54).

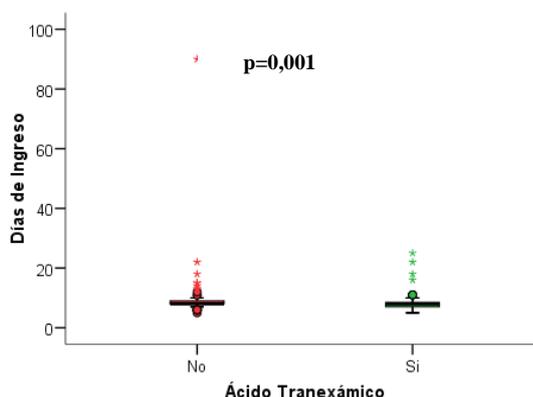


Figura VI.1.9. Diagrama de cajas de los días de ingreso.

Tabla VI.1.54. Días de ingreso.

Grupo	Media	IC 95%	Mediana	DE	Mín	Máx	RIC	Valor p bilateral
Sin ATXia	9,51	7,83-11,19	8,00	8,470	5	90	85	0,001
Con ATXia	8,17	7,60-8,74	8,00	2,864	5	25	20	

## VI.1.4 COMPARACIÓN DE RESULTADOS CLÍNICOS

### VI.1.4.1 Resultados clínicos relacionados con el sangrado

-Uso real del ácido tranexámico intraarticular: Ningún paciente perteneciente *a priori* al grupo no expuesto al ATXia lo recibió en la realidad (Tabla VI.1.55). Todos los pacientes estudiados en el grupo expuesto al ATXia lo recibieron en la realidad.

Tabla VI.1.55. Uso real del ácido tranexámico intraarticular.

Grupo	No	Sí
Sin ATXia	100	0
Con ATXia	0	100

-Hemoglobina postoperatoria: Se observaron DES ( $p<0,001$  mediante U de Mann-Whitney), existiendo menores cifras de Hb en la cohorte que no recibió ATXia (Tabla VI.1.56 y Figura VI.1.10). Se estudió el corte de 10 g/dl de Hb postoperatoria, volviéndose a encontrar DES, con un RR de 3,000 ( $IC_{95\%}=1,934-4,654$ ;  $p<0,001$ ), siendo así más frecuente las cifras de Hb  $<10$  g/dl en el grupo que no recibió ATXia.

Tabla VI.1.56. Hemoglobina postoperatoria (g/dl).

Grupo	Media	IC 95%	Mediana	DE	Mín	Máx	RIC	Valor p bilateral
Sin ATXia	9,71	9,35-9,97	9,8	1,4524	6,2	13,5	7,3	$<0,001$
Con ATXia	11,26	10,94-11,56	11,2	1,6294	7,2	15,1	7,9	

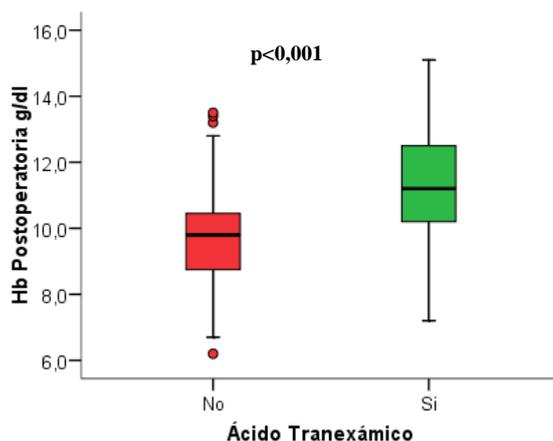


Figura VI.1.10. Diagrama de cajas de la hemoglobina postoperatoria.

-Hemoglobina perdida. Se observaron DES, ( $p < 0,001$  con U de Mann Whitney) existiendo mayor pérdida en la cohorte que no recibió ATXia (Tabla VI.1.57 y Figura VI.1.11).

Tabla VI.1.57. Hemoglobina perdida (g/dl).

Grupo	Media	IC 95%	Mediana	DE	Mín	Máx	RIC	Valor p bilateral
Sin ATXia	4,11	3,87-4,43	4,1	1,3564	1,3	7,6	6,3	<math>< 0,001</math>
Con ATXia	2,63	2,43-2,84	2,4	1,0308	0,3	5,8	5,5	

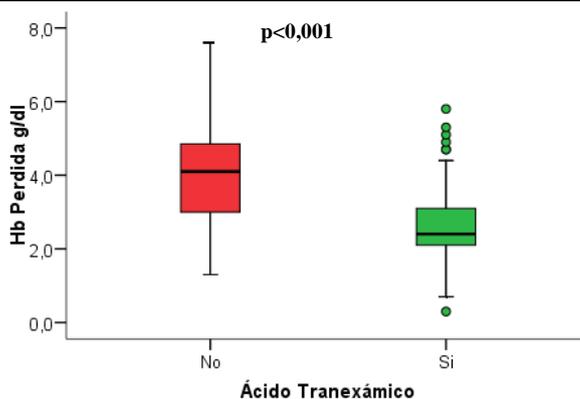


Figura VI.1.11. Diagrama de cajas de la hemoglobina perdida.

Posteriormente se analizaron las pérdidas de hemoglobina categorizando estas en distintos grupos de caída postoperatoria de Hb:  $\geq 2$ g/dl,  $\geq 3$ g/dl y  $\geq 4$ g/dl. Para todas ellas se encontraron DES siendo más frecuentes las caídas de Hb en la cohorte que no recibió ATXia (Figuras VI.1.12-14).

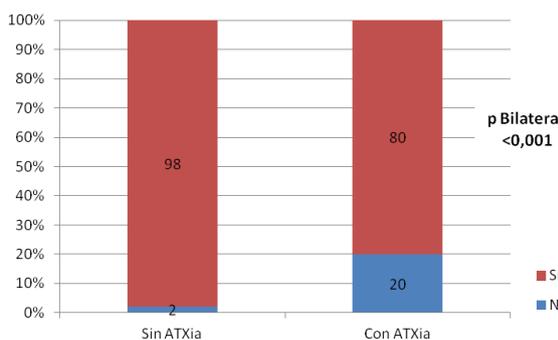


Figura VI.1.12. Caída de hemoglobina  $\geq 2$  g/dl.

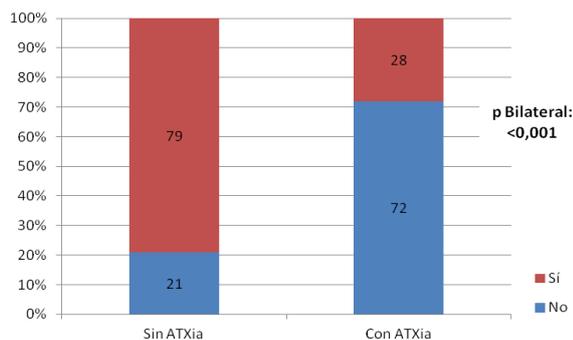


Figura VI.1.7.13. Caída de hemoglobina  $\geq 3$  g/dl.

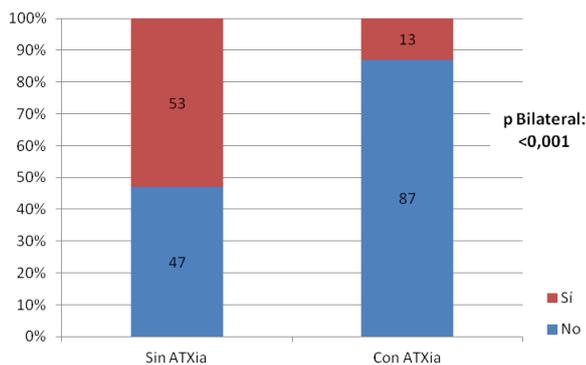


Figura VI.1.14. Caída de hemoglobina  $\geq 4$  g/dl.

El punto de corte para el cual se encontraron las **DES** mayores fue el de la **caída de Hb  $\geq 4$  g/dl**, para el que se obtuvo un **RR=4,077** ( $IC_{95\%}=2,377-6,993$ ;  $p<0,001$ ). Así la cohorte no expuesta al ATXia tuvo un riesgo 4 veces superior de sufrir caídas de Hb  $\geq 4$  g/dl que la cohorte que sí lo recibió.

*-Uso de recuperador de sangre:* **Se observaron DES** ( $p<0,001$  mediante chi-cuadrado), no habiendo sido utilizado ninguno en el grupo expuesto (**Figura VI.1.15**).

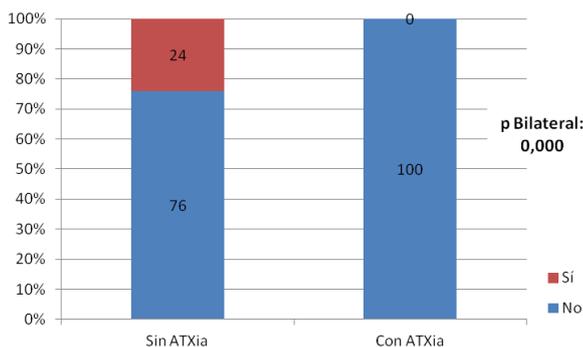


Figura VI.1.15. Uso de recuperador de sangre.

*-Hipertensión arterial postoperatoria:* **Se observaron DES** ( $p=0,006$  mediante chi-cuadrado), existiendo más casos de HTA postoperatoria en la cohorte que no recibió ATXia (**Figura VI.1.16**). Se encontró un RR de 6,00 ( $IC_{95\%}=1,378-26,123$ ;  $p=0,006$ ) en contra del grupo que no recibió ATXia.

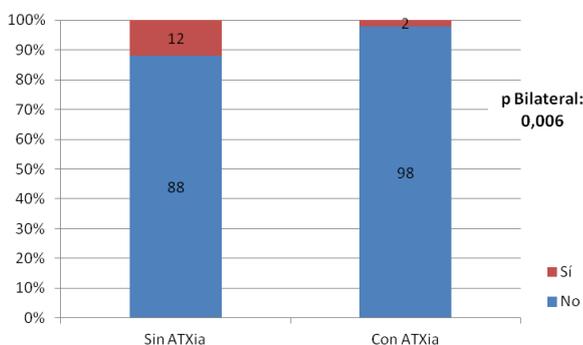
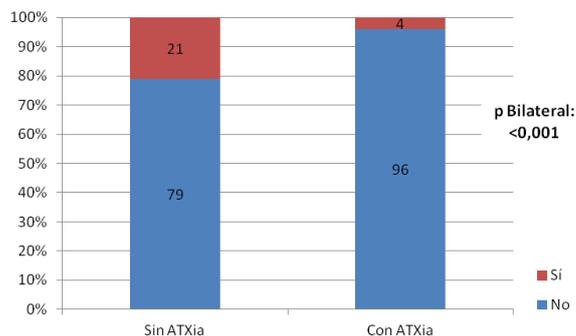


Figura VI.1.16. Hipertensión arterial postoperatoria.

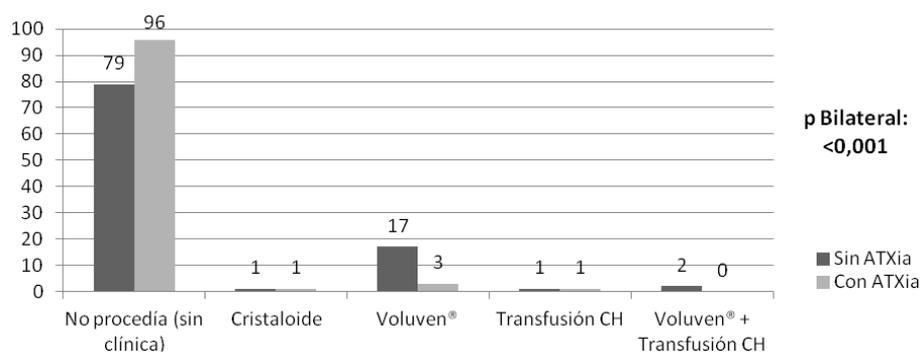
*-Hipotensión arterial postoperatoria clínica:* **Se observaron DES** ( $p<0,001$  mediante chi-cuadrado), existiendo más eventos de hipotensión arterial postoperatoria clínica en la

cohorte que no recibió ATXia (**Figura VI.1.17**), y se obtuvo un **RR** de **5,250** ( $IC_{95\%}=1,869-14,745$ ;  $p<0,001$ ) en contra de la cohorte que no recibió ATXia.



**Figura VI.1.17. Hipotensión arterial postoperatoria clínica.**

-Tratamiento recibido para la hipotensión arterial postoperatoria: Se observaron **DES** ( $p=0,000$  mediante Chi-cuadrado), precisando más fluidoterapia y transfusiones de hematíes para el tratamiento de la hipotensión clínica en la cohorte que no recibió ATXia (**Figura VI.1.18**).

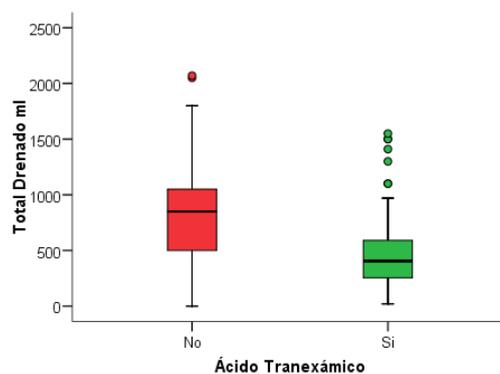


**Figura VI.1.18. Tratamiento recibido para la hipotensión arterial postoperatoria.**

-Total drenado: Se observaron **DES**, existiendo mayor volumen drenado en la cohorte que no recibió ATXia (**Tabla VI.1.58** y **Figura VI.1.19**).

**Tabla VI.1.58. Total drenado (ml).**

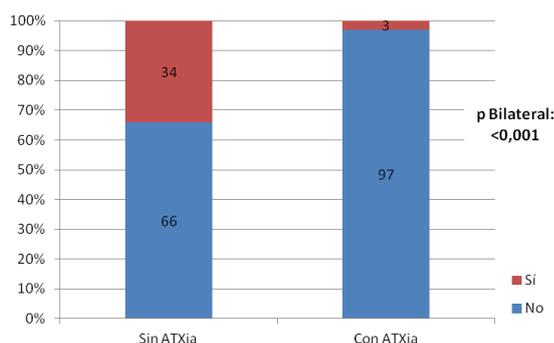
Grupo	Media	Mediana	DE	Mín	Máx	RIC	Valor p bilateral
Sin ATXia	842,65	850,00	412,210	50	2070	550	<0,001
Con ATXia	472,39	405,00	326,756	20	1550	343	



**Figura VI.1.19. Tratamiento recibido para la hipotensión arterial postoperatoria.**

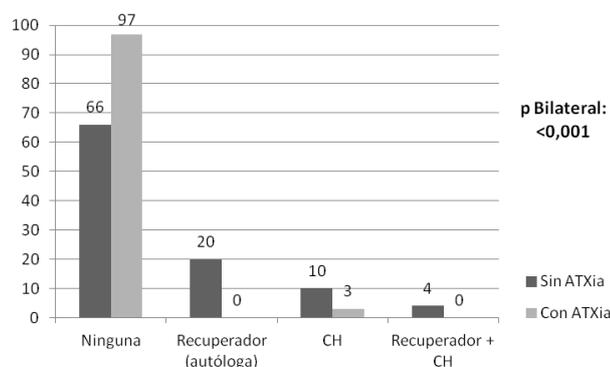
También se evaluó el **punto de corte de 1000 ml** de drenaje para evaluar la cantidad de sangrado externo, y se volvieron a encontrar **DES**, con mayor riesgo en los pacientes que no recibieron ATXia (**RR de 5,413**;  $IC_{95\%}=2,404-11,001$ ;  $p<0,001$ ).

*-Transfusión de hematíes:* **Se observaron DES**, existiendo más transfusión de hematíes de algún tipo en los pacientes que no recibieron ATXia (**Figura VI.1.20**). Se encontró un **RR de 9,677** ( $IC_{95\%}=3,043-30,710$ ;  $p<0,001$ ) de recibir una TCH superior en el grupo no expuesto al ATXia.



**Figura VI.1.20. Transfusión de hematíes.**

*-Tipo de transfusión de hematíes:* **Se observaron DES** ( $p<0,001$  mediante Chi-cuadrado), recibiendo más transfusiones de cualquier modalidad la cohorte que no recibió ATXia (**Figura VI.1.21**).



**Figura VI.1.21. Tipo de transfusión de hematíes.**

*-Número de concentrados de hematíes transfundidos:* **Se observaron DES** tanto en la comparación cualitativa ( $p=0,005$  mediante chi-cuadrado de tendencia lineal) como cuantitativa ( $p=0,005$ ), existiendo mayor transfusión de concentrados de hematíes en la cohorte que no recibió ATXia (**Tabla VI.1.59 y Figuras VI.1.22-23**).

**Tabla VI.1.59. Número de concentrados de hematíes transfundidos.**

Grupo	Media	Mediana	DE	Mín	Máx	RIC	Valor p bilateral
Sin ATXia	0,28	0,00	0,651	0	4	4	<b>0,005</b>
Con ATXia	0,06	0,00	0,343	0	2	2	

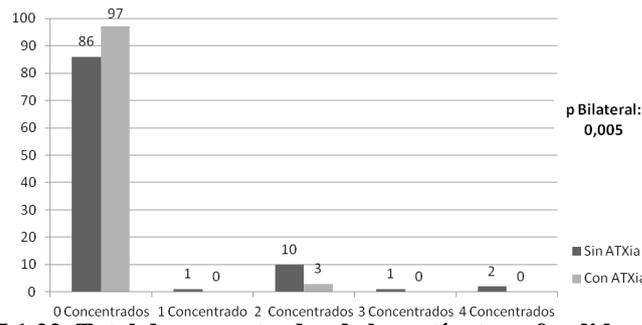


Figura VI.1.22. Total de concentrados de hematíes transfundidos por grupo.

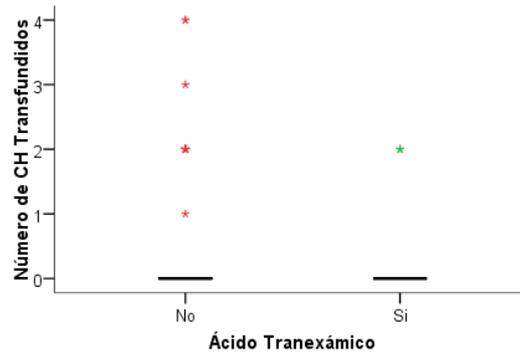


Figura VI.1.23. Diagrama de cajas de la distribución de concentrados de hematíes transfundidos por paciente.

Se analizó el riesgo de recibir una transfusión de 1 o más concentrados de hematíes por cohorte, siendo también superior este riesgo en el grupo no expuesto al ATXia (**RR=4,677**;  $IC_{95\%}=1,384-15,740$ ;  $p<0,001$ ).

-Volumen transfundido del recuperador: Sólo se implantó el recuperador celular en 24 pacientes del grupo que no recibió ATXia. La distribución de los volúmenes totales transfundidos del recuperador en éstos paciente se muestra en la **Tabla VI.1.60** y en la **Figura VI.1.24**.

Tabla VI.1.60. Volumen transfundido del recuperador (ml).

Grupo	Número de Pacientes	Media	Mediana	DE	Percentil 25	Percentil 75	RIC
Sin ATXia	24	546,7	435	308,653	300	800	500

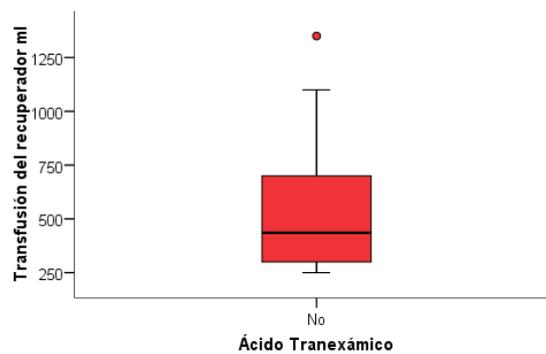


Figura VI.1.24. Diagrama de cajas del volumen del recuperador transfundido por paciente portador.

#### VI.1.4.2 Resultados clínicos de eventos trombóticos

-Enfermedad tromboembólica venosa sintomática postoperatoria: No se observaron DES (Tabla VI.1.61).

**Tabla VI.1.61. Enfermedad tromboembólica venosa sintomática postoperatoria.**

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	100	0	0,316
Con ATXia	99	1	

-Tipo de enfermedad tromboembólica venosa sintomática postoperatoria: El único caso sucedido de ETEV postoperatoria sintomática durante el primer año postoperatorio fue un TEP, y sucedió en el grupo expuesto al ATXia.

-Día de diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa sintomática postoperatoria: El único caso sucedido de ETEV postoperatoria sintomática durante el primer año postoperatorio sucedió en el décimo día postoperatorio, y sucedió en el grupo expuesto al ATXia.

-Accidente cerebrovascular arterial isquémico postoperatorio: No se observaron DES (Tabla VI.1.62).

**Tabla VI.1.62. Accidente cerebrovascular arterial isquémico postoperatorio.**

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	99	1	0,316
Con ATXia	100	0	

-Día de diagnóstico del accidente cerebrovascular arterial isquémico postoperatorio: El único caso sucedido de ACVA postoperatorio sintomático durante el primer año postoperatorio fue un ictus y sucedió en el día 176 del postoperatorio (sexto mes), y se dio en el grupo no expuesto al ATXia.

-Cardiopatía isquémica postoperatoria: No se observaron DES (Tabla VI.1.63).

**Tabla VI.1.64. Cardiopatía isquémica postoperatoria.**

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	99	1	1,000
Con ATXia	99	1	

-Día de diagnóstico de la cardiopatía isquémica postoperatoria: Dos pacientes desarrollaron cardiopatía isquémica postoperatoria, uno en cada cohorte. El caso perteneciente al grupo no expuesto al ATXia sucedió el octogésimonoveno día postoperatorio. El caso perteneciente al grupo expuesto al ATXia sucedió el cuarto día postoperatorio.

-Otras trombosis arteriales postoperatorias: No sucedió ningún caso de otras trombosis arteriales postoperatorias en ninguna de las cohortes.

#### VI.1.4.3 Resultados clínicos de eventos regionales

-Infección articular postoperatoria: No se observaron DES (Tabla VI.1.65).

Tabla VI.1.65. Infección articular postoperatoria.

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	98	2	0,155
Con ATXia	100	0	

Los resultados microbiológicos de los dos casos, ambos del grupo no expuesto al ATXia se muestran en la Figura VI.1.25. El caso en el que creció un *Corynebacterium striatum*, el servicio de Microbiología anotó “Dudoso valor patógeno”.

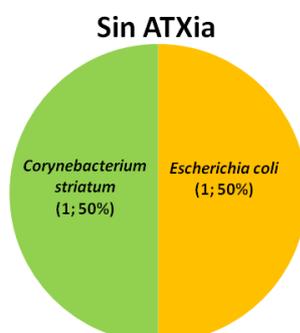


Figura VI.1.25. Resultados de los cultivos de las infecciones intraarticulares según la exposición al ATXia.

-Día de diagnóstico de la infección articular postoperatoria: Los dos casos sucedidos de infección articular durante los tres primeros años postoperatorios se dieron en el grupo no expuesto al ATXia, en el decimosexto y 787 día postquirúrgico.

-Infección de piel y tejidos blandos postoperatoria: No se observaron DES (Tabla VI.1.66). Los resultados microbiológicos de las IPTB se exponen en la Figura VI.1.26.

Tabla VI.1.66. Infección de piel y tejidos blandos postoperatoria.

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	95	5	0,733
Con ATXia	96	4	

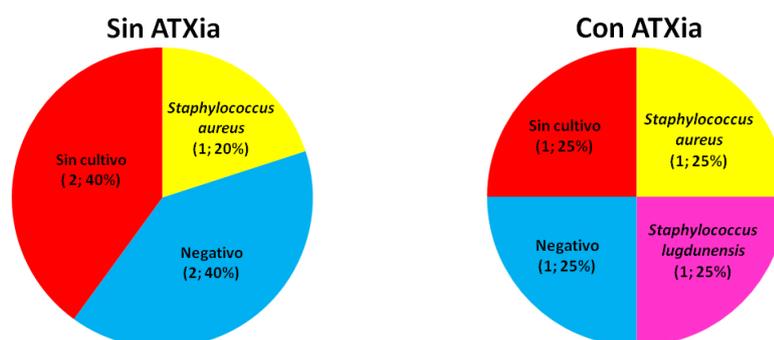


Figura VI.1.26. Resultados de los cultivos de las IPTB según la exposición al ATXia.

-Día de diagnóstico de la infección de piel y tejidos blandos postoperatoria: Los cinco casos sucedidos de IPTB durante los tres primeros años del postoperatorio en la cohorte no expuesta al ATXia se observaron en los días 5, 16, 38, 45, y 76 del postoperatorio. Los cuatro casos sucedidos en la cohorte expuesta al ATXia se presentaron en los días 21, 30, 113 y 132 del postoperatorio.

-Aflojamiento aséptico: No se evidenciaron DES (**Tabla VI.1.67**).

**Tabla VI.1.67. Aflojamiento aséptico.**

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	99	1	0,312
Con ATXia	97	3	

-Día de diagnóstico del aflojamiento aséptico: El caso sucedido de aflojamiento aséptico durante los tres primeros años del postoperatorio en la cohorte no expuesta al ATXia aconteció en el día 665 postquirúrgico. Los casos sucedidos en la cohorte expuesta al ATXia se dieron en los días 74, 249, y 366 del postoperatorio.

-Fractura periprotésica: No se observaron DES (**Tabla VI.1.68**).

**Tabla VI.1.68. Fractura periprotésica.**

Grupo	No	Sí	Valor p bilateral
Sin ATXia	98	2	0,733
Con ATXia	100	0	

-Día de diagnóstico de la fractura periprotésica Los dos casos sucedidos de fractura periprotésica durante los tres primeros años postoperatorios sucedieron en el grupo expuesto al ATXia, en los días 57 y 463 del postoperatorio respectivamente.

## VI.1.5 COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE EVENTOS CLÍNICOS AGRUPADOS

### VI.1.5.1 Eventos cardiovasculares postoperatorios estudiados agrupados

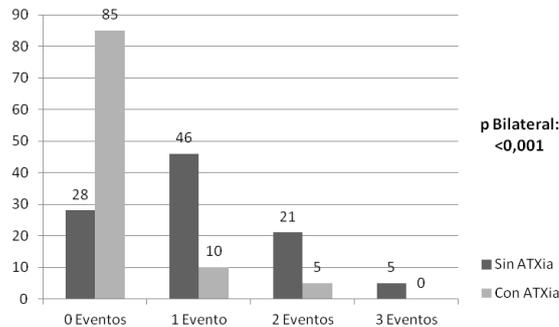
#### VI.1.5.1.A) Total de eventos hemorrágicos

-Total de eventos hemorrágicos: Se observaron DES tanto para su distribución ( $p < 0,001$  mediante chi-cuadrado de tendencia lineal), como para la media ( $p < 0,001$  mediante U de Mann-Whitney), siendo más frecuentes ambas en el grupo no expuesto al ATXia (**Tabla VI.1.69** y **Figura VI.1.27**). 87 pacientes tuvieron complicaciones hemorrágicas, con un total de 123 eventos hemorrágicos, 103 en la cohorte que no recibió ATXia, y 20 en la cohorte que lo recibió con un total de 66 pacientes con caída de Hb  $\geq 4$  g/dl, 32 pacientes que requirieron transfusión de hematíes y 25 con clínica de hipotensión postoperatoria (**Figuras VI.1.14, 17 y 20**). Además, la cohorte que no recibió ATXia presentó más frecuentemente más de 1 evento hemorrágico. Se encontró un RR de **4,800** ( $IC_{95\%} = 2,963-$

7,775;  $p < 0,001$ ) de sufrir un evento hemorrágico en contra de la cohorte no expuesta al ATXia.

**Tabla VI.1.69. Total de eventos hemorrágicos.**

Grupo	Media	IC 95%	Mediana	DE	Mín	Máx	RIC	Valor p bilateral
Sin ATXia	1,03	0,86-1,20	1	0,834	0	3	3	<b>&lt;0,001</b>
Con ATXia	0,20	0,10-0,30	0	0,512	0	2	2	



**Figura VI.1.27. Total de eventos hemorrágicos por paciente.**

#### VI.1.5.1.B) Total de eventos trombóticos

-Total de eventos trombóticos venosos: No se observaron DES (Tabla VI.1.70).

**Tabla VI.1.70. Total de eventos trombóticos venoso por paciente.**

Grupo	0 Eventos	1 Evento	Valor p bilateral
Sin ATXia	100	0	<b>0,316</b>
Con ATXia	99	1	

-Total de eventos trombóticos arteriales: No se observaron DES (Tabla VI.1.71). De los de 3 complicaciones trombóticas arteriales, 2 sucedieron en la cohorte que no recibió ATXia y 1 en la cohorte que recibió ATXia.

**Tabla VI.1.71. Total de eventos trombóticos arteriales por paciente.**

Grupo	0 Eventos	1 Evento	Valor p bilateral
Sin ATXia	98	2	<b>0,561</b>
Con ATXia	99	1	

-Global de eventos trombóticos: No se observaron DES (Tabla VI.1.72). Sucedió un global de 4 complicaciones trombóticas, 2 en la cohorte que no recibió ATXia y otros 2 en la cohorte que recibió ATXia.

**Tabla VI.1.72. Global de eventos trombóticos por paciente.**

Grupo	0 Eventos	1 Evento	Valor p bilateral
Sin ATXia	98	2	<b>1,000</b>
Con ATXia	98	2	

-Primer día de evento trombótico: Al final de su seguimiento no se observaron DES entre los grupos ( $p=0,992$ ). La supervivencia de trombosis al primer año tras la ATR (Figura VI.1.28) coincide en ambas cohortes, siendo del 98% (94,7-99,3%).

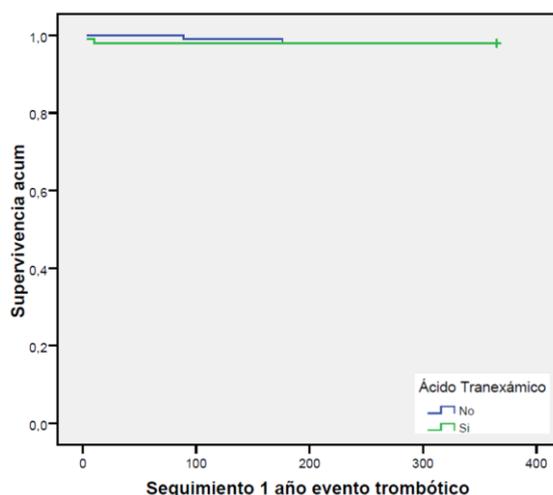


Figura VI.1.28. Curvas de supervivencia por cohorte hasta el primer evento trombótico.

### VI.1.5.1.C) Global de eventos cardiovasculares y hemorrágicos

-Global de eventos cardiovasculares y hemorrágicos: Se observaron DES tanto para su distribución ( $p < 0,001$  mediante chi-cuadrado de tendencia lineal), como para la media ( $p < 0,001$  mediante U de Mann-Whitney), siendo más frecuentes ambas en el grupo no expuesto al ATXia (Tabla VI.1.73 y Figura VI.1.29). Sucedieron un total de 260 complicaciones cardiovasculares, 165 en la cohorte que no recibió ATXia y 95 en la cohorte que recibió ATXia. Se encontró un RR de 3,571 (IC<sub>95%</sub>=2,402-5,310;  $p < 0,001$ ) de sufrir un evento cardiovascular en contra de la cohorte no expuesta al ATXia.

Tabla VI.1.73. Global de eventos cardiovasculares y hemorrágicos.

Grupo	Media	IC 95%	Mediana	DE	Mín	Máx	RIC	Valor p bilateral
Sin ATXia	1,19	1,01-1,37	1	0,918	0	4	2	<0,001
Con ATXia	0,28	0,16-0,40	0	0,587	0	2	0	

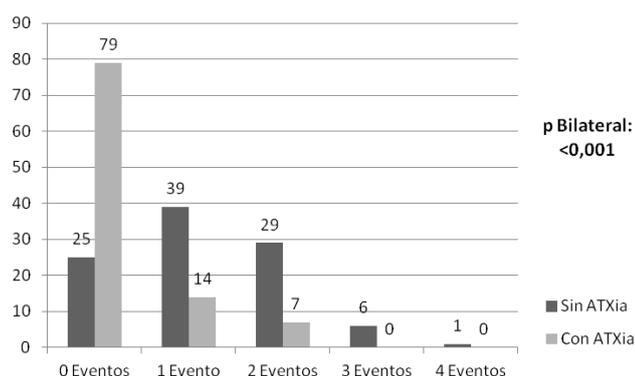


Figura VI.1.29. Global de eventos cardiovasculares y hemorrágicos por paciente.

### VI.1.5.2 Eventos regionales postoperatorios estudiados agrupados

#### VI.1.5.2.A) Total de eventos infecciosos regionales

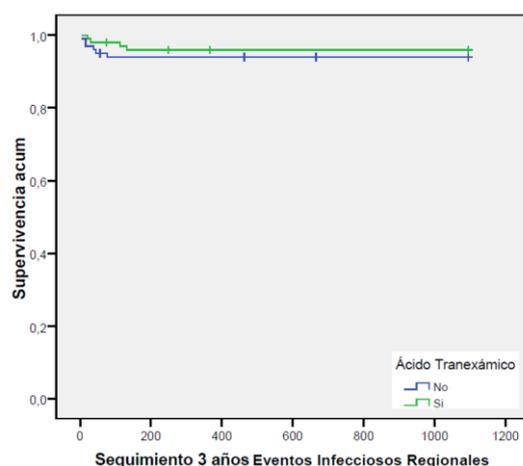
-Total de eventos infecciosos regionales: No se observaron DES (Tabla VI.1.74). 10 de los pacientes estudiados sufrieron un total de 11 complicaciones infecciosas regionales,

de los cuales 2 sucedieron en el mismo paciente, que perteneció a la cohorte que no recibió ATXia. Del total de los 11 eventos infecciosos, 2 fueron articulares y 9 de piel y tejidos blandos (Tablas VI.1.65 y 66)

**Tabla VI.1.74. Tabla de contingencia del total de eventos infecciosos regionales.**

Grupo	0 Eventos	1 Evento	2 Eventos	Valor p bilateral
Sin ATXia	94	5	1	0,568
Con ATXia	96	4	0	

*-Primer día de evento infeccioso regional:* La distribución del primer día de complicación infecciosa regional entre el grupo no expuesto y el expuesto al ATXia se expone en la **Figura VI.1.30**.



**Figura VI.1.30. Curvas de supervivencia por cohorte hasta el primer evento infeccioso regional.**

Se observó una supervivencia global al tercer año del 95,0% (91,0%-97,2%), siendo en el grupo no expuesto al ATXia del 94,0% (87,0%-97,3%) y en el grupo expuesto del 96,0% (89,5%-98,5%).

De las 7 complicaciones infecciosas regionales de la cohorte no expuesta al ATXia sucedieron 2 en el mismo paciente, en el cual sólo se contabilizó el primer día postoperatorio del diagnóstico del primer evento infeccioso regional (siendo este una infección cutánea). Al final de su seguimiento no se observaron DES entre los grupos ( $p=0,509$ ).

#### **VI.1.5.2.B) Global de eventos regionales**

*-Global de eventos regionales:* No se observaron DES (Tabla VI.1.75). Un total de 16 pacientes tuvieron 17 complicaciones regionales, 10 en la cohorte que no recibió ATXia (un paciente de ellos tuvo 2 episodios infecciosos) y otros 8 en la cohorte que recibió ATXia. Globalmente se distribuyeron como 2 infecciones articulares, 9 infecciones de piel, 4 aflojamientos y 2 fracturas periprotésicas (Tablas VI.1.65-68).

Tabla VI.1.75. Global de eventos regionales por paciente.

Grupo	0 Eventos	1 Evento	2 Eventos	Valor p bilateral
Sin ATXia	91	8	1	0,602
Con ATXia	93	7	0	

*-Primer día de evento regional:* La distribución del primer día de complicación regional entre el grupo no expuesto y el expuesto al ATXia se expone en la **Figura VI.1.31**. Se observó una supervivencia global a un evento regional al tercer año del 92,0% (91,0%-97,2%) siendo en el grupo no expuesto al ATXia del 91,0% (83,3-95,3%) y en el grupo expuesto del 93,0% (85,7%-96,6%).

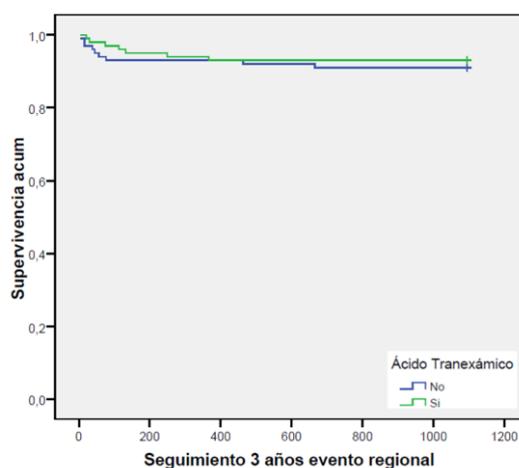


Figura VI.1.31. Curvas de supervivencia por cohorte hasta el primer evento regional.

De las 10 complicaciones infecciosas regionales de la cohorte no expuesta al ATXia sucedieron 2 en el mismo paciente, en el cual sólo se contabilizó el primer día postoperatorio del diagnóstico del primer evento infeccioso regional. Al final de su seguimiento no se observaron DES entre los grupos ( $p=0,590$ ).

## VI.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

### VI.2.1 EVENTOS HEMORRÁGICOS

#### VI.2.1.1 Caída de hemoglobina superior a 4 g/dl

Se analizaron todas las variables mostradas en la **Tabla VI.2.1**. Se **observaron DES** en la distribución de los RR para la no administración de ATXia, el estado físico preanestésico ASA III o IV, una puntuación HAS-BLED inferior a 2 puntos, una escala de infección NNIS igual o superior a 1 punto, un volumen drenado igual o superior a 1000 ml, la existencia de HTA postoperatoria, el tratamiento preoperatorio con AAP, y recibir preoperatoriamente ACO.

**Tabla VI.2.1. Incidencia y riesgo relativo de las variables incluidas en el estudio multivariante para la caída de Hb  $\geq$  4 g/dl.**

CAÍDA Hb $\geq$ 4 g/dl					RIESGO RELATIVO				
Variable	Valor	Incidencia	IC inf	IC sup	Comparación	RR	IC inf	IC sup	p Bilat
ATXia	No	53,0%	42,8%	63,1%	No Vs Sí	4,077	2,377	6,993	<b>&lt;0,001</b>
	Sí	13,0%	7,2%	21,2%					
ASA	I-II	43,7%	33,1%	54,7%	I-II Vs III-IV	1,763	1,181	2,630	<b>0,005</b>
	III-IV	24,8%	17,1%	33,8%					
IMC	<25	42,9%	9,9%	81,6%	<25 Vs $\geq$ 25	1,313	0,545	3,162	0,573
	$\geq$ 25	32,6%	26,1%	39,7%					
Índice de Lee	<2	34,0%	27,3%	41,2%	<2 Vs $\geq$ 2	3,063	0,478	19,643	0,154
	$\geq$ 2	11,1%	0,3%	48,2%					
Caprini	Bajo-Medio	35,7%	12,8%	64,9%	Bajo-Medio Vs Alto-Muy alto	1,089	0,524	2,265	0,823
	Alto-Muy alto	32,8%	26,1%	40,0%					
HAS-BLED	<2	38,9%	30,9%	47,4%	<2 Vs $\geq$ 2	2,178	1,198	3,960	<b>0,005</b>
	$\geq$ 2	17,9%	8,9%	30,4%					
NNIS	0	43,7%	33,1%	54,7%	0 Vs 1	1,763	1,181	2,630	<b>0,005</b>
	1	24,8%	17,1%	33,8%					
Bloqueo nervioso analgésico	No	50,0%	18,7%	81,3%	No Vs Sí	1,557	0,810	2,993	0,242
	Sí	32,1%	25,5%	39,2%					
Hb basal	<11	0,0%	0,0%	70,8%	$\geq$ 11 Vs <11	Infinito	-	-	-
	$\geq$ 11	33,5%	27,0%	40,6%					
Total drenado	<1000	26,1%	19,4%	33,7%	$\geq$ 1000 Vs <1000	2,226	1,545	3,209	<b>&lt;0,001</b>
	$\geq$ 1000	58,1%	42,1%	73,0%					
HTA Postoperatoria	No	31,2%	24,6%	38,4%	Sí Vs No	1,833	1,110	3,025	<b>0,047</b>
	Sí	57,1%	28,9%	82,3%					
Riesgo suspensión AAP	No-Bajo	36,4%	10,9%	69,2%	Moderado-Alto Vs No-Bajo	1,879	0,650	5,433	0,261
	Moderado-Alto	19,4%	7,5%	37,5%					
AAP previo	No	36,8%	29,2%	44,9%	No Vs Sí	1,839	0,989	3,417	<b>0,036</b>
	Sí	20,0%	9,6%	34,6%					
ACO previo	No	35,1%	28,3%	42,5%	No Vs Sí	5,270	0,785	35,364	<b>0,024</b>
	Sí	6,7%	0,2%	31,9%					

IC inf: límite inferior del intervalo de confianza; IC sup: límite superior del intervalo de confianza; RR: riesgo relativo

En la **Tabla VI.2.2**. se expone el resultado del análisis multivariante para sufrir una caída de Hb superior a 4 g/dl. Se **observaron DES** para la no administración de ATXia, una puntuación HAS-BLED inferior a 2 puntos, y un volumen drenado igual o superior a 1000 ml.

Tabla VI.2.2. Resultados del estudio multivariante para la caída de Hb  $\geq$  4 g/dl.

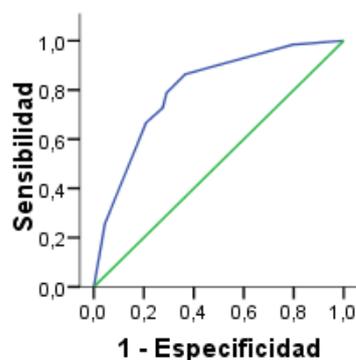
Complicaciones hemorrágicas		Estudio bivariante				Estudio multivariante*			
Variable	Comparación	OR	IC inf	IC sup	p Bilat	OR	IC inf	IC sup	p Bilat
ATXia	No Vs Sí	7,547	3,737	15,239	<0,001	6,776	3,196	14,365	<0,001
ASA	I-II Vs III-IV	2,354	1,290	4,296	0,005	-	-	-	-
IMC	<25 Vs $\geq$ 25	1,548	0,336	7,125	0,575	-	-	-	-
Índice de Lee	<2 Vs $\geq$ 2	4,127	0,505	33,712	0,186	-	-	-	-
Caprini	Bajo-Medio Vs Alto-Muy alto	1,138	0,366	3,543	0,823	-	-	-	-
HAS-BLED	<2 Vs $\geq$ 2	2,927	1,367	6,269	0,006	4,259	1,776	10,213	0,001
NNIS	0 Vs 1	2,354	1,290	4,296	0,005	-	-	-	-
Bloqueo nervioso analgésico	No Vs Sí	2,115	0,590	7,580	0,250	-	-	-	-
Hb basal	$\geq$ 11 Vs <11	Infinito	-	-	-	-	-	-	-
Total drenado	$\geq$ 1000 Vs <1000	3,390	1,946	7,935	<0,001	2,632	1,171	5,918	0,019
HTA Postoperatoria	Sí Vs No	2,943	0,977	8,867	0,055	-	-	-	-
Riesgo suspensión AAG	Moderado-Alto Vs Bajo	2,381	0,522	10,860	0,263	-	-	-	-
AAP previo	No Vs Sí	2,327	1,045	5,178	0,039	-	-	-	-
ACO previo	No Vs Sí	7,583	0,975	58,971	0,053	-	-	-	-

IC inf: límite inferior del intervalo de confianza; IC sup: límite superior del intervalo de confianza; OR: odds ratio; \*Sólo se muestran los valores de las variables que tuvieron significación estadística en el estudio multivariante

Para las caídas de Hb superiores a 4 g/dl en el modelo multivariante se observaron valores de la curva ROC (Figura VI.2.1) con DES (AUC =0,801; IC95%=0,738-0,865; p<0,001). Las probabilidades de su combinación de las variables se muestran en la Tabla VI.2.3.

Tabla VI.2.3. Probabilidad de las distintas de combinaciones de variables del modelo multivariante para la caída de Hb  $\geq$  4 g/dl.

Probabilidad de caída >4 g/dl	ATXia	HASBLED $\geq$ 2	Drenado $\geq$ 1000 ml
3,989%	Sí	Sí	No
9,859%	Sí	Sí	Sí
15,033%	Sí	No	No
21,960%	No	Sí	No
31,778%	Sí	No	Sí
42,556%	No	Sí	Sí
54,513%	No	No	No
75,933%	No	No	Sí

Figura VI.2.1. Curva ROC del la caída de Hb  $\geq$  4 g/dl.

Los valores de la sensibilidad y la especificidad del modelo predictivo obtenido de una caída de Hb  $\geq 4$  g/dl se muestran en la **Tabla VI.2.4**.

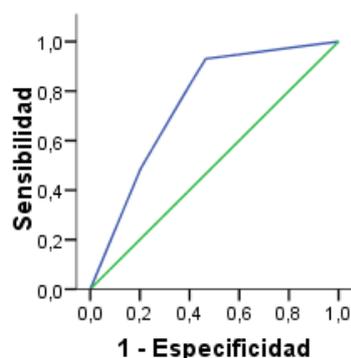
**Tabla VI.2.4. Valores de sensibilidad y especificidad del modelo predictivo para la caída de Hb  $\geq 4$  g/dl.**

Positivo si $\geq$	Sensibilidad	Especificidad
0,00%	100,00%	0,00%
6,92%	98,48%	19,40%
12,44%	98,48%	20,15%
18,49%	86,36%	63,43%
26,86%	78,79%	70,90%
37,16%	72,73%	72,39%
48,53%	66,67%	79,10%
65,22%	25,76%	95,52%
100,00%	0,00%	0,00%

En la curva ROC del modelo multivariante para un volumen drenado igual o superior a 1000 ml (**Figura VI.2.2**) se observaron **DES** (AUC =0,752;  $p < 0,001$ ; IC95%=0,679-0,825). Las probabilidades según la combinación de sus variables se muestran en la **Tabla VI.2.5**.

**Tabla VI.2.5. Probabilidad de las distintas de combinaciones de variables del modelo multivariante para un volumen drenado  $\geq 1000$  ml.**

Probabilidad de drenado $\geq 1000$ ml	ATXia	Caída Hb
6,186%	Sí	< 4 g/dl
12,423%	Sí	$\geq 4$ g/dl
26,835%	No	< 4 g/dl
44,103%	No	$\geq 4$ g/dl



**Figura VI.2.2. Curva ROC del volumen drenado  $\geq 1000$  ml.**

Los valores de la sensibilidad y la especificidad del modelo predictivo obtenido para un volumen drenado superior a 1000 ml se muestran en la **Tabla VI.2.6**.

**Tabla VI.2.6. Valores de sensibilidad y especificidad del modelo predictivo para un volumen drenado  $\geq 1000$  ml.**

Positivo si $\geq$	Sensibilidad	Especificidad
0,00%	100,00%	0,00%
9,31%	93,02%	53,50%
19,64%	83,72%	59,24%
35,48%	48,84%	79,72%
100,00%	0,00%	100,00%

### VI.2.1.2 Total de eventos hemorrágicos

Se estudiaron las variables mostradas en la **Tabla VI.2.7**. Se observaron **DES** en la distribución de los RR para la no administración de ATXia, el estado físico preanestésico ASA III o IV, y el tratamiento preoperatorio con AAP. Aunque no se observaron DES en el

RR de recibir ACO preoperatoriamente, si que se observó una tendencia a la significación clínica.

**Tabla VI.2.7. Incidencia y riesgo relativo de las variables incluidas en el estudio multivariante de los eventos hemorrágicos totales.**

EVENTOS HEMORRÁGICOS					RIESGO RELATIVO				
Variable	Valor	Incidencia	ICinf	ICsup	Comparación	RR	ICinf	ICsup	p Bilat
ATXia	No	72,0%	62,1%	80,5%	No Vs Sí	4,800	2,963	7,775	<0,001
	Sí	15,0%	8,6%	23,5%					
ASA	I-II	54,0%	42,9%	64,8%	I-II Vs III-IV	1,526	1,113	2,093	0,009
	III-IV	35,4%	26,6%	44,9%					
Índice de Lee	<2	44,0%	36,8%	51,3%	<2 Vs ≥2	1,319	0,517	3,370	0,530
	≥2	33,3%	7,5%	70,1%					
Edad	<75	41,4%	32,3%	51,0%	<75 Vs ≥75	1,122	0,818	1,539	0,478
	≥75	46,4%	35,5%	57,6%					
AAP previo	No	47,7%	40,0%	56,0%	No Vs Sí	1,653	1,015	2,690	0,025
	Sí	28,9%	16,4%	44,3%					
ACO previo	No	45,4%	38,1%	52,9%	No Vs Sí	2,270	0,815	6,324	0,057
	Sí	20,0%	4,3%	48,1%					

IC inf: límite inferior del intervalo de confianza; IC sup: límite superior del intervalo de confianza; NP: no procede; RR: riesgo relativo

En el análisis multivariante se observaron DES para la ausencia del uso de ATXia, y el uso de AAP o ACO previo (Tabla VI.2.8).

**Tabla VI.2.8. Resultados del estudio multivariante de los eventos hemorrágicos totales.**

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS		ESTUDIO BIVARIANTE				ESTUDIO MULTIVARIANTE*			
Variable	Comparación	OR	IC inf	ICsup	p Bilat	OR	IC inf	IC sup	p Bilat
ATXia	No Vs Sí	14,571	7,226	29,382	<0,001	17,185	8,115	36,392	<0,001
ASA	I-II Vs III-IV	2,144	1,211	3,797	0,009	-	-	-	-
Índice de Lee	<2 Vs ≥2	1,570	0,381	6,464	0,532	-	-	-	-
Edad	≥75 Vs <75	1,228	0,697	2,162	0,477	-	-	-	-
Edad	Continua	1,015	0,973	1,058	0,488	-	-	-	-
AAP previo	No Vs Sí	2,249	1,097	4,609	0,027	3,464	1,418	8,465	0,006
ACO previo	No Vs Sí	3,327	0,909	12,180	0,069	4,808	1,021	22,641	0,047

IC inf: límite inferior del intervalo de confianza; IC sup: límite superior del intervalo de confianza; OR: odds ratio; \*Sólo se muestran los valores de las variables que tuvieron significación estadística en el estudio multivariante

En la curva ROC se observaron DES (AUC =0,833; IC95%=0,776-0,890; p<0,001). Las probabilidades según la combinación de las variables se muestran en la Tabla VI.2.9 y la curva ROC de su modelo se expone en la Figura VI.2.3.

**Tabla VI.2.9. Probabilidad de las distintas de combinaciones de variables del modelo multivariante de los eventos hemorrágicos totales.**

Probabilidad de complicaciones Hemorrágicas	ATXia	AAP Previo	ACO Previo
1,369%	Sí	Sí	Sí
4,587%	Sí	No	Sí
6,256%	Sí	Sí	No
18,770%	Sí	No	No
19,263%	No	Sí	Sí
45,239%	No	No	Sí
53,420%	No	Sí	No
79,883%	No	No	No

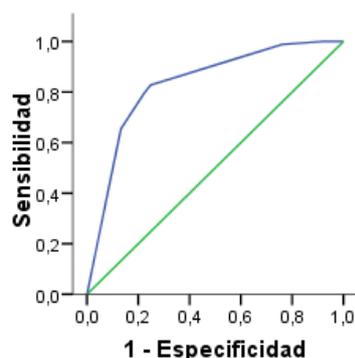


Figura VI.2.3. Curva ROC de los eventos hemorrágicos totales.

Los valores de la sensibilidad y la especificidad del modelo predictivo obtenido para un volumen drenado superior a 1000 ml se muestran en la **Tabla VI.2.10**.

Tabla VI.2.10. Valores de sensibilidad y especificidad del modelo predictivo de los eventos hemorrágicos totales.

Positivo si $\geq$	Sensibilidad	1 - Especificidad
0,00%	100,00%	0,00%
2,98%	100,00%	3,54%
5,43%	100,00%	7,96%
12,52%	98,85%	23,89%
32,02%	82,76%	75,22%
49,35%	79,31%	77,88%
66,67%	65,52%	86,73%
100,00%	0,00%	100,00%

El análisis del riesgo de caída de  $Hb \geq 4$  g/dl en el modelo multivariante según la escala de HAS-BLED recodificada, estratificado según la aplicación de ATXia, se muestra en la **Tabla VI.2.11**.

Tabla VI.2.11. Distribución del riesgo de Caída de  $Hb \geq 4$  g/dl según la exposición al ATXia y la escala HAS-BLED recodificada.

Estudio bivalente para la caída de $Hb \geq 4$ g/dl					
Variable	Comparación	OR	IC inf	IC sup	p Bilat
Global	HAS-BLED $<2$ Vs HAS-BLED $\geq 2$	2,927	1,367	6,269	<b>0,006</b>
Sin ATXia	HAS-BLED $\geq 2$ Vs HAS-BLED $<2$	3,317	1,317	8,357	<b>0,011</b>
Con ATXia	HAS-BLED $\geq 2$ Vs HAS-BLED $<2$	5,400	0,668	43,656	0,114

La contribución del uso de AAP o ACO en la escala HAS-BLED recodificada se expone en la **Tabla VI.2.12**. Todos los pacientes con HAS-BLED  $\geq 2$  recibían AAP o ACO preoperatoriamente y ningún paciente con un HAS-BLED  $< 2$  los recibía ( $p < 0,001$ ).

Tabla VI.2.12. Tabla 2x2 de la distribución de los AAP y ACO frente a la escala HAS-BLED recodificada.

	Sin uso preoperatorio de AAP o ACO	Con uso preoperatorio de AAP o ACO
HAS-BLED Muy bajo o Bajo ( $<2$ )	144	0
HAS-BLED Intermedio o Alto ( $\geq 2$ )	0	56

En la **Tabla VI.2.13** se muestra la revisión del posible efecto del ATXia sobre el riesgo de caída de  $Hb \geq 4$  g/dl según la profilaxis secundaria que recibían preoperatoriamente los pacientes. Aunque no se obtuvieron DES ( $p=0,07$ ), se encontró una tendencia clínica a

presentar menos frecuentemente una caída de Hb  $\geq 4$  g/dl en los pacientes que recibían AAS o triflusal si no recibían ATXia respecto de los pacientes que recibían clopidogrel o acenocumarol y no recibían ATXia. Entre los pacientes a los que se les aplicó ATXia y que recibían AAS o triflusal como profilaxis respecto a los que recibían clopidogrel o acenocumarol no se observaron DES en la caída de Hb  $\geq 4$  g/dl ( $p=0,69$ ).

**Tabla VI.2.13. Tabla 2x2 de la distribución de la caída de Hb  $\geq 4$  g/dl según el AAP y ACO preoperatorio.**

		Clopidogrel o Acenocumarol	AAS o Triflusal
Sin ATXia	Caída de Hb < 4 g/dl	9	7
	Caída de Hb $\geq 4$ g/dl	1	8
Con ATXia	Caída de Hb < 4 g/dl	9	18
	Caída de Hb $\geq 4$ g/dl	0	1

La revisión de la distribución de la caída de Hb  $\geq 4$  g/dl en los pacientes que recibían AAS o triflusal según la aplicación de ATXia se muestra en la **Tabla VI.2.14**. Se observaron DES, obteniendo menos caída de Hb  $\geq 4$  g/dl en los pacientes que recibiendo AAS o triflusal recibieron ATXia ( $p=0,001$ ).

**Tabla VI.2.14. Tabla 2x2 de la distribución de la caída de Hb  $\geq 4$  g/dl según el AAP y ACO preoperatorio.**

	Caída de Hb < 4 g/dl	Caída de Hb $\geq 4$ g/dl
Sin ATXia	7	8
Con ATXia	18	1

## VI.2.2 EVENTOS TROMBÓTICOS

Al encontrar muy pocos casos en el total de eventos trombóticos, con una incidencia anual de 2% igual en ambas cohortes (2 casos en cada cohorte, incluidos los eventos trombóticos venosos y arteriales), se descartó la realización de un estudio multivariante para el análisis de estos eventos.

## VI.2.3 GLOBAL DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y HEMORRÁGICOS

**Tabla VI.2.15. Incidencia y riesgo relativo de las variables incluidas en el estudio multivariante de los eventos cardiovasculares y hemorrágicos totales.**

EVENTOS CARDIOVASCULARES Y HEMORRÁGICOS AL PRIMER AÑO					RIESGO RELATIVO				
Variable	Valor	Incidencia	ICinf	ICsup	Comparación	RR	ICinf	ICsup	p Bilat
ATXia	No	75,0%	65,3%	83,1%	No Vs Sí	3,571	2,402	5,310	<0,001
	Sí	21,0%	13,5%	30,3%					
ASA	I-II	54,0%	43,0%	64,8%	I-II Vs III-IV	1,246	0,936	1,659	0,136
	III-IV	43,4%	34,1%	53,0%					
Índice de Lee	<2	47,6%	40,1%	55,0%	$\geq 2$ Vs <2	1,166	0,638	2,131	0,643
	$\geq 2$	55,6%	21,2%	86,3%					
HAS-BLED	<2	52,1%	43,6%	60,4%	<2 Vs $\geq 2$	1,389	0,957	2,016	0,064
	$\geq 2$	37,5%	24,9%	51,4%					
Edad	<75	44,8%	35,6%	54,3%	$\geq 75$ Vs <75	1,169	0,877	1,557	0,292
	$\geq 75$	52,4%	41,2%	63,4%					
IMC	<25	57,1%	18,4%	90,1%	<25 Vs $\geq 25$	1,199	0,621	2,316	0,623
	$\geq 25$	47,7%	40,4%	55,0%					
AAP previo	No	51,0%	42,8%	59,1%	No Vs Sí	1,349	0,899	2,024	0,12
	Sí	37,8%	23,8%	53,5%					
ACO previo	No	49,7%	42,3%	57,2%	No Vs Sí	1,865	0,796	4,37	0,086
	Sí	26,7%	7,8%	55,1%					

IC inf: límite inferior del intervalo de confianza; IC sup: límite superior del intervalo de confianza; RR: riesgo relativo

Para su análisis multivariante se incluyeron las variables reflejadas en la **Tabla VI.2.15**. Sólo se observaron **DES** en la distribución de los RR para la no administración de ATXia.

En el estudio multivariante sólo se **obtuvo DES** para la ausencia de uso de ATXia (**Tabla VI.2.16**), cuya ausencia supuso un riesgo 11 veces mayor de sufrir estos eventos que los pacientes que si lo recibieron, tras ajustar por el resto de las variables analizadas.

**Tabla VI.2.16. Resultados del estudio multivariante de los eventos cardiovasculares y hemorrágicos totales.**

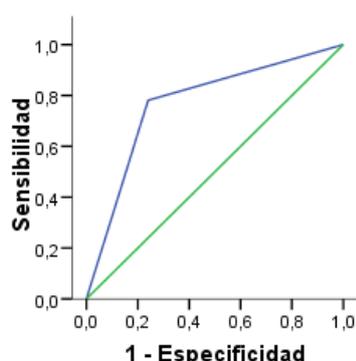
COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES Y HEMORRÁGICAS		ESTUDIO BIVARIANTE				ESTUDIO MULTIVARIANTE*			
Variable	Comparación	OR	ICinf	ICsup	p Bilat	OR	ICinf	ICsup	p Bilat
ATXia	No Vs Sí	11,286	5,829	21,849	<0,001	11,286	5,829	21,849	<0,001
ASA	I-II Vs III-IV	1,535	0,875	2,693	0,135	-	-	-	-
Índice de Lee	≥2 Vs <2	1,374	0,358	5,273	0,644	-	-	-	-
HAS-BLED	<2 Vs ≥2	1,812	0,963	3,409	0,065	-	-	-	-
Edad	≥75 Vs <75	1,354	0,771	2,378	0,292	-	-	-	-
Edad	Continua	1,021	0,980	1,064	0,323	-	-	-	-
IMC	<25 Vs ≥25	1,464	0,319	6,715	0,624	-	-	-	-
AAP previo	No Vs Sí	1,712	0,867	3,379	0,121	-	-	-	-
ACO previo	No Vs Sí	2,720	0,836	8,854	0,096	-	-	-	-

IC inf: límite inferior del intervalo de confianza; IC sup: límite superior del intervalo de confianza; OR: odds ratio; \*Sólo se muestran los valores de las variables que tuvieron significación estadística en el estudio multivariante

En la curva ROC se observaron **DES** (AUC=0,770; IC95%=0,703-0,838; p<0,001). Las probabilidades según el valor de la única variable predictora se muestran en la **Tabla VI.2.17** y la curva ROC de su modelo se expone en la **Figura VI.2.4**.

**Tabla VI.2.17. Probabilidad de las distintas de combinaciones de variables del modelo multivariante de los eventos cardiovasculares y hemorrágicos totales.**

Probabilidad complicaciones cardiovasculares y hemorrágicas	ATXia
20,999%	Sí
75,007%	No



**Figura VI.2.4. Curva ROC de los eventos cardiovasculares y hemorrágicos totales.**

Los valores de la sensibilidad y la especificidad del modelo predictivo obtenido para un volumen drenado superior a 1000 ml se muestran en la **Tabla VI.2.18**.

**Tabla VI.2.18. Valores de sensibilidad y especificidad del modelo predictivo de los eventos cardiovasculares y hemorrágicos totales.**

Positivo si $\geq$	Sensibilidad	Especificidad
0,00%	100,00%	0,00%
48,00%	78,13%	75,96%
100,00%	0,00%	100,00%

## VI.2.4 EVENTOS REGIONALES

### VI.2.4.1 Infecciones regionales

De los potenciales factores de riesgo para infecciones regionales, ninguno de ellos mostró diferencias en su distribución global (Tabla VI.2.19). Como no se encontraron DES en su distribución según su exposición o no al ATXia, se desechó la realización de un estudio multivariante.

**Tabla VI.2.19. Resultados de las variables estudiadas para los eventos infecciosos regionales al tercer año.**

INFECCIONES REGIONALES AL 3 <sup>ER</sup> AÑO					RIESGO RELATIVO				
Variable	Valor	Incidencia	ICinf	ICsup	Comparación	RR	ICinf	ICsup	p Bilat
ATXia	No	6,00%	2,23%	12,60%	No Vs Sí	1,500	0,437	5,155	0,517
	Sí	4,00%	1,10%	9,93%					
Cirugía articular previa	No	4,69%	2,17%	8,71%	Sí Vs No	2,667	0,383	18,578	0,322
	Sí	12,50%	0,32%	52,65%					
DM	No	4,46%	1,81%	8,97%	No Vs Sí	1,565	0,422	5,798	0,503
	Sí	6,98%	1,46%	19,06%					
Neoplasia	No	4,94%	2,29%	91,80%	No Vs Sí	1,124	0,151	8,372	0,910
	Sí	5,56%	0,14%	27,29%					
ASA	I-II	2,30%	0,28%	8,06%	I-II Vs III-IV	3,080	0,671	14,138	0,125
	III-IV	7,08%	3,11%	13,47%					
Transfusión CH	No	4,92%	2,27%	9,13%	No Vs Sí	1,196	0,161	8,885	0,862
	Sí	5,88%	0,15%	28,69%					
FA post	No	5,03%	2,44%	9,05%	No Vs Sí	Infinito	-	-	-
	Sí	0,00%	0,00%	97,50%					
CI post	No	5,05%	2,45%	9,09%	No Vs Sí	Infinito	-	-	-
	Sí	0,00%	0,00%	84,19%					
Estancia	$\leq 5$ días	4,55%	0,12%	22,84%	$\leq 5$ días Vs $> 5$ días	1,112	0,148	8,368	0,918
	$> 5$ días	5,06%	2,34%	9,38%					

### VI.2.4.2 Global de eventos regionales

**Tabla VI.2.20. Resultados de las variables estudiadas para los eventos regionales al tercer año.**

EVENTOS REGIONALES AL 3 <sup>ER</sup> AÑO					RIESGO RELATIVO				
Variable	Valor	Incidencia	ICinf	ICsup	Comparación	RR	ICinf	ICsup	p Bilat
ATXia	No	9,00%	4,20%	16,40%	No Vs Sí	1,286	0,498	3,318	0,603
	Sí	7,00%	2,86%	13,89%					
Cirugía articular previa	No	7,81%	4,44%	12,56%	Sí Vs No	1,600	0,240	10,662	0,633
	Sí	12,50%	0,32%	52,65%					
DM	No	8,28%	4,48%	13,74%	No Vs Sí	1,187	0,354	3,977	0,781
	Sí	6,98%	1,46%	19,06%					
Neoplasia	No	8,24%	4,68%	13,23%	No Vs Sí	1,484	0,208	10,590	0,689
	Sí	5,55%	0,14%	27,29%					
ASA	I-II	6,90%	2,57%	14,41%	I-II Vs III-IV	1,283	0,485	3,394	0,615
	III-IV	8,85%	4,33%	15,67%					
Transfusión CH	No	8,20%	4,66%	13,16%	No Vs Sí	1,393	0,196	9,915	0,737
	Sí	5,88%	0,15%	28,69%					
FA post	No	8,04%	4,67%	12,73%	No Vs Sí	Infinito	-	-	-
	Sí	0,00%	0,00%	97,50%					
CI post	No	8,08%	4,70%	12,79%	No Vs Sí	Infinito	-	-	-
	Sí	0,00%	0,00%	84,19%					
Estancia	$\leq 5$ días	4,55%	0,12%	22,84%	$\leq 5$ días Vs $> 5$ días	1,854	0,257	13,363	0,528
	$> 5$ días	8,43%	4,79%	13,52%					

De los potenciales factores de riesgo para infecciones regionales, ninguno de ellos mostró diferencias en su distribución global (**Tabla VI.2.20**). Al no encontrarse tampoco DES en su distribución según su exposición o no al ATXia, también se desechó la realización de un estudio multivariante.

## ***VII. Discusión***



## VII. DISCUSIÓN

El objetivo principal del estudio era conocer la eficacia y seguridad de la aplicación del ATXia en la ATR primaria. Así, en este capítulo se procede en primer lugar a mostrar las características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados son similares a las de la población intervenida de ATR primaria en nuestro medio.

En segundo lugar, se discuten los resultados hemorrágicos y de necesidades transfusionales de estos pacientes, en función por un lado de la aplicación o no de ATXia, y después de los factores de riesgo hemorrágico.

En tercer lugar, se compara la incidencia de eventos trombóticos según el uso o no de ATXia, el tiempo transcurrido desde la intervención y los factores de riesgo trombótico.

En cuarto lugar, se revisa la incidencia de complicaciones regionales según el uso o no de ATXia, el tiempo transcurrido desde la intervención y los factores de riesgo infeccioso.

En quinto lugar, se confronta la incidencia de la combinación de eventos trombóticos, hemorrágicos y cardiovasculares dependiendo del uso o no de ATXia.

En sexto lugar, se debate la incidencia del total de complicaciones infecciosas regionales y de la combinación de los eventos regionales estudiados dependiendo de la aplicación o no de ATXia.

### VII.1. DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES

#### VII.1.1 REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA

La **muestra** estudiada aleatoriamente en este estudio **es representativa de la población total** que se atiende en nuestro hospital para las variables sociodemográficas **edad, sexo e IMC>25 (Anexo F)**.

#### VII.1.2. COMPARACIÓN DE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

-Edad. También, esta muestra de la población intervenida de ATR en el HU Miguel Servet presenta similares características para la edad que la población general española que precisa una ATR, con una media ponderada de 72,4 años con un intervalo entre los 48 y los 87 años (en otros estudios de 69,2 con un intervalo entre los 55 y los 85 años para aliviar la gonalgia por artrosis<sup>160-163</sup>).

-Sexo. Como en otros estudios, se observó un predominio femenino, con una media ponderada de 75%, también similar a otros estudios (60%<sup>160-163</sup> a 75%<sup>164</sup>).

-Índice de masa corporal. La muestra presentó un predominio de población con sobrepeso u obesidad (IMC>25), con un 96,5% en la media ponderada, pero sin diferencias entre el

grupo expuesto respecto al no expuesto. Dicha prevalencia está en el límite superior a la encontrada en otros estudios (62,4-95%<sup>163,165,166</sup>). Este resultado puede deberse a que los casos en los que se realiza un tratamiento quirúrgico con ATR se correspondan con estadios más avanzados de gonartrosis, siendo esto favorecido por el sobrepeso u obesidad.

### VII.1.3 VARIABLES PERIOPERATORIAS

#### VII.1.3.1 Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgos

*VII.1.3.1.a.- Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgos generales y cardiovasculares:*

*-Estado físico preanestésico ASA.* Nuestra muestra presentó una mayor prevalencia de riesgo anestésico alto en el grupo expuesto al ATXia (RR=1,306; IC<sub>95%</sub>=1,019-1,674; p=0,033). Consideramos que si los resultados obtenidos en complicaciones intraoperatorias y postoperatorias en el grupo expuesto al ATXia son iguales o mejores que los obtenidos en el grupo no expuesto, los resultados apuran probablemente a confirmar que el ATX es un fármaco seguro en su aplicación intraarticular en la ATR.

*-Índice de Lee modificado.* No se encontraron diferencias entre ambos grupos para el índice de riesgo cardiovascular de Lee, cuya utilidad está validada y contrastada también en la ATR<sup>167,168</sup>. Ackaland *et al*<sup>168</sup> en su cohorte prospectiva de 560 pacientes intervenidos de ATR o de artroplastia total de cadera constataron que un índice de Lee modificado  $\geq 3$  se asociaba además a un aumento de complicaciones postoperatorias no cardiovasculares y a un aumento de la estancia hospitalaria en cirugía electiva programada. En nuestra muestra sólo constaban 2 pacientes de estas características, y ambos se encontraron en el grupo no expuesto al ATXia, sin DES en su distribución entre grupos.

*VII.1.3.1.b.- Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgo de sangrado:*

*-Escala HAS-BLED y Riesgo de sangrado.* Tampoco encontramos en esta escala diferencias entre los grupos ni en la puntuación ni en el riesgo. En nuestra muestra, el 23,5% de los pacientes presentaba un riesgo alto en dicha escala antes de la cirugía.

La Guía Europea de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el manejo de la fibrilación auricular, incluyó como novedad la escala HAS-BLED en 2012 para la evaluación del riesgo hemorrágico, de tal forma que con una puntuación igual o superior a 3 indica que el paciente presenta un alto riesgo hemorrágico, lo cual si bien no

contraindica la anticoagulación oral, si recomienda un control más exhaustivo sobre la anticoagulación de dicho paciente<sup>169</sup>.

#### VII.1.3.1.c.- Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgo de trombosis:

-Riesgo de trombosis arterial preoperatoria. No se encontraron diferencias en su distribución entre grupos. Ningún caso estaba en una situación de alto riesgo de trombosis si se suspendía el antiagregante, por ser esta situación una contraindicación formal para recibir una ATR durante el periodo mínimo preciso de doble antiagregación<sup>50</sup>. Se estimó que un 15,5% de la población de nuestro estudio tenía un riesgo trombótico arterial basal moderado (17% sin ATXia Vs 14% con ATXia). Así nuestro estudio aporta la observación del efecto del ATXia en una parte de la población de riesgo trombótico arterial moderado que hasta la fecha ha sido rechazado por la mayor parte de los estudios observacionales, ensayos y meta-análisis realizados<sup>158</sup>. Como se indica en los meta-análisis más recientes<sup>158,159</sup>, se necesita que en esta población sigan realizándose estudios de seguridad y efectividad del ATX perioperatorio. Nuestro estudio supone una aportación al respecto ya que, como se ha visto y expondrá más adelante, en nuestra población no se aumentó la incidencia de complicaciones trombóticas arteriales con el uso del ATXia, tampoco en la población de riesgo trombótico arterial<sup>158</sup>.

-Escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC. Los grupos fueron homogéneos para la distribución de ambas escalas de riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular en el paciente portador de fibrilación auricular no reumática.

La ESC recomienda aplicar la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC a la hora de indicar anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular<sup>169</sup>. Así, en los pacientes menores de 65 años sin factores de riesgo (incluyendo las mujeres) no se recomienda la anticoagulación en pacientes con una puntuación de 1, pudiendo indicarse tanto la antiagregación como la anticoagulación (preferiblemente esta segunda). Indica que está indicado anticoagular a todos los pacientes con una puntuación igual o mayor de 2. Sin embargo la novena conferencia del ACCP<sup>170</sup> (*American College of Chest Physicians*) de 2012, recomienda seguir aplicando la escala CHADS<sub>2</sub>, indicando tratamiento anticoagulante para un CHADS<sub>2</sub> ≥ 2, anticoagulación o antiagregación (preferiblemente anticoagulación) en caso de CHADS<sub>2</sub>=1 y ningún tratamiento antitrombótico en caso de CHADS<sub>2</sub>=0.

-Riesgo de trombosis en pacientes con fibrilación auricular y anticoagulación oral previa. Tras excluir los casos de FA que no recibían anticoagulación, no se observaron diferencias ni en la distribución global inicial ni tras excluir los casos en los que no procedía su cálculo (**Figuras VI.1.4 y VI.1.5**). Así consideramos que los resultados en estas variables son equiparables en su distribución.

-Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa precisando anticoagulación oral previa. Tampoco se evidenciaron diferencias en la distribución del riesgo de suspensión del anticoagulante oral por cualquier causa, siguiendo la clasificación de la SEDAR vigente en ese momento<sup>51</sup>.

-Puntuación y escala Caprini de riesgo de ETEV excluyendo la ATR. Aunque inicialmente se encontraron diferencias en la distribución de las distintas puntuaciones, estas desaparecieron al correlacionar las puntuaciones con la categorización por riesgos. Esta escala se calculó excluyendo el riesgo quirúrgico para establecer el riesgo de partida, aunque tras la realización de la ATR todos los pacientes se encontraron ya directamente en el riesgo muy alto. Esta escala está también validada para otros pacientes quirúrgicos, como los pacientes de cirugía plástica reconstructiva<sup>171-172</sup>.

Como ya se ha indicado, en el último meta-análisis y más reciente de este año 2016, Lin *et al*<sup>158</sup> indican que hasta la fecha no se han realizado suficientes estudios con ATXia o sistémico en población de alto riesgo cardiovascular, incluido el riesgo trombótico arterial y venoso. Refieren que esta población no está incluida en los ensayos disponibles hasta la fecha y que deberían de realizarse más estudios sobre ellos. Nuestro trabajo aporta la novedad de analizar el grueso de la población intervenida bajo el protocolo hospitalario, e incluye un 15,5% de pacientes con riesgo trombótico arterial moderado, un 3,5 % de pacientes con riesgo de trombosis venosa moderado o alto si se suspendía el ACO previo y un 93% de pacientes con riesgo alto o muy alto de complicaciones ETEV según la escala de Caprini. Por lo que nuestro estudio suma una población hasta como mínimo un 93% de pacientes con riesgo trombótico arterial o venoso que no se incluyen frecuentemente en el análisis de la seguridad del uso de ATX en la ATR.

#### *VII.1.3.1.d.- De complicaciones regionales:*

-National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS). Ningún paciente pudo presentar 3 puntos en esta clasificación, ya que la cirugía es considerada limpia, así que sólo se podían diferenciar en el estado ASA y en el tiempo quirúrgico. Hubo diferencias que indicaron

que el grupo expuesto al ATXia se encontraba basalmente con más riesgo de complicaciones infecciosas perioperatorias en esta clasificación de riesgos. Con la obtención de los mismos resultados del riesgo relativo (RR) que los encontrados en la distribución del estado ASA de alto riesgo (RR=1,306; IC<sub>95%</sub>=1,019-1,674; p=0,033), y sabiendo que no hubo diferencias en la distribución del tiempo quirúrgico, estas diferencias en el NNIS debieron de ser causadas exclusivamente por la distribución del estado ASA de alto riesgo, que fue más frecuente en el grupo expuesto al ATXia. Aunque se encontraron diferencias, estas no se tradujeron clínicamente y esos pacientes no desarrollaron más infecciones (ver el apartado correspondiente). El NNIS ha sido estudiado con resultados satisfactorios para su predicción en pacientes de cirugía ortopédica y traumatología, y es utilizado habitualmente en las guías del manejo de la profilaxis antibiótica perioperatoria<sup>53,173</sup>. Por lo tanto, cabría pensar que el ATXia quizás no aumenta el riesgo de infección postoperatoria tras una ATR, o que incluso tal vez prevenga su aparición.

### **VII.1.3.2 Distribución preoperatoria de los factores de riesgo cardiovascular general, hemorrágico, trombótico y de complicaciones regionales**

#### *VII.1.3.2.a.- Factores preoperatorios de riesgo cardiovascular general:*

*-Tabaquismo.* No se observaron diferencias en su distribución entre grupos. Se obtuvo una prevalencia en la muestra de tabaquismo activo del 2,5%, y de un 5,5% exfumadores. Estos resultados procedían de los antecedentes personales del paciente, y discrepan de los encontrados en la encuesta de 2011-2012 del Instituto Nacional de Estadística, que encuentra una prevalencia de tabaquismo activo del 12% entre los 55 y los 84 años de edad<sup>174</sup>. Estas diferencias se pueden deber a varias causas, algunas compatibles entre sí: mayor prevalencia de ATR en mujeres -consumen menos tabaco que los hombres en esas edades en nuestra población-, menor reflejo en la historia clínica esta variable pese haberla preguntado, menor realización de preguntas por el personal sanitario del hábito tabáquico, o por ocultar los pacientes consciente o inconscientemente su hábito real de tabaco. Sean cuales sean las causas, su prevalencia parece infraestimada en este estudio, aunque al no existir diferencias en su distribución entre grupos, este error afecta por igual a ambas cohortes y es un reflejo de la práctica clínica.

*-Hipertensión arterial crónica.* No hubo diferencias en su distribución entre grupos. La prevalencia de HTA en nuestra muestra (69%), es similar a la de la población española mayor de 60 años (70%)<sup>45</sup>.

-Diabetes mellitus preoperatoria. Se encontró un 21,5% de diabetes mellitus tipo II en este estudio (22% sin ATXia, 21% con ATXia), sin diferencias en la distribución entre grupos, y sin ningún caso de diabetes mellitus tipo I. Estos resultados casi doblan a los de la población general de nuestro país (12% entre 2009 y 2010 en España<sup>175</sup>), pero son acordes con el concepto de que la prevalencia de diabetes aumenta en la población candidata a una ATR al compartir factores de riesgo (sobrepeso-obesidad). Otros países tienen diversas prevalencias de diabetes en pacientes candidatos a una ATR, que varían según a las características sociodemográficas y socioeconómicas del país (10 % en India<sup>176</sup>, o hasta 21,7% en los Estados Unidos<sup>177</sup>).

-Insuficiencia renal preoperatoria: Estadio y categorización como creatinina >2 mg/dl.

Un 6,5% de la muestra presentó algún grado de insuficiencia renal crónica, cifra igual a la de otros estudios (6,4%). Ningún paciente de nuestro estudio se encuadró en estadios avanzados ( $\geq$  estadio IV). Tampoco ninguno presentó cifras de creatinina >2 mg/dl, variable que se recogió específicamente al constar como factor de riesgo en varias escalas de riesgo (como el índice de Lee<sup>47</sup>). Miric *et al*<sup>178</sup> observaron una prevalencia similar (6,4%) y un aumento de la comorbilidad basal y de la incidencia de complicaciones postoperatorias tras ATR en los mismos (infección del superficial del sitio quirúrgico hasta el primer año postoperatorio, reingreso a los 90 días, y de mortalidad en cualquier momento antes del 5º año postoperatorio).

-Insuficiencia cardíaca previa. Se observó que el 3% de los pacientes presentaba algún grado de insuficiencia cardíaca sin diferencias en la distribución basal entre los grupos (4% sin ATXia, 2% con ATXia,  $p=0,407$ ). En otros estudios se ha observado una prevalencia similar (2,9-3,7%<sup>168,178</sup>).

#### VII.1.3.2.b.- Factores preoperatorios de riesgo de sangrado o transfusión:

-Hemoglobina preoperatoria. No se encontraron diferencias en la hemoglobina basal (media de 13,789 g/dl sin ATXia, Vs 13,894 con ATXia). La Hb basal, o preoperatoria, es considerado uno de los principales factores de riesgo de transfusión perioperatorio en cirugía mayor, y también lo es en la ATR, principalmente si se encuentra en cifras <13 g/dl (alto riesgo) y aun más si son <10 g/dl (muy alto riesgo). Niveles basales de Hb >14 g/dl casi “anulan” el riesgo de transfusión<sup>179</sup>.

-Antiagregantes preoperatorios. Clásicamente el uso perioperatorio de antiagregantes se ha asociado a un aumento del sangrado<sup>180</sup>, siendo la cuantía una variable importante, pero

más aún la localización del sangrado (neurocirugía). Además, su uso contribuye con 1 punto en la escala HAS-BLED. Estudios recientes en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor sin suspender el AAS 100 mg han indicado que en estas cirugías no se aumenta el riesgo de sangrado, y por el contrario sí se aumenta el riesgo trombótico arterial al suspender la profilaxis secundaria antiagregante de los pacientes que lo recibían, aunque para la ATR se tiene que continuar estudiando<sup>181,182</sup>. Pero teniendo en cuenta que el sangrado asociado a la cirugía puede provocar una anemización significativa en el paciente, hasta un grado tal que afecte al adecuado aporte de oxígeno, esta anemización puede derivar en cardiopatía isquémica aguda, incluido el infarto miocárdico que se intentaba prevenir por el estado protrombótico asociado a la cirugía. En el ensayo clínico aleatorizado realizado por Devereaux *et al* en el estudio POISSE-2<sup>183</sup>, se comparó el mantenimiento perioperatorio de la antiagregación basal con AAS a 100 mg diario frente a placebo y frente a la introducción de AAS 100 mg en pacientes que no estaban antiagregados, para casos sometidos a cirugía no cardíaca. Se observó que el inicio perioperatorio de AAS 100 mg diario incrementaba el riesgo de sangrado mayor que precisa transfusión y de daño renal agudo que precisa diálisis, ni el riesgo de infarto miocárdico no fatal, el riesgo de revascularización miocárdica o arterial periférica, ni el riesgo de ETEV.

En nuestro estudio el 22,5% de los pacientes estaban tratados basalmente con antiagregantes plaquetarios de forma profiláctica (22 sin ATXia, 23 con ATXia), tanto por profilaxis primaria como secundaria, y no se encontraron diferencias en la distribución de los mismos entre los grupos ya fueran usados en monoterapia o en biterapia ( $p=0,685$ ). El más utilizado fue el AAS 100 mg en un 16,5 % de los pacientes (15 pacientes sin ATXia Vs 18 pacientes con ATXia), seguido de clopidogrel 75 mg y triflusal 300 en ambos en un 2,5% de los pacientes (2 Vs 3, y 4 Vs 1 respectivamente), y finalmente se usaba la doble antiagregación con AAS 100 mg y clopidogrel 75 mg en un 1% de los pacientes (1 Vs 1). No se observaron otras pautas de antiagregantes en la muestra. En el estudio multivariante del sangrado postoperatorio se analiza la vinculación de los AAP con el sangrado en nuestro estudio.

-Anticoagulantes preoperatorios. Mantener el uso de anticoagulantes preoperatorios en el perioperatorio, puede aumentar el sangrado perioperatorio. La ATR es una intervención de alto riesgo trombótico. Todavía en la actualidad, está recomendado que se realice una terapia puente con heparinas de bajo peso molecular a dosis profilácticas en los pacientes

que precisan anticoagulación oral crónica con acenocumarol y van a ser intervenidos quirúrgicamente de una cirugía con riesgo de sangrado<sup>51,184</sup>. Aún así, no está claro que los pacientes con tratamiento oral crónico deban de suspender su tratamiento incluso el día de la intervención, siempre que se encuentren ese día en rango terapéutico y la ATR no se realice bajo técnicas anestésicas locorreionales<sup>185,186</sup>. En nuestro estudio los pacientes con anticoagulación oral crónica sólo recibían acenocumarol, no habiendo ninguno anticoagulado crónicamente con dabigatrán ni rivaroxabán. De los pacientes anticoagulados, 12 lo estaban por FA y otros 3 por sustitución valvular protésica cardíaca. Se encontró una prevalencia preoperatoria de anticoagulación con acenocumarol del 7,5%, sin diferencias entre los grupos (6% sin ATXia Vs 9% con ATXia). Todos los pacientes de nuestro estudio con ACO recibieron terapia puente con HBPM a dosis profiláctica. En el estudio multivariante del sangrado postoperatorio se analiza la vinculación del mismo con el sangrado en nuestro estudio.

*-Uso de antiagregantes o anticoagulantes.* La doble terapia de un antiagregante junto a un anticoagulante puede ser precisa en algunos pacientes y aumenta más el riesgo de sangrado. No hubo diferencias en la distribución de la monoterapia de una de ambas y de los pacientes con la doble terapia terapias entre grupos, pese a que sólo se observaron pacientes con la terapia conjunta en el grupo que recibió ATXia (4 pacientes).

*-Insuficiencia hepática previa.* El 1% de los pacientes presentaba algún grado de disfunción hepática crónica, sin diferencias entre grupos (1 Vs 1). El caso del grupo no expuesto al ATXia se correspondía con una cirrosis biliar primaria que requería tratamiento quincenal con vitamina K. El caso del grupo expuesto al ATXia se correspondía con una esteatohepatitis no alcohólica con repercusión analítica leve, pero sin clínica en la vida diaria.

*-Protocolo de optimización de la anemia preoperatoria.* El único caso en el que no se cumplió el protocolo de optimización de la anemia preoperatoria sucedió en el grupo no expuesto al ATXia, y fue por no recibir eritropoyetina con una Hb <13 g/dl cuando estaba establecido.

*-Otros riesgos hemorrágicos preoperatorios.* La muestra no presentó diferencias en su distribución. En la cohorte no expuesta al ATXia constó un paciente con antecedentes de sangrado digestivo no filiado, siendo éste el único caso de otro riesgo hemorrágico en la muestra.

*VII.1.3.2.c.- Factores preoperatorios de riesgo trombotico:*

-Accidente cerebrovascular arterial isquémico previo. La existencia de antecedentes de ACVA es un factor de riesgo tanto de trombosis arterial y complicaciones cardiovasculares y neurológicas (índice de Lee, escalas CHADS<sub>2</sub>, y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), como de sangrado para anticoagulación (escala HAS-BLED). En nuestro estudio se observó una prevalencia preoperatoria del 9 % (10 casos sin ATXia Vs 8 casos con ATXia), sin diferencias en su distribución entre grupos). Otras series informan de una prevalencia basal de un 7,1 %<sup>187</sup> en Dinamarca en los años 2003-2007 en pacientes candidatos a una ATR cuya prevalencia es similar a la encontrada en nuestro estudio.

-Cardiopatía isquémica previa. El 6,5% de los pacientes del estudio tenían historia de cardiopatía isquémica, sin diferencias en su distribución entre grupos (5 pacientes sin ATXia Vs 8 pacientes con ATXia, p=0,39). Esta prevalencia resultó menor que en otros estudios para esta población en Dinamarca<sup>168</sup> (20,4%), o Estados Unidos<sup>188</sup> y Finlandia<sup>189</sup> (12,5%) o Serbia<sup>190</sup> (15,9%).

-Otras trombosis arteriales previas. No se observaron diferencias entre grupos (3 pacientes sin ATXia Vs 1 con ATXia, p=0,312) en la distribución de otras trombosis arteriales previas, correspondiendo los 4 casos con una claudicación vascular. La prevalencia del 2% de nuestro estudio es similar a la encontrada en otros estudios de esta población (3,5%<sup>178</sup>).

-Cirugía hipercoagulante en el año previo a la ATR y tipo de cirugía. En el grupo no expuesto al ATXia no se encontró ningún paciente al que se le realizara una cirugía hipercoagulante durante el año previo a la ATR. En el grupo expuesto al ATXia, durante el año previo a la ATR estudiada, se realizaron cirugías hipercoagulantes en 9 pacientes, para las cuales todos recibieron profilaxis de ETEV con HBPM (**Tabla VI.1.33**). Así pues, el grupo expuesto al ATXia tenía mayor riesgo basal de ETEV atribuible a cirugía hipercoagulante reciente. , por lo que de existir resultados iguales o mejores que en el grupo no expuesto, el ATXia no influiría en el desarrollo TVP para estos antecedentes. Estas diferencias probablemente se debieron a dos factores. Primero, a que en el año 2009 (grupo no expuesto al ATXia) la lista de espera para ATR dificultaba la posibilidad de recibir la ATR contralateral secuencial en un plazo menor a un año. Segundo, a la tendencia a no realizar dos o más cirugías hipercoagulantes en el mismo año hasta esas fechas.

-Antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa y tipo. En estudios de prevalencia de factores de riesgo para ETEV, haber presentado un episodio previo de ETEV es un factor de alto riesgo para volver a presentarlo. En otros estudios, en torno un 20% de los pacientes que presentaron ETEV, tenían antecedentes de otro episodio<sup>191</sup>. Además en otros estudios se observó que estos pacientes tienen 8 veces más riesgo de ETEV durante un periodo de alto riesgo que la población que no lo presenta<sup>192</sup>. En nuestro estudio, ningún paciente del grupo no expuesto al ATXia tenía antecedentes de ETEV. Se observó una tendencia a una prevalencia mayor ( $p=0,081$ ) en el grupo expuesto al ATXia, en el cual 3 pacientes tenían antecedentes de ETEV. 1 caso se correspondía a TVP, y 2 casos a TEP. Así el grupo expuesto al ATXia tenía una tendencia mayor a sufrir una ETEV que el grupo no expuesto.

-Antecedentes de neoplasia previa y tipo de neoplasia. Un 9% de los pacientes de este estudio presentaba antecedentes de neoplasia, sin diferencias en la distribución entre grupos (8 sin ATXia Vs 10 con ATXia,  $p=0,621$ ). Tampoco se encontraron diferencias en la distribución del tipo de neoplasia previa (**Tabla VI.1.37**). Jämsen *et al*<sup>189</sup> encontraron una prevalencia inferior a la encontrada en nuestro estudio (5,2%).

-Antecedentes de fibrilación auricular o flutter auricular previo. El 7,5% de los pacientes tenía antecedentes de fibrilación auricular o flutter, sin diferencias en la distribución entre grupos (7 pacientes sin ATXia Vs 8 con ATXia). Un paciente del grupo no expuesto al ATXia no recibía profilaxis con acenocumarol sino con antiagregantes, por lo que ese caso no fue reflejado en la variable de fibrilación auricular con anticoagulación previa (**Figura VI.1.5**). En otros estudios se ha encontrado una prevalencia de fibrilación auricular o flutter del 5,8%<sup>189</sup>, inferior también a la de este estudio.

-Antecedentes de otra hipercoagulabilidad preoperatoria: Pese a que no obtuvimos valores de significación estadística en este apartado, el valor estadístico obtenido ( $p=0,054$ ) se aproxima mucho al mismo, así que esta tendencia puede tener significación clínica que podría haber favorecido el desarrollo de ETEV o isquemias arteriales en el grupo no expuesto al ATXia. Las discrepancias en esta variable pudieron haber comprometido el estudio. Pero al incluir sus valores ponderados para el cálculo de la escala de Caprini basal, no se encontraron diferencias en la distribución de los grupos de alto riesgo entre ambas cohortes, como ya se ha indicado.

VI.1.3.2.d.- *Factores preoperatorios de complicaciones regionales:*

-Estado físico preanestésico ASA: Se han expuesto con anterioridad.

### **VII.1.3.3 Distribución intraoperatoria y postoperatoria de los factores de riesgo cardiovascular general, hemorrágico, trombótico y de complicaciones regionales**

VII.1.3.3.a.- *Factores intraoperatorios y postoperatorios de riesgo cardiovascular general:*

En el postoperatorio no se diagnosticó ningún caso nuevo ni de agudización de diabetes mellitus, ni de insuficiencia hepática, ni de insuficiencia renal aguda.

VII.1.3.3.b.- *Factores intraoperatorios y postoperatorios de riesgo hemorrágicos:*

-Uso de antiagregantes perioperatorios. No se observaron diferencias entre los grupos, siendo el AAS de 100 mg el único antiagregante empleado en el perioperatorio de estos pacientes, el cual fue usado en un 22% de los pacientes no expuestos al ATXia y en un 23% de los expuestos.

-Uso de anticoagulantes postoperatorios. No se observaron diferencias entre grupos, siendo la bemparina el anticoagulante más utilizado profilácticamente (61,5%). Por orden, el resto de anticoagulantes usados durante los primeros 28 días tras el alta fueron en este estudio: enoxaparina (22%), dabigatrán (8,5%), acenocumarol (6,5%), rivaroxabán (1%) y fondaparinux (0,5%).

-Otros riesgos hemorrágicos postoperatorios. Un único paciente, que pertenecía al grupo expuesto al ATXia, tenía otro factor de riesgo hemorrágico. Éste consistió en la toma de plantas herbales con acciones antiagregantes (ginseng). Tampoco se encontraron diferencias entre grupos.

VII.1.3.3.c.- *Factores intraoperatorios y postoperatorios de riesgo trombótico:*

-Cirugía hipercoagulante durante el primer año postoperatorio y tipo, incluyendo la ATR contralateral. El 5,5% de los pacientes (4% sin ATXia Vs 7% con ATXia), recibieron una cirugía asociada a hipercoagulabilidad durante el primer año postoperatorio. No se observaron diferencias en la distribución de las mismas entre ambos grupos, y el tipo de cirugía recibida se especifica en la **Tabla VI.1.44**. La realización de otras cirugías, incluida la ATR contralateral (ATR secuencial), durante el primer año postoperatorio depende de los distintos centros asistenciales, según sus protocolos, necesidades y disponibilidad de la infraestructura quirúrgica (listas de espera, etc.)<sup>20,193,194</sup>. En nuestro

estudio 11 pacientes (4 sin ATXia Vs 7 con ATXia) recibieron una ATR contralateral durante el primer año postoperatorio.

-Neoplasia posterior. Se diagnosticó un carcinoma mamario durante el primer año tras la ATR en el grupo no expuesto al ATXia, sin diferencias en la distribución de neoplasias de diagnóstico en el primer año postoperatorio. Esta variable se registró para observar diferencias potenciales en la prevalencia de neoplasias latentes, no diagnosticadas preoperatoriamente, y que pudieran generar diferencias en los riesgos trombóticos entre grupos. No fue un objetivo estudiar la asociación potencial entre artroplastia y cáncer, que ha sido estudiada en múltiples ocasiones y aún no se han encontrado diferencias incluso transcurridos 10 años tras la artroplastia<sup>195</sup>.

-Fibrilación auricular o flutter posterior. Sólo se constató un episodio de fibrilación auricular, que sucedió en el grupo no expuesto al ATXia (1% de su cohorte). La fibrilación auricular y el flutter auricular son arritmias auriculares trombogénicas si se mantienen en el tiempo. En el perioperatorio y postoperatorio inmediato pueden suceder ambas *de novo*, y pueden revertirse espontáneamente según la causa que las provocó (estrés, dolor...). Si el paciente se inestabiliza hemodinámicamente o si se mantiene, ambas deben de ser tratadas<sup>196,197</sup>. En la reciente revisión realizada por Kurtz *et al*<sup>197,198</sup> la fibrilación auricular fue la quinta causa de reingreso hospitalario a los 90 días tras la intervención, suponiendo el 3,4% de las causas totales de reingreso.

-Insuficiencia cardíaca postoperatoria. El 3% de los pacientes de este estudio presentó un episodio de insuficiencia cardíaca postoperatoria, sin observarse diferencias en su distribución entre grupos (2 sin ATXia Vs 4 con ATXia). En el estudio de Vorhies *et al*<sup>199</sup> se encontró una incidencia de insuficiencia cardíaca postoperatoria del 6,3 % en su población de los Estados Unidos.

-Otra hipercoagulabilidad postoperatoria. No se observó ningún caso de otro factor de riesgo hipercoagulante en el postoperatorio.

-Duración de la profilaxis para la enfermedad tromboembólica venosa. Todos los pacientes recibieron profilaxis de ETEV con la duración mínima recomendada, 28 días con HBPM o los nuevos ACO de acción directa, y crónica en los pacientes que la precisaban y estaban en tratamiento con acenocumarol previo<sup>66,200</sup>.

VII.1.3.3.d.- *Factores intraoperatorios y postoperatorios de riesgo de complicaciones regionales.*

*-Profilaxis antibiótica.* Todos los pacientes recibieron la antibioticoterapia profiláctica protocolizada, con Cefazolina salvo que fueran alérgicos a los betalactámicos, recibiendo entonces Teicoplanina. El 5,5% del total de los pacientes (4 sin ATXia Vs 7 con ATXia), precisaron la profilaxis con Teicoplanina, sin observarse diferencias en la distribución de pacientes entre grupos. Así, de haber existido diferencias en la distribución de las infecciones regionales postoperatorias, no podrían haberse asociado al tipo de antibioticoterapia empleada.

VII.1.3.3.e.- *Miscelánea de variables intraoperatorias y postoperatorias:*

*-Técnica anestésica.* Todos los pacientes que recibieron ATXia y 97 de los que no lo recibieron fueron intervenidos bajo un BSA selectivo, pero 3 de los que no recibieron ATXia fueron intervenidos bajo AG, debido al rechazo de esos pacientes a recibir el BSA. Esto generó una tendencia mayor a recibir AG en el grupo no expuesto al ATXia ( $p=0,081$ ), por el miedo a la técnica del BSA o a la ansiedad que les generaba estar despiertos durante la intervención. Recientemente Haughom *et al*<sup>201</sup> han vuelto a observar en un análisis de regresión logística multivariante en más de 28000 pacientes intervenidos de ATR, que la anestesia neuroaxial (empleada en más de 11000 pacientes en ese estudio), disminuía la necesidad de transfusiones perioperatorias. Dichos resultados se suman a los beneficios ya conocidos de la anestesia locorreional, como la disminución de la morbimortalidad perioperatoria atribuibles a la anestesia<sup>48,202</sup>, y a otros beneficios potenciales como la menor incidencia de ETEV, la disminución de las necesidades transfusionales perioperatorias, la menor desorientación en pacientes ancianos, la menor respuesta hormonal al estrés quirúrgico, la disminución de las náuseas y vómitos postoperatorios y la menor estancia hospitalaria<sup>38</sup>.

*-Técnica analgésica.* 10 pacientes no recibieron bloqueo nervioso analgésico, debido a una negativa del paciente (2 en el grupo expuesto al ATXia Vs 8 en el no expuesto). Esto generó resultados estadísticamente significativos en la distribución entre grupos ( $p=0,002$ ), que pasaron a ser de tendencia a la significación estadística al realizar el cálculo del riesgo relativo de recibir analgesia basada en bloqueos nerviosos entre grupos (RR=1,065; IC<sub>95%</sub>=0,999-1,136;  $p=0,052$ ). Dichos resultados podrían aclararse aumentando la potencia mediante un aumento del tamaño muestral del estudio, que

además aportaría más claridad a las evidencias actuales de los beneficios postoperatorios de los bloqueos nerviosos analgésicos como una eficacia analgésica comparable a la epidural con menor incidencia de efectos secundarios<sup>40,78</sup>. Quizás, si realmente existen diferencias en este estudio en la aplicación de estas técnicas analgésicas entre las poblaciones de este estudio, se deban a que los avances en localización nerviosa mediante ecografía estaban aplicándose más extensamente en nuestro medio en el año 2012 por una mayor disponibilidad de los medios necesarios.

*-Tiempo de isquemia.* El tiempo medio de isquemia encontrado en este estudio es de 79 minutos, sin diferencias en la distribución entre grupos (**Tabla VI.1.53**). En ningún paciente del estudio la isquemia superó los 120 minutos, ni se aplicó tampoco a ninguno una isquemia intermitente. Durante los años del estudio, la isquemia se aplicaba previamente a la aplicación del antiséptico y de la preparación del campo quirúrgico, por lo que el tiempo quirúrgico real fue unos 7 minutos inferior al tiempo de isquemia registrado. Otros estudios con el modelo de implante utilizado en los pacientes de nuestro estudio (NexGen<sup>®</sup> Legacy II PS-Zimmer), tuvieron tiempos quirúrgicos iguales o superiores al encontrado en nuestra población (80 min)<sup>203</sup>. En estudios actuales también se muestran resultados que abogan por no utilizar torniquete de isquemia en la ATR, al aumentar el riesgo de ETEV con su uso, contribuyendo a la controversia respecto al uso del torniquete neumático en la ATR<sup>204</sup>.

*-Días de ingreso.* Un paciente presentó un ingreso de 90 días por presentar múltiples complicaciones cardiovasculares, respiratorias e infecciosas. Dicho paciente perteneció al grupo no expuesto al ATXia, su estado físico era ASA-IV, se intervino bajo BSA, no recibió bloqueo nervioso analgésico, tenía una Hb previa de 12,0 g/dl, una Hb posterior de 8,7 g/dl pese a la transfusión de 4 CH y precisó ingreso en las unidades de cuidados críticos. Este caso se consideró un valor periférico (*outlier*) y se excluyó en el análisis de los días de ingreso. Tras excluir este caso, se encontraron DES (**Tabla VI.1.54**) obteniendo una disminución media de 1,34 días del ingreso (8,17 días con ATXia Vs 9,51 sin ATXia). Actualmente un día de ingreso en una cama de planta de hospitalización de nuestro hospital tiene un coste estimado de 700 €/día de ingreso. Aunque este ahorro debe de estudiarse más a fondo, el coste de la aplicación de 3 g de ATXia (0,5 €/vial de 500 mg) parece favorable también en la eficiencia del proceso global de la ATR.

La media de días de hospitalización de nuestro estudio es superior respecto a otros protocolos que tenían unos días de ingreso que rondaban los 4 días<sup>199</sup>. En la actualidad

con el nuevo protocolo *fast-track* aplicado en nuestro hospital la media del tiempo de ingreso ha bajado a 2,5 días.

## VII.1.4 COMPARACIÓN DE RESULTADOS CLÍNICOS

### VII.1.4.1 Resultados clínicos relacionados con el sangrado

-Uso real del ácido tranexámico intraarticular. Ningún paciente perteneciente inicialmente al grupo no expuesto al ATXia recibió ATX, y todos los pacientes pertenecientes al grupo expuesto al ATXia lo recibieron. Por lo cual en este estudio no hay sesgos atribuibles a cambios clínicos de grupo que artefacten el análisis.

-Hemoglobina postoperatoria. El RR de 0,333 (IC<sub>95%</sub>=0,215-0,517; p<0,001) para cifras de Hb postoperatoria <10 g/dl, indica que la exposición al ATXia es un factor protector para este objetivo en nuestro estudio. Así se puede reducir la probabilidad de transfusión, que en otros estudios se estima próxima al 90% cuando la Hb postoperatoria cae a niveles inferiores a 10 g/dl<sup>205</sup>.

-Hemoglobina perdida y caídas postoperatorias de Hb. Se encontraron diferencias en la cantidad total de Hb perdida (**Tabla VI.1.57 y Figura VI.1.11**), y para todos los grupos de niveles de caída postoperatoria de Hb ( $\geq 2$ g/dl,  $\geq 3$ g/dl y  $\geq 4$ g/dl), siendo para todas en todos ellos más frecuentes las caídas de Hb en la cohorte que no recibió ATXia (**Figuras VI.1.12-14**). Para las caídas de Hb $\geq 2$  g/dl, correspondiente a las cifras postuladas en la escala HAS-BLED<sup>206</sup>, se encontró significación estadística. Pero la relevancia clínica de esta caída no suele ser importante hasta que no desciende a cifras de Hb<9-10 g/dl, y si los pacientes parten de cifras basales de Hb $\geq 12$ -13g/dl, esta situación no suele presentarse<sup>205</sup>. En nuestro estudio el corte de 10 g/dl de Hb postoperatoria, volvió a encontrar DES, con un **RR** de **3,000** (IC<sub>95%</sub>=1,934-4,654; p<0,001), siendo así más frecuente las cifras de Hb <10 g/dl en el grupo que no recibió ATXia.

El punto de corte para el cual se encontraron las DES mayores fue el de la caída de Hb  $\geq 4$  g/dl, con un RR de 4,077 (IC<sub>95%</sub>=2,377-6,993; p<0,001). Así la cohorte no expuesta al ATXia tuvo un riesgo 4 veces superior de sufrir caídas de Hb  $\geq 4$  g/dl que la cohorte que sí lo recibió, y por lo tanto de mayor clínica anémica y de mayor necesidad de transfusión. Estas caídas pueden generar clínica de anemia aguda incluso en pacientes cuyas cifras basales de Hb fueran superiores a 13 g/dl, principalmente en aquellos con comorbilidad que afecte a algún punto del transporte tisular de oxígeno (sobre todo en cardiópatas y neumópatas).

-Uso de recuperador de sangre. Sólo se utilizó en 24 pacientes, todos pertenecientes al grupo no expuesto al ATXia. No se aplicó a ningún paciente del grupo expuesto, al haberse constatado en años anteriores al 2012 la tendencia a precisar menos transfusión con el ATXia, pudiéndose evitar ya tanto las reacciones adversas asociadas a la transfusión del recuperador como eliminando los costes necesarios con su uso.

-Hipertensión arterial postoperatoria. Al encontrar un valor  $p$  significativo (0,006) y un RR también significativamente mayor en el grupo no expuesto al ATXia (RR=6,000; IC<sub>95%</sub>=1,378-26,123;  $p=0,006$ ), se puede decir que el ATXia podría actuar como un factor protector de HTA postoperatoria. Éstos resultados se contrastaron con un análisis multivariante, ya que podían existir factores de confusión que los artefactaran. Tras realizar el estudio multivariante (**Apartado VI.2.1**), no se pudo concluir que la HTA postoperatoria influyera en este estudio en el desarrollo de complicaciones CV y sangrado, pero se observó una significación clínica ( $p=0,055$ ). Quizás pueda aclararse su significación estadística ampliando el tamaño muestral. La aplicación de analgesia locorreional mejora el control del dolor postoperatorio, siendo bien conocido que el dolor postoperatorio puede generar HTA, que aumenta consecuentemente el sangrado quirúrgico. Una posible causa contribuyente a la tendencia a la significación estadística de una mayor frecuencia de HTA postoperatoria en el grupo no expuesto al ATXia puede ser que este grupo recibió menos analgesia basada en los bloqueos nerviosos analgésicos ( $p=0,002$ ). Aunque en nuestro estudio multivariante se encontró una tendencia clínica a que el uso de analgesia basada en bloqueos analgésicos influyera en sufrir más HTA postoperatoria (RR=1,065; IC<sub>95%</sub>=0,999-1,136;  $p=0,052$ ), no se observaron DES en el sangrado postoperatorio superior a 1000 ml (RR=1,425; IC<sub>95%</sub>=0,532-3,820;  $p=0,503$ ) o una caída de Hb mayor a 4 g/dl (RR=1,557; IC<sub>95%</sub>=0,810-2,993;  $p=0,242$ ). Por lo que en nuestro estudio el uso de analgesia basada en bloqueos analgésicos. Aún así, los resultados obtenidos para esta variable sugieren que debe estudiarse más la asociación potencial protectora del ATXia para la HTA postoperatoria, siendo útil quizás un aumento del tamaño muestral para ello.

-Hipotensión arterial postoperatoria clínica y tratamiento recibido para la hipotensión arterial postoperatoria. Se ha determinado que tanto la intensidad como la duración acumulada de los episodios hipotensivos arteriales intraoperatorios y postoperatorios (presión arterial media < 40 mmHg durante más de 2 minutos, o PAS<50% valores basales durante más de 5 minutos) aumentan la probabilidad de eventos cardiovasculares adversos

(daño miocárdico)<sup>207,208</sup>. El RR de 5,250 con DES (IC<sub>95%</sub>=1,869-14,745; p<0,001), indican que el ATXia fue un factor protector de presentar esta complicación, encontrando un número necesario a tratar (NNT) de 5,88 pacientes. Consecuentemente, la cohorte que no recibió ATXia precisó más fluidoterapia y transfusiones de hematíes para tratar la hipotensión arterial. Sólo el 4% de los pacientes expuestos al ATXia presentó este evento adverso, y además sólo 1 de ellos precisó transfusión para tratarlo. Por el contrario, el 21% de los pacientes que no recibieron ATXia lo presentó y este grupo requirió más fluidoterapia (principalmente basada en coloides -19 pacientes los recibieron-) y transfusiones (**Figura VI.1.21**).

-Total drenado. La cohorte que no recibió ATXia presentó mayor volumen drenado que la que sí que lo recibió (**Tabla VI.1.58** y **Figura VI.1.19**). Aunque el volumen recogido en el drenaje no está compuesto únicamente por sangre (también lo compone el líquido sinovial y los compuestos serosos de la inflamación local postoperatoria), la mayor parte del drenaje sí que se corresponde con el sangrado. Se evaluó el punto de corte de 1000 ml de drenaje para evaluar la cantidad de sangrado externo, al ser este el valor de sangrado medio tras ATR<sup>205</sup>. Se volvieron a encontrar diferencias entre grupos, con mayor riesgo de presentar drenajes con más de 1000 ml en los pacientes que no recibieron ATXia (RR de 5,413; IC<sub>95%</sub>=2,404-11,001; p<0,001). Estos resultados son consistentes con otros estudios, como el de Courtney *et al*<sup>209</sup>, en el cual se observó que los pacientes que presentaban una pérdida de sangre  $\geq 1000$  ml tuvieron un alto riesgo de precisar ingreso en una unidad de cuidados críticos postoperatorios. La media de los drenajes de los pacientes sin ATXia (842,65 ml) fue similar al encontrado en estudios recientes en pacientes del grupo control de otros estudios (822 ml)<sup>210</sup>.

-Transfusión de hematíes y tipo de transfusión. Aunque existió más transfusión de hematíes de algún tipo en los pacientes que no recibieron ATXia (RR=9,667 IC<sub>95%</sub>=3,043-30,710; p<0,001), y también se evidenciaron diferencias en la distribución por subtipos, estos resultados están influidos por las transfusiones realizadas del recuperador de sangre, el cual sólo se implantó en el grupo no expuesto. Por ello para estas dos variables, pese a haber encontrado DES, sólo se puede buscar estas implicaciones en la variable que alude a la transfusión de concentrados de hematíes (apartado siguiente). Aún así, se puede indicar que siendo los resultados en el sangrado y la transfusión mejores en el grupo expuesto al ATXia, su uso evita el uso sistemático de recuperador celular postoperatorio, generando así un ahorro en los costes y complicaciones derivadas de su uso. Respecto a la probabilidad de

recibir una transfusión, la cohorte no expuesta presentó una incidencia de transfusión de CH del 14%, siendo similar al 12% encontrado recientemente por Shon *et al*<sup>211</sup> y del 14,4% de Prasad *et al*<sup>212</sup>. Por lo tanto la reducción de nuestra probabilidad de transfusión de CH al 3% en la cohorte que recibió ATXia, quizás también pudiera haberse encontrado en esa población similar para la transfusión sin ATXia a los estudios citados antes si se hubiera usado este antifibrinolítico tópico.

*-Número de concentrados de hematíes transfundidos.* El grupo no expuesto al ATXia tuvo más riesgo de transfusión de  $\geq 1$  CH (RR=4,667; IC<sub>95%</sub>=1,384-15,740; p=0,005). También recibió mayor cantidad total de CH transfundidos, con una media de 0,28 CH/paciente (**Tabla VI.1.59 y Figuras VI.1.22-23**), que todavía es inferior a la encontrada recientemente por otros autores (0,5 CH/paciente<sup>211</sup>). Los resultados mejores de nuestra cohorte de pacientes que no recibieron ATXia respecto a otros estudios sin ATXia, pueden deberse a la existencia de factores de confusión en nuestra cohorte, como puede ser que casi en una cuarta parte de los pacientes se implantó un recuperador celular que pudo disminuir la necesidad de transfusión de CH heterólogos en la cohorte no expuesta.

*-Volumen transfundido del recuperador.* De los 24 pacientes con recuperador celular, perteneciendo todos ellos al grupo que no recibió ATXia, se obtuvo una media de transfusión de 546,7 ml/paciente (**Tabla VI.1.60**). Estos volúmenes se aproximan a los encontrados anteriormente (media de 498,3 ml/paciente<sup>213</sup> o 516 ml<sup>214</sup>). En estudios previos, el uso de recuperadores en pacientes intervenidos de ATR primarias, redujo un 20% el riesgo absoluto de recibir TSA, pero no el número de unidades de TSA por paciente transfundido<sup>113,114</sup>. Estudios recientes señalan que el uso de recuperadores y drenajes con succión aumenta el sangrado regional y los requerimientos transfusionales<sup>215,216</sup>.

#### VII.1.4.2 Resultados clínicos de eventos tromboticos

*-Enfermedad tromboembólica venosa sintomática postoperatoria y día de diagnóstico.* Se encontró un 0,5% de incidencia global anual en nuestro estudio. El único caso diagnosticado de ETEV sintomática durante el primer año postoperatorio fue un TEP, y sucedió al décimo día en el grupo expuesto al ATXia, estando anticoagulados todos los pacientes estudiados según las recomendaciones vigentes en nuestro medio. Un estudio reciente con pacientes anticoagulados con warfarina con INR de 1,5-1,8 o antiagregados con AAS 325 mg/12 h obtiene una incidencia de TEP sintomáticas próximas al 1,8% hasta el tercer mes postoperatorio<sup>217</sup>. Nuestros resultados son más concordantes con los encontrados en la

revisión de la ACCP de 2012<sup>52</sup>, en la que se encontró una incidencia de 0,8 % para la TVP clínica y del 0,35 % para el TEP clínico cuando los pacientes estaban anticoagulados con HBPM.

-Accidente cerebrovascular arterial isquémico postoperatorio y día de diagnóstico. El caso de ACVA isquémico fue un ictus y se dio en el grupo no expuesto al ATXia (0,5% de incidencia global anual), durante el sexto mes postoperatorio. En 2014 se publicó en Lancet una revisión de la base de datos de Inglaterra y Gales de más de 100.000 casos de ATR y unicompartimentales, encontrando una incidencia de ACVA cercana al 0,28%, contribuyendo significativamente más en estos resultados los que recibieron una ATR que los que recibieron unicompartimentales<sup>218</sup>. Es interesante remarcar los hallazgos del estudio de Lin *et al*, en el cual se observa que en la población con osteoartritis de rodilla que se interviene de ATR se disminuye el riesgo de futuros ACVA isquémicos respecto de los pacientes que no se operan<sup>164</sup>.

-Cardiopatía isquémica postoperatoria y día de diagnóstico. Se encontró un 1% de eventos de cardiopatía isquémica (ángor o infarto) durante el primer año postoperatorio, sin evidenciarse diferencias en la distribución entre grupos. El caso el grupo no expuesto al ATXia sucedió al finalizar el tercer mes postoperatorio, y en el grupo expuesto el cuarto día postoperatorio (durante su ingreso postoperatorio). Estudios recientes muestran resultados compatibles con los obtenidos en el nuestro, con un 1,356 % al año de la ATR (1,13/1000 pacientes-mes)<sup>219</sup>. En otras series los resultados son más difíciles de comparar. Unos se centran en otras variables de resultado (como sólo los infartos), otros contabilizan todos los casos sin discernir la movilización enzimática asintomática durante el ingreso postoperatorio de los casos diagnosticados de inicio extrahospitalario por haber presentado clínica compatible o sólo analizan los eventos durante el ingreso, y otros utilizan restricciones etarias analizando sólo a los mayores de un punto de corte (como los 65 años, o más añosos a partir de los 80 años)<sup>220,221,222</sup>.

En el estudio de Lin *et al*, también se observó que la población con osteoartritis de rodilla que se interviene de ATR disminuye el riesgo de futuros infartos miocárdicos respecto a los pacientes que no se operan<sup>164</sup>.

-Otras trombosis arteriales postoperatorias. No sucedió ningún caso en el estudio. Koehler *et al*<sup>223</sup> encontraron también que las trombosis arteriales postoperatorias no parecen

aumentar significativamente con el uso del torniquete neumático de isquemia, ni aun teniendo los pacientes calcificaciones arteriales en las radiografías preoperatorias de rodilla.

#### VII.1.4.3 Resultados clínicos de eventos regionales

-Infección articular postoperatoria y día de diagnóstico. Se observó una incidencia acumulada del 1% durante los tres primeros años postoperatorios (2 casos sin ATXia Vs ningún caso con ATXia), sin DES entre grupos, sucediendo los casos el día decimosexto (primer mes) y el 787 día (tercer año) del postoperatorio.

De los dos casos diagnosticados de infección articular, ambos pertenecientes al grupo no expuesto al ATXia, en un caso se aisló en el hemocultivo un *Escherichia coli* en el contexto de una infección del tracto urinario, correspondiente a una infección articular por vía hematogena que se resolvió con tratamiento antibiótico intravenosos sin secuelas. En el otro caso se aisló un *Corynebacterium striatum*, que tras indicar el Servicio de Microbiología un “dudoso valor patógeno” en el cultivo, recibió antibioticoterapia intravenosa, pero posteriormente precisó desbridamiento quirúrgico. Ninguno de los dos pacientes precisó ni la implantación de un espaciador ni un recambio protésico precoz.

Huotri K *et al*<sup>224</sup> encontraron en su estudio en la población finlandesa una incidencia acumulada anual de 0,08% de infección protésica tardía (diagnosticada pasados más de 2 años postoperatorios) y del 0,058% anual para las muy tardías (pasados más de 5 años postoperatorios). Es necesario recordar que en nuestro estudio los resultados se acabaron de analizar al tercer año postoperatorio, por lo que los resultados no son totalmente comparables con el estudio de Huotri *et al*, en los que se siguieron 5 años como mediana (1-12 años). En otro estudio anterior<sup>225</sup> se obtuvo unos resultados parecidos en un hospital universitario canadiense, con un 1,5% de infecciones periprotésicas anual desde el año 1990 hasta el 2007. Así, pese haber presentado el grupo expuesto al ATXia un mayor riesgo de infección en la escala NNIS, achacable a un estado ASA de alto riesgo, no se dieron más casos de infección periprotésica. Por ello, cabe la hipótesis de que el ATXia no aumente el riesgo de infección periprotésica, o que incluso la disminuya, pero ésta hipótesis debe de confirmarse con un estudio multivariante con un mayor tamaño muestral.

-Infección de piel y tejidos blandos postoperatoria y día de diagnóstico. La incidencia acumulada encontrada al tercer año postoperatorio fue del 4,5%, y no se encontraron diferencias en la distribución de esta entre grupos (5% sin ATXia, Vs 4% con ATXia).

Todos los casos sucedieron antes de acabar el sexto mes postoperatorio (ver apartado correspondiente en *Resultados*).

De los cinco casos diagnosticados como IPTB en el grupo no expuesto al ATXia, en un caso se aisló *Staphylococcus aureus* en el foco infeccioso, y perteneció al paciente en el que se aisló previamente *Corynebacterium striatum* en la infección intraarticular. En los dos cultivos negativos se había iniciado antibioticoterapia previa al cultivo ante su diagnóstico clínico, por lo que o no se aislaron gérmenes al inhibir la antibioticoterapia su crecimiento en el medio de cultivo, o fueron casos mal diagnosticados como infecciosos. En los otros dos casos restantes de IPTB del grupo no expuesto no se realizó cultivo pese a la sospecha clínica, siendo uno diagnosticado de IPTB por úlcera cutánea y celulitis con tratamiento con antibioticoterapia oral y curas en consulta, y otro diagnosticado de úlcera cutánea extensa que recibió antibioticoterapia intravenosa, desbridamiento y terapia asistida por bomba de vacío.

De los cuatro casos del grupo expuesto al ATXia en uno se aisló en la herida un *Staphylococcus lugdunensis*, y se trató con antibioticoterapia oral y curas en la consulta. En otro se aisló un *Staphylococcus aureus* y se trató también con antibioticoterapia oral y curas en la consulta. El caso con resultado de cultivo negativo, pertenecía a un envío de un hemocultivo, y se diagnosticó de celulitis tras ATR por el Servicio de Medicina Interna, el cual lo trató mediante ingreso hospitalario con antibioticoterapia intravenosa. Por último, el caso sin cultivo se diagnosticó ambulatoriamente de úlcera, y se trató con antibioticoterapia oral y curas en la consulta.

El estudio de Renaud A *et al*<sup>225</sup> muestra en la ATR una incidencia de infección superficial del 0,7%, y profunda del 1,1% tras implantar un programa de disminución del riesgo de infección del sitio quirúrgico en implantes protésicos de miembro inferior (sustitución de la povidona iodada por clorhexidina alcohólica 2% con alcohol 70%; *checklist*; antibioticoterapia intravenosa administrada antes de los 60 minutos de la incisión, etc.). Nuestros resultados difieren de los expuestos en el estudio citado respecto a la infección superficial (5,5 veces superior en nuestro estudio), y quizás se debieran a realizar la preparación del campo quirúrgico con povidona iodada durante los años revisados en esta tesis, pues es la diferencia más evidente entre ambos protocolos de prevención de la infección del sitio quirúrgico. Probablemente en la actualidad se encuentren otros datos, ya que hace 2 años que se sustituyó la povidona iodada por clorhexidina 2% en estas cirugías.

-Aflojamiento aséptico y día de diagnóstico. Se observaron 3 casos en el grupo expuesto al ATXia y uno en el no expuesto (2% de incidencia global acumulada a los 3 años), sin diferencias en la distribución entre grupos. El caso de aflojamiento aséptico de la cohorte no expuesta al ATXia sucedió al finalizar el segundo año postoperatorio, y los tres casos de la cohorte expuesta entre el cuarto y el decimosegundo mes postoperatorio. No sucedió ningún caso durante el tercer año postoperatorio.

Liddle *et al*<sup>218</sup> publicaron en 2014 una revisión de las complicaciones observadas tras artroplastia de rodilla. Encontraron una incidencia acumulada del 2,2% hasta el octavo año postoperatorio. Este riesgo era mayor para las ATR que para las unicompartimentales durante los tres primeros meses postoperatorios, pero se invertía pasado el tercer mes, siendo entonces mayor para las unicompartimentales. En nuestro estudio, no sucedió ninguna movilización de las ATR durante los primeros tres meses, y parece que hasta el tercer año la incidencia acumulada es similar que en el estudio citado, pero nuestro seguimiento no llegó al octavo año postoperatorio.

En el 2013 Lee BS *et al*<sup>226</sup> publicaron un estudio de análisis de movilizaciones asépticas a los cinco años postoperatorios de las ATR realizadas con el modelo NexGen1 LPS-Flex system (Zimmer, Inc, Warsaw, IN, USA), que es el mismo que se implantó en los pacientes estudiados en esta tesis. En él, encontró una incidencia acumulada del 0,7% a los tres años y del 0,9% a los cinco años, y concluyeron que estos resultados eran similares a los encontrados en otros estudios con otras ATR cuya bibliografía era previa a los años '90<sup>227,228</sup>. Esa incidencia del 0,9% parece diferir de la incidencia bruta de nuestro estudio (2%), pero no de la cohorte no expuesta al ATXia (1%), aunque en la cohorte expuesta al ATXia se encuentra un riesgo tres veces superior (3%) que precisa un mayor estudio. Pese a que dentro de nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes, estos resultados sugieren que este evento debe de analizarse más con otros estudios, y que quizás nosotros podríamos haber encontrado DES ampliando el tamaño muestral. La mayoría del resto de los estudios publicados hasta la fecha que analizan los aflojamientos asépticos han sido acordes con los resultados obtenidos en nuestro estudio<sup>229-235</sup>.

-Fractura periprotésica y día de diagnóstico. Se encontró un 1% de incidencia acumulada al tercer año postoperatorio, sin diferencias estadísticas en la distribución entre grupos. No hubo ningún caso en el grupo expuesto al ATXia, y sucedieron dos en el grupo no expuesto, dándose estos durante los primeros 2 años postoperatorios. Estos resultados no difieren del

estudio de Liddle *et al*<sup>218</sup>, en el que se observó una incidencia del 1,1%. Más recientemente en otro estudio de fracturas periprotésicas en un centro de Irán<sup>236</sup>, se encontró una incidencia acumulada a los tres años del 2,8%, superior a la observada en nuestro estudio. En un reciente artículo de revisión se indica<sup>237</sup> que la mayor parte de las fracturas periprotésicas suceden en el fémur, en la región supracondílea, con una incidencia de 0,3-2,5% entre principalmente entre el segundo y el cuarto año postoperatorio. Estos resultados también son acordes con los encontrados en nuestro estudio.

### **VII.1.5 COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE EVENTOS CLÍNICOS AGRUPADOS**

Hasta la fecha, hay pocos estudios disponibles que analicen agrupadamente las complicaciones postquirúrgicas tras ATR mediante variables de grupos de enfermedades relacionados etiológica o regionalmente, y menos aún que analicen las mismas según la exposición o no al ATXia. Consideramos que cuando un paciente decide someterse a una intervención de cirugía mayor para tratar su problema, espera que no existan problemas derivados de la cirugía, y que de hacerlo sea lo menos intenso posible. Algunas complicaciones postoperatorias pueden ser reversibles con un tratamiento adecuado. Así, pese a ser muy difícil ponderar y generar grupos de enfermedades con complicaciones equivalentes (la morbilidad consecuente de un infarto miocárdico puede ser diferente a la de un ictus, pero ambas pueden derivar en un grado de incapacidad o invalidez similar), se intentó generar estos grupos por su fisiopatología común y según la región quirúrgica intervenida. A continuación se discuten los resultados de nuestro estudio agrupados según se ha explicado.

#### **VII.1.5.1 Eventos cardiovasculares y hemorrágicos postoperatorios estudiados agrupados**

##### ***VII.1.5.1.A) Total de eventos hemorrágicos***

-Total de eventos hemorrágicos. El grupo no expuesto al ATXia tuvo más sucesos hemorrágicos, y más frecuentemente presentó más de un sangrado que el grupo que sí lo percibió (**Tabla VI.1.69** y **Figura VI.1.27**). En este apartado se englobaron complicaciones de distinta gradación en su gravedad: caída Hb  $\geq 4$  g/dl, necesidad de transfusión y existencia de hipotensión arterial clínica. Estos eventos requieren distintos tratamientos para revertir la situación clínica estudiada (fluidoterapia, vasoactivos, transfusión, etc.). El RR de 4,8 con DES indica que el grupo no expuesto al ATXia tuvo un riesgo casi 5 veces superior que el grupo expuesto de sufrir estas complicaciones hemorrágicas. Así el uso de

ATXia redujo el riesgo de los mismos y de los tratamientos precisos de establecerse estos cuadros, encontrando un NNT (número necesario a tratar) de 1,75 pacientes para evitar un caso de las complicaciones hemorrágicas estudiadas. En el **apartado VII.2.1** del estudio multivariante se realiza una discusión más amplia.

#### **VII.1.5.1.B) Total de eventos trombóticos**

-Total de eventos trombóticos venosos. La incidencia global anual de ETEV del 0,5% encontrada en nuestro estudio, sin DES entre grupos, es inferior al 1,8% hasta el tercer mes postoperatorio encontrado en otros estudios (Parvizi J *et al*<sup>217</sup>). También es inferior al 0,8 % de TVP clínica y al 0,35 % de TEP clínico citado en la ACCP 2012 cuando los pacientes estaban anticoagulados con HBPM<sup>52</sup>. En nuestro medio Lozano *et al*<sup>238</sup> encontraron una incidencia de ETEV sintomática del 1,5% en pacientes expuestos al ATX intravenoso en ATR, cuya incidencia parece ser superior a la de nuestro estudio. Los estudios realizados hasta la fecha con ATXiv o ATXia son acordes con nuestros resultados, y muestran que el riesgo de ETEV no es superior al usarse ATXia<sup>166,239</sup>. Además nuestro aporta que tampoco se aumentó este riesgo en pacientes de alto riesgo trombótico, aunque estos resultados deben de ser confirmados con estudios más amplios en esta población de riesgo.

-Total de eventos trombóticos arteriales. La incidencia de la trombosis arterial postoperatoria (cardiopatía isquémica e ictus) está aumentada tras una ATR llegando a una incidencia próxima al 0,23-0,27% según una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados de fase III realizado por Squizzato *et al* en pacientes sometidos a ATR o ATC con tromboprolifaxis para ETEV realizada con enoxaparina Vs dabigatrán, apixabán y rivaroxabán<sup>240</sup>, en el cual tampoco se observaron DES entre las distintas pautas profilácticas antitrombóticas venosas y arteriales. En nuestro estudio se observó una incidencia anual del 1,5 % sin DES entre grupos, sucediendo en dos casos sin ATXia y uno con ATXia, que apoya que la incidencia entre ambos grupos no se ve afectada por el uso de ATXia<sup>158</sup>.

-Global de eventos trombóticos y primer día de evento trombótico. No se encontraron diferencias en la distribución entre grupos, con una incidencia global anual del 2%. Nuestra incidencia es superior al 0,25% encontrado por Squizzato *et al* e inferior al 7,1% observado por Lin *et al*<sup>164</sup>, por lo que quizás la incidencia poblacional final se encuentre en un punto intermedio entre ambos y próxima al de nuestro estudio. Estos resultados son consistentes con los encontrados hasta la fecha en otros estudios, que indican que no hay un aumento

significativo de la incidencia de trombosis en los pacientes de bajo riesgo trombotico basal<sup>158,239</sup>. Los pacientes con alto riesgo trombotico venoso o arterial son un grupo de pacientes que todavía tienen poca evidencia al respecto<sup>158</sup>, y nuestro estudio aporta que estas trombosis tampoco parecen aumentar su incidencia en los pacientes de alto riesgo expuestos al ATXia. Respecto al momento de su incidencia, los cuatro casos sucedidos en nuestro estudio se dieron antes del sexto mes postoperatorio. Los dos casos de la cohorte no expuesta sucedieron al finalizar el tercer y sexto mes postoperatorio, y los otros dos de la cohorte expuesta al ATXia se dieron antes de acabar el décimo día postoperatorio. Así, pudiera ser que pese a no existir DES entre estos grupos, quizás la exposición al ATXia acelere la aparición de los eventos tromboticos que más adelante pudieran suceder, siendo necesario extender los estudios realizados hasta la fecha para aclararlo.

#### **VII.1.5.1.C) Global de eventos cardiovasculares**

Recordando que aquí se analizó la probabilidad de sufrir eventos hemorrágicos, tromboticos, de insuficiencia cardíaca, de insuficiencia renal aguda o de HTA postoperatoria, sucedidos en un paciente tras la ATR, se encontró un riesgo 3,5 veces superior de sufrir uno de los eventos cardiovasculares estudiados en la cohorte no expuesta al ATXia (RR=3,571; IC<sub>95%</sub>=2,402-5,310; p<0,001).

De los estudios disponibles hasta la fecha, en pocos se encuentran agrupados los resultados como se realizó en nuestro estudio respecto de la probabilidad de sufrir alguna complicación hemorrágica, trombotica, u otra cardiovascular ya especificada. Así, consideramos que tras haber encontrado DES tanto en el análisis independiente de sus variables como en el análisis agrupado, el uso del ATXia puede disminuir drásticamente las complicaciones analizadas sin aumentar los eventos tromboticos adversos potencialmente asociados a su uso (especialmente por vía intravenosa). Por lo tanto, entendemos que en el estudio del balance riesgo-beneficio de intervenir con ATXia para controlar el riesgo hemorrágico sin exacerbar las complicaciones tromboticas ni las complicaciones cardiovasculares asociadas a ambos estados, éste se muestra claramente favorable a usar el ATXia tras una ATR primaria en nuestro estudio, tras encontrar un NNT de 1,8 pacientes para evitar 1 caso de complicaciones cardiovasculares globales.

Poeran *et al*<sup>241</sup> realizaron en 2014 un estudio retrospectivo en Estados Unidos de seguridad y efectividad del uso de ATX intravenoso en ATR y ATC. En su análisis multivariante encontraron una disminución de la necesidad de transfusiones (autólogas y

alógenicas) sin un incremento de las complicaciones tromboembólicas, ni de la necesidad de ingreso en UCI, ni de insuficiencia renal aguda postoperatoria ni de los eventos adversos combinados (para ellos: tromboembolias, trombosis arterial o venosa, ACV, infarto agudo de miocardio e insuficiencia renal aguda). Sus resultados son consistentes con los nuestros, ya que hemos observado una disminución global de las complicaciones hemorrágicas (incluida la necesidad de transfusión), sin aumentarse tampoco la incidencia de insuficiencia renal ni hepática aguda, ni de trombosis venosas (ETEV) o arteriales (ACV, cardiopatía isquémica aguda, ni trombosis agudas de otra localización). Sería necesario realizar, un estudio observacional prospectivo multicéntrico con un mayor tamaño muestral para confirmar la seguridad, o un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en pacientes de moderado o alto riesgo trombótico.

### VII.1.5.2 Eventos regionales postoperatorios estudiados agrupados

#### VII.1.5.2.A) Total de eventos infecciosos regionales

-Total de eventos infecciosos regionales y primer día de evento infeccioso regional. La incidencia global de un evento infeccioso regional fue del 5% a los tres años de la intervención (6% sin ATXia Vs 4% con ATXia), sin DES en su distribución.

Se observó un 2% de infecciones articulares (periprotésicas) en el grupo no expuesto al ATXia, sin ninguna en el grupo expuesto. Así esta incidencia global del 1% para la infección articular tras ATR primaria es similar al 1,3% al tercer año encontrado recientemente por Huotari *et al*<sup>224</sup> en una cohorte finlandesa de casi 62000 ATR primarias seguidas durante una media de cinco años tras la cirugía. Anteriormente, otros estudios encontraron incidencias próximas al 0,92-2,1%<sup>198,242,243</sup>.

Otros estudios presentan incidencias de infección superficial del 0,7%<sup>225</sup>, inferior al 4,5% global encontrado en nuestro estudio. Es conveniente recordar que la población estudiada en esta tesis se intervino hasta el final del 2012, estando vigente desde hace dos años otro protocolo antiséptico (sustitución de la povidona yodada por clorhexidina 2% en estas cirugías) que ha generado una incidencia anual global hasta la fecha próxima al 0,8% durante estos dos años.

Recientemente se ha publicado una escala de predicción del riesgo de infección del sitio quirúrgico al año de la cirugía para ATR y ATC<sup>244</sup> que parece prometedora y fácilmente aplicable a la práctica clínica, con un mejor perfil que el NNIS.

Los 11 casos de infecciones regionales (2 periprotésicas y 9 superficiales) se dieron en diez pacientes, dos sucedieron en el mismo paciente el cual no recibió ATXia y sufrió primero una infección superficial y casi a los dos años una periprotésica. Su etiología ya ha sido analizada y discutida en el apartado de infección intraarticular y en el de la IPTBs.

#### **VII.1.5.2.B) Global de eventos regionales**

*-Global de eventos regionales y primer día de evento regional.* Se encontró un 8,5% de complicaciones regionales sin DES entre grupos (**Tabla VI.1.75**), incluyendo la infección regional, la movilización aséptica y la fractura periprotésica. Un total de dieciséis pacientes tuvieron diecisiete complicaciones regionales, diez en la cohorte que no recibió ATXia (un paciente de ellos tuvo dos episodios infecciosos) y otros ocho en la cohorte que recibió ATXia. Globalmente se distribuyeron como 2 infecciones articulares, 9 infecciones de piel, 4 aflojamientos y 2 fracturas periprotésicas (**Tablas VI.1.65-68**).

Estas complicaciones regionales son causa de reintervención y revisión de la ATR. Dentro de nuestro estudio, se encontró una incidencia global a los tres años del 4% de la intervención de complicaciones que requirieron reintervención de sustitución de la ATR, siendo las incidencias independientes: 1% de infección articular-periprotésica (2% sin ATXia Vs 0% con ATXia), 2% de movilización protésica aséptica (1% sin ATXia Vs 3% con ATXia) y 1% de fractura periprotésica (2 sin ATXia Vs 0 con ATXia).

Según el momento en el que sucede la complicación, la cirugía de revisión protésica se puede dividir en<sup>245</sup>: precoz (< 2º año postoperatorio), media (2º al 10º año) y tardía (> 10º año postoperatorio).

En un estudio muy reciente de causas de revisión de ATR y ATC de 16202 ATR primarias en un periodo de 8 años en Canadá<sup>245</sup>, se ha encontrado un 9,2% de cirugías de revisión de ATR. Sus 4 principales causas de reintervención hasta el 2º año fueron: infección (39%), inestabilidad (22%), rigidez (12%) y malfunción del “tracking” patelar o inestabilidad (7%). Encontraron que desde la implantación de un sistema de registro regional de cirugía de revisión protésica articular, la incidencia anual de revisión disminuyó del 3% en 2005 al 1,3% en 2013. Por extrapolación con sus mejores resultados revisados y supervisados por su comité de calidad ortopédica, en nuestro estudio deberíamos haber encontrado una incidencia total al tercer año del 3,9%. Encontramos una incidencia del 4%, pero esta debía de ser global, y no sólo por las causas estudiadas aquí. Por lo que nuestra incidencia global de cirugía revisión protésica articular está infraestimada si sólo contabilizamos las causas

indicadas en esta tesis (infección periprotésica, movilización aséptica y fractura periprotésica). A posteriori se realizó una revisión rápida de causas de reintervención de los pacientes que se analizaron en este estudio, encontrando al tercer año: 0,5% de por rigidez articular (1 mediante cirugía artroscópica), 0% por inestabilidad o alteración en el “tracking” patelar (en la ATR primaria se realizó por protocolo “resurfacing” patelar - Anexo C-).

## VII.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS EVENTOS CLÍNICOS

### VII.2.1 EVENTOS HEMORRÁGICOS

Del estudio multivariante de esta tesis se concluyó que usar ATXia fue útil, pues no usarlo aumentó la probabilidad tanto de presentar una caída de Hb  $\geq 4$  g/dl (OR=6,776; IC<sub>95%</sub>=3,196-14,365; p<0,001) como de presentar algún eventos hemorrágico analizado (OR=17,185; IC<sub>95%</sub>=8,115-36,392; p<0,001). Además se observó que fueron factores de riesgo de caída Hb  $\geq 4$  g/dl, haber obtenido una puntuación en la escala HAS-BLED <2 (OR=4,259; IC<sub>95%</sub>=1,776-10,213; p=0,001), o haber tenido en los drenajes  $\geq 1000$  ml totales (OR=2,632; IC<sub>95%</sub>=1,171-5,918; p=0,019). También se encontró que fueron factores de riesgo para desarrollar eventos hemorrágicos postoperatorios el uso previo de AAP (OR=3,464; IC<sub>95%</sub>=1,418-8,465; p=0,006) y el uso previo de ACO (OR=4,808; IC<sub>95%</sub>=1,021-22,641; p=0,047).

Haber encontrado en nuestro análisis multivariante que los pacientes con una puntuación muy bajo (0 puntos) o bajo (1 punto) en la escala HAS-BLED de riesgo de sangrado presentaron un riesgo de sangrado 2,9 veces superior de presentar una caída postoperatoria de Hb  $\geq 4$  g/dl que los pacientes que estaban en un riesgo basal moderado (2 puntos) o alto (3 a 9 puntos), independientemente de la aplicación de ATXia (no existieron DES en la distribución de esta escala entre el grupo no expuesto y el expuesto-Tabla VI.1.7-), supuso una paradoja frente al objetivo fijado para esta escala. Se tendería a pensar que los pacientes con una caída de Hb  $\geq 4$  g/dl presentar una puntuación HAS-BLED  $\geq 2$  puntos en el preoperatorio fue para ellos un factor protector para presentar una caída de Hb  $\geq 4$  g/dl postoperatoria. Por ello, consideramos oportuno profundizar en este análisis.

Este hallazgo podría deberse a distintas causas:

- 1.- Pudiera ser que la escala no fuera válida para su aplicación en pacientes quirúrgicos de cirugía ortopédica mayor. Su diseño inicial se fijó para establecer el riesgo de anticoagulación o antiagregación en pacientes con FA, ETEV o tras angioplastia con *stent*<sup>206</sup>.

2.- Podría existir una tercera variable que interfiera en la relación causa-efecto entre el riesgo de sangrado y la evidencia posterior de sangrado (caída de Hb  $\geq$  4 g/dl), que artefacte el desenlace (sangrado)<sup>246</sup>.

Así, se comprobó que en el modelo multivariante no hubiera diferencias en la distribución de los riesgos de caída de Hb  $\geq$  4 g/dl en función de la exposición al ATXia y de la escala de HAS-BLED recodificada (**Tabla VI.2.11**). En éste último análisis se observó que el riesgo de caída de Hb  $\geq$  4 g/dl se modificó al estratificarlo según la aplicación de ATXia, ya que globalmente era superior en el grupo que basalmente tenía un menor riesgo de sangrado (HAS-BLED  $<$  2). Los pacientes que no recibieron ATXia teniendo un HAS-BLED  $\geq$  2 tuvieron un riesgo de caída de Hb  $\geq$  4 g/dl 3,3 veces superior ( $p < 0,011$ ; IC<sub>95%</sub>: 1,317-8,357). No se observaron DES en el riesgo de caída de Hb  $\geq$  4 g/dl ( $p = 0,114$ ) en los pacientes que recibieron ATXia teniendo un HAS-BLED  $\geq$  2, en los que la aplicación de ATXia aparentó anulación de la escala HAS-BLED en estos pacientes. A continuación, se revisó la contribución del uso de AAP o ACO en la escala HAS-BLED en este estudio, ya que se sospechó que era el principal ítem que contribuía a obtener una puntuación  $\geq$  2 (**Tabla VI.2.12**). Se confirmaron estas sospechas ya que todos los pacientes con HAS-BLED  $\geq$  2 recibían AAP o ACO preoperatoriamente y ningún paciente con un HAS-BLED  $<$  2 los recibía ( $p < 0,001$ ).

Los pacientes con AAP o ACO preoperatorio lo recibían como profilaxis de eventos tromboticos (IAM, ictus, etc.). Por protocolo, si recibían AAP como profilaxis primaria, se les suspendió en el perioperatorio. Si recibía AAP o ACO como profilaxis primaria, se les realizó la terapia puente perioperatoria según el protocolo: sustituir todos los AAP por 100 mg de AAS diarios desde 5 días antes de la intervención (AAS, clopidogrel, triflusal), y sustituir el acenocumarol por HBPM a dosis profilácticas desde 3 días antes de la ATR. Así, en el intraoperatorio de la ATR los pacientes sólo podían tener inhibida su hemostasia por AAS 100 mg si procedía, ya que ni los ACO ni el clopidogrel estaban haciendo su efecto. Por eso, los pacientes que precisaban una profilaxis secundaria más potente, con clopidogrel o acenocumarol, podrían tender a volver a su estado protrombótico en el intraoperatorio. Con lo que realmente, en el momento de implantar la ATR el valor otorgado a los pacientes escala HAS-BLED no fue 100% fiable, ya que la mayoría de los pacientes HAS-BLED  $\geq$  2 tendrían como mínimo 1 punto menos en la escala (su INR ya estaba normalizado, no estaban bajo el efecto del clopidogrel y podían tener sus cifras de presión arterial normalizadas).

Después, se revisó si la aplicación del ATXia modificaba el riesgo de caída de Hb  $\geq$  4 g/dl según la profilaxis secundaria que recibían preoperatoriamente los pacientes (**Tabla VI.2.13**). Aunque no se obtuvieron DES ( $p = 0,07$ ), se encontró una tendencia clínica a presentar menos

frecuentemente una caída de Hb  $\geq 4$  g/dl en los pacientes que recibían AAS o triflusal si no recibían ATXia respecto de los pacientes que recibían clopidogrel o acenocumarol y no recibían ATXia. Esta tendencia clínica parecía neutralizarse o mejorar si se aplicaba ATXia, ya que no se observaron DES ( $p=0,61$ ) en la caída de Hb  $\geq 4$  g/dl entre los pacientes que recibieron AAS o triflusal como profilaxis respecto a los que recibían clopidogrel o acenocumarol. Estos hechos deben de confirmarse también con un estudio multicéntrico prospectivo de mayor tamaño muestral. Finalmente se revisó la influencia del ATXia para la prevención de caídas de Hb  $\geq 4$  g/dl en los pacientes que recibían AAS o triflusal (**Tabla VI.2.14**). Se confirmaron las observaciones que se mencionaban anteriormente ( $p=0,001$ ) y que ya se habían os resultados obtenidos en el meta-análisis (**Tablas VI.2.2 y VI.2.3**) existiendo más riesgo de presentar una caída de Hb  $\geq 4$  g/dl en los pacientes a los que recibiendo AAS o triflusal no se les administró ATXia.

Por todo esto, consideramos que es preciso confirmar estos resultados paradójicos en la escala HAS-BLED y la hipótesis que proponemos con estudios más amplios y de mayor tamaño muestral. Es preciso remarcar que *todos los pacientes, independientemente de su HAS-BLED, se beneficiaron de la aplicación del ATXia para la prevención de una caída de Hb  $\geq 4$  g/dl.*

Clásicamente se estima que una ATR primaria supone una pérdida media de sangre de 1000  $\pm$  1500 ml de sangre, que se corresponde con una pérdida de hemoglobina de  $3,85 \pm 1,4$  g/dl, teniendo el 87% de los pacientes una pérdida  $< 5,25$  g/dl de hemoglobina. Por eso, se decidió obtener valores objetivos de hemorragia la caída de hemoglobina superior a 4 g/dl y el haber presentado un volumen en los drenajes superior a 1000 ml. Junto a estos se incluyó la hipotensión arterial clínica, ya que precisa tratamiento inmediato con fluidoterapia o incluso transfusión sanguínea. De hecho, actualmente se considera que aunque las cifras de Hb pueden ser indicadores de necesidad de terapia transfusional, la indicación principal de TCH es la tolerancia clínica a la anemia más que una cifra aislada de Hb. Aunque una caída de Hb  $\geq 4$  g/dl supone frecuentemente un cambio clínico suficientemente relevante como para requerir una transfusión.

Se han reconocido como factores predictores de TCH perioperatoria: la hemoglobina basal preoperatoria, la edad, el sexo femenino, el IMC alto, un aumento en la creatinina (insuficiencia renal), la presión arterial, la volemia, el tiempo quirúrgico, la pérdida quirúrgica de sangre, y una mayor fluidoterapia intraoperatoria<sup>65,247</sup>. Los pacientes con una hemoglobina basal  $< 10$  g/dl tienen una probabilidad de transfusión del 90%, que se reduce al 15-25% si la hemoglobina basal es  $>13,5$  g/dl<sup>65</sup>. En nuestro estudio no encontramos estos

resultados, pero quizás se deba a que no se implantó ninguna ATR en pacientes con una Hb preoperatoria <10 g/dl sin haber sido optimizada según el protocolo establecido en nuestro hospital (**Anexo E, Tabla E.13**).

Park *et al*<sup>248</sup> en 2013 también encontraron que son predictores de sangrado perioperatorio en la ATR el sexo masculino, un índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 3$  y la donación preoperatoria autóloga de sangre. También observaron que el riesgo de transfusión alogénica aumentaba con un índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 3$ , pero que disminuía en pacientes que realizaban una donación preoperatoria autóloga de sangre. En nuestro estudio no se encontraron resultados comparables al aplicar el ASA y el índice de Lee preoperatoriamente, y por no realizar donación preoperatoria de sangre ni usar el índice de Charlson.

El meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados realizado por Tan *et al*<sup>249</sup>, en 2013, para evaluar la efectividad y seguridad del ATXiv en la reducción del sangrado perioperatorio de la ATR y la necesidad de transfusión, fue elaborado con metodología de la Cochrane. En él se concluyó que el ATX iv era útil para la pérdida total de sangre (-570 ml), y la necesidad de transfusiones (-0,96 CH/paciente). No encontraron DES en la distribución de ETEV ni de otros eventos adversos. Pero se ha considerado en múltiples ocasiones que la vía intravenosa sigue teniendo una serie de contraindicaciones para su administración sistémica (antecedentes de trombosis, fallo renal agudo, hemorragia subaracnoidea o de epilepsia), que son potencialmente evitables si se administra el ATX tópicamente.

Alshryda *et al*<sup>250</sup> en su ensayo *TRANX-K* en Reino Unido, estudiaron el efecto del ATXia en el sangrado y la transfusión de CH en la ATR. Concluyeron que se produjo una reducción absoluta del riesgo de transfusión de CH del 15,4 %, al disminuir su incidencia del 16,7 al 1,3 %. Además observaron una reducción del sangrado (-168 ml), de la estancia hospitalaria (-1,2 días) y de los costes (333 £ por proceso), sin un aumento de los efectos adversos sistémicos. Decidieron aplicar el ATXia en vez de intravenoso por las ventajas que ofrece la administración tópica: fácil administración, máxima concentración del fármaco en el lugar del sangrado, y escasa o nula absorción sistémica del ATX que disminuye potencialmente la aparición de reacciones sistémicas adversas. Nosotros también decidimos estudiar los resultados de la aplicación tópica del ATX de nuestro protocolo, ya que se eligió esta vía de administración por las mismas ventajas expuestas por los autores del *TRANX-K*, pero también estudiamos otra serie de complicaciones sistémicas y regionales que se han ido exponiendo y que también se desarrollan más adelante. Este artículo citaba que 1/3 de los pacientes sometidos a una ATR precisaban la transfusión de al menos 1 CH, y estos resultados son similares a los encontrados en nuestro estudio en el grupo no expuesto al

ATXia (29%) y obtuvimos una reducción absoluta del riesgo de transfusión del 26% (el 3 % de pacientes precisó transfusión de CH en el grupo expuesto al ATXia). Así nuestros resultados volvieron a ser consistentes también con este estudio.

En el estudio de costo-efectividad en Italia en el 2014 de Vigna-Taglianti *et al*<sup>251</sup>, se analizó también la efectividad del ATX intravenoso en la disminución del sangrado y de la transfusión. Concluyeron que el uso de ATX iv en la ATR reducía el sangrado y la necesidad de transfusión, siendo una medida costo-efectiva para su sistema nacional de salud al ahorrar una media de 138 € por paciente (evitando transfusiones, el uso de recuperadores, la autodonación preoperatoria de sangre, etc.). Así, está justificado su uso tanto por los beneficios aportados al paciente como por los beneficios económicos revertidos al sistema sanitario.

Zhang *et al*<sup>252</sup> en 2014 intentaron determinar la dosis óptima de ATXia para la seguridad y efectividad en la reducción del sangrado y en la necesidad de transfusiones, mediante un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados. Observaron una reducción en el sangrado (media de 396 ml), en la necesidad de transfusión (del 27% sin ATXia al 5,8% con ATXia, RR=0,22), en el total drenado, y en la pérdida de Hb. Tampoco encontraron DES para la incidencia de TVP ni de TEP. Concluyeron que el ATXia es seguro y eficaz en la ATR. Estos resultados vuelven a apoyar los nuestros, encontrando también reducciones en las mismas variables y sin encontrar tampoco un aumento de las complicaciones tromboticas venosas, pero en nuestro estudio tampoco se encuentra un aumento en las complicaciones tromboticas arteriales ni cardiovasculares globales. Además este estudio volvía a carecer de un análisis de las complicaciones tromboticas arteriales, de las cardiovasculares globales, ni de las regionales.

Gómez-Barrena *et al*<sup>253</sup>, en 2014, realizaron un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 doble ciego en la ATR, comparando 3 g de ATXia frente a 15 mg/kg de ATX intravenoso antes de la liberación del torniquete y redosificación a las 3 horas de la cirugía. Encontraron una tasa de transfusión del 0%, con unos resultados comparables entre ambas estrategias para la prevención del sangrado. Así, concluyeron que ambas estrategias eran igual de eficaces en la prevención del sangrado. Este estudio no analizó las complicaciones tromboticas ni regionales, que pudieran ser distintas según la vía de administración del ATX, y que podrían generar que una de las dos vías fuera más útil que otra globalmente, o que se decidiera la aplicación de una de las estrategias o ambas, consiguiendo un tratamiento lo más individualizado posible según los riesgos de cada paciente.

Hunt publicó en 2015 en la revista *Anaesthesia*<sup>254</sup>, una de las revistas referentes en la Anestesiología, que el ATX había demostrado reducir la mortalidad y la morbilidad en el sangrado quirúrgico y traumático, bajando en éste último la mortalidad un tercio. Además, remarcaba la utilidad en su aplicación intravenosa para la reducción del sangrado y de la necesidad de transfusión, y que también reduce el sangrado en su uso tópico. También señalaba que en los estudios clínicos sugerían que no se incrementa la eficacia usando dosis intravenosas superiores a 1 g en adultos. Acorde con las apreciaciones que realiza el autor sobre el estudio *CRASH-2*<sup>255</sup>, consideramos que aunque el ATX ha demostrado su utilidad para la disminución del sangrado y transfusiones con su uso rutinario en cirugías sangrantes, sin aumentar el riesgo de trombosis, aún no existía suficiente evidencia en el riesgo de trombosis postoperatoria, ETEV y tromboembolismos arteriales ni de otras complicaciones cardiovasculares ni regionales. Además, por la falta de estudios concluyentes en la administración tópica del medicamento en la trombosis y complicaciones regionales, consideramos que seguía siendo oportuno realizar nuestro estudio.

La revisión de las vías de aplicación del ATX en la ATR realizada por Kim *et al*<sup>256</sup>, concluye que tanto la administración tópica como la intravenosa son útiles en la reducción del sangrado y de la tasa de transfusiones sin aparentemente aumentar la incidencia de ETEV. Indican que en comparaciones indirectas entre ambas rutas de administración el ATXia es superior a la vía intravenosa, por lo que el ATXia puede ser una alternativa a la vía iv en los pacientes que tienen una contraindicación para su administración sistémica (antecedentes de trombosis, fallo renal agudo, hemorragia subaracnoidea o de epilepsia). En nuestro protocolo se escogió la vía tópica por presentar también estas ventajas potenciales, pero en esa revisión queda pendiente analizar también la existencia de complicaciones regionales potencialmente asociadas al uso del ATXia.

Los resultados del estudio prospectivo de 2015 de Digas *et al*<sup>257</sup>, que comparó a 30 pacientes por cada grupo de estudio (grupo expuesto a 2 g de ATXia Vs grupo expuesto a dosis única de 15 mg/kg intravenosos antes de la liberación del torniquete Vs grupo control), indicaron que ambas vías eran útiles para la reducción del sangrado y de la necesidad de transfusión de CH. Pero el ATXia resultó más efectivo que la dosis única intravenosa. Estos resultados ya eran arrojados por nuestro estudio preliminar usado para el cálculo del tamaño muestral de esta tesis. Acorde con el estudio de Digas *et al*, en el estudio prospectivo publicado en 2015 por Hamlin *et al*<sup>258</sup>, se indicó que los 373 pacientes que recibieron 3 g de ATXia tuvieron una tasa de transfusión menor y estadísticamente significativa que los 198 pacientes que recibieron 1 g intravenoso. Pero quizás los resultados de ambos estudios se

debieran a que se usaba una dosis única de ATX intravenoso, ya que hoy día si se decide aplicar una estrategia intravenosa se recomienda repetir la dosis posteriormente o añadir una perfusión<sup>254,255</sup>. Aún así, la vía intravenosa carece de las potenciales ventajas propias de la vía tópica que analizamos en nuestro estudio.

Muy recientemente, Keyhani *et al*<sup>259</sup> publicaron en 2016 un estudio aleatorizado comparando la administración de 3 g de ATXia frente a 500 mg intravenosos y frente a un grupo control. Analizaron el volumen sanguíneo perdido, la caída de Hb a las 24 horas de la ATR, y la tasa de transfusiones. Concluyeron que ambas estrategias de uso del ATX eran similares en su eficacia para la prevención del sangrado y de la transfusión respecto del grupo control. Dichos resultados son acordes con los encontrados por Nawabi<sup>155</sup> en su estudio prospectivo aleatorizado población estadounidense, en el que concluye que el ATXia no es inferior al ATX iv en la prevención del sangrado en la ATR primaria. Ninguno de los pacientes del estudio de Keyhani *et al* presentó un evento trombótico adverso, pero consideramos que su tamaño muestral era demasiado bajo como para obtener resultados concluyentes para este evento (40 pacientes por grupo estudiado), por lo que estas conclusiones nos parecen demasiado apresuradas con tan baja potencia estadística derivada de su tamaño muestral.

En julio de 2016 se publicó un meta-análisis realizado por Shin *et al*<sup>159</sup>. En él se comparó la efectividad y seguridad del ATXia Vs el ATXiv en ATR primaria, analizando la necesidad de transfusión alogénica de CH, la pérdida postoperatoria de sangre, los cambios en la concentración de Hb y las complicaciones postoperatorias (incluida la ETEV). Encontraron que no hubo diferencias en las variables relacionadas con el sangrado, siendo ambas estrategias útiles en la prevención del mismo, ahorrando la misma cantidad de consumo de CH, y teniendo ambas estrategias una proporción similar de complicaciones de ETEV. Indicaron que la estrategia iv más efectiva y segura es administrar una carga de 10 mg/kg de ATX 20 minutos antes de inflar el torniquete y redosificar a otros 10 mg/kg 15 minutos antes de la liberación del torniquete. La estrategia tópica recomendada fue usar 2 g de ATXia diluidos en 100 ml de suero fisiológico después del cierre de la herida, como alternativa al ATX iv para los pacientes con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas.

## VII.2.2 EVENTOS TROMBÓTICOS

La incidencia de trombosis global (venosa y arterial) del 2% a los tres años de la ATR que encontramos en nuestro estudio, sin DES entre el grupo expuesto y el no expuesto al ATXia, indica que la administración profiláctica de ATXia para reducir el sangrado no parece aumentar

el riesgo de trombosis en estos pacientes. Estos resultados son similares a los encontrados en otros estudios como se expone a continuación.

En el ensayo clínico doble ciego *TRANX-K* publicado por Alshryda *et al*<sup>250</sup> en 2013, estudiando el efecto del ATXia en el sangrado y la transfusión de CH en la ATR en 78 pacientes expuestos a placebo (suero fisiológico) y 79 pacientes expuestos a 1 g de ATXia, se concluyó que el ATXia reducía el riesgo de transfusión de CH y del sangrado sin aumentar el riesgo de ETEV (incidencia del 1,2% a los 3 meses), ni de IAM (incidencia del 0%), ni de otros eventos adversos (incidencia de complicaciones regionales del 2,5% a los 3 meses sin DES). Su bajo tamaño muestral y su corto periodo de seguimiento (hasta el tercer mes postoperatorio), genera que se siga precisando un mayor tamaño muestral, tal y como indican los mismos autores. Así nuestro estudio aporta una mayor cantidad de casos analizados y seguidos durante más tiempo (hasta el tercer año), aunque no se trata de un ensayo clínico.

En el meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados de Zhang *et al*<sup>252</sup> de 2014, cuyo objetivo era determinar la dosis óptima de ATXia para la reducción del sangrado, la necesidad de transfusiones y establecer su seguridad, se observó una reducción del sangrado y de la transfusión de CH. No encontraron tampoco un aumento de las complicaciones trombóticas venosas, pero no se analizaban otras complicaciones trombóticas arteriales ni otras cardiovasculares globales.

También en el año 2014 Pedersen *et al*<sup>260</sup> publicaron un estudio retrospectivo de más de 83000 casos de pacientes sometidos a ATR y ATC, revisando el riesgo combinado de ETEV (TEP en este caso), infarto miocárdico, ACV, sangrado mayor y muerte. Encontraron un 1,3% de incidencia de TEP anual y constante en la casuística revisada durante los 15 años revisados en su estudio, siendo en nuestro estudio del 0,5% sin DES entre grupos hasta el 1<sup>er</sup> año y perteneciendo esta a un único caso sucedido durante la segunda semana tras la ATR. Encontraron que su mortalidad a los 90 días disminuyó del 1% en 1997 al 0,6% en 2011. En nuestro estudio la mortalidad al año fue del 0%, aunque quizás carezcamos de potencia estadística (n=200) para haber encontrado algún caso de este evento de infrecuente incidencia relacionada con la ATR. Su riesgo combinado de trombosis arterial (IAM + ACV) se mantuvo constante durante los años revisados en el estudio, y fue del 0,5%. Nuestro riesgo combinado de trombosis arterial del 1,5%, quizás pueda considerarse alto, aunque series recientes indican riesgos similares en los pacientes intervenidos de ATR (1,3%<sup>219</sup>).

Alshryda *et al*<sup>261</sup> en su meta-análisis de 2014 sobre el ATX tópico frente a intravenoso en ATR y ATC concluyeron que, aunque ambas vías de administración son efectivas para

reducir el sangrado y la transfusión y que no parecen aumentar estadísticamente la incidencia de ETEV, la vía tópica parece ser mejor a la intravenosa según comparaciones indirectas. También indicaron que se requerían más investigaciones sobre la dosis óptima para la vía tópica. No revisaron la incidencia de trombosis arteriales ni de otras complicaciones regionales.

En 2015, Shemshaki H *et al*<sup>157</sup> publicaron otro meta-análisis revisando la efectividad del ATXia frente al ATX intravenoso en la prevención del sangrado y la transfusión y su seguridad respecto a las complicaciones tromboembólicas. Indicaron que ambas vías eran igual de útiles en la prevención del sangrado y en la reducción de transfusiones de CH, también igual de seguras respecto a las complicaciones tromboembólicas sufridas. Aún así incidieron también en la necesidad de realizar más estudios centrados en la seguridad y eficacia de ambas vías. Wu Q *et al*<sup>239</sup> también publicaron un meta-análisis en 2015 con objetivos similares al de Shemshaki H *et al*, pero centrándose sólo en los estudios de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego. Volvieron a encontrar los mismos resultados, aunque indicaban que ninguna de las dos vías aumentaba el riesgo de ETEV ni de otras complicaciones.

### VII.2.3 EVENTOS CARDIOVASCULARES Y HEMORRÁGICOS GLOBALES

De nuestro análisis multivariante, sólo el haber recibido o no ATXia tuvo DES (**Tabla VI.2.16**). Ni el estado físico ASA III o IV, ni el índice de Lee  $\geq 2$ , ni el HAS-BLED  $\geq 2$ , ni la edad  $\geq 75$  años, ni el IMC  $\geq 25$ , ni el haber recibido AAP o ACO previamente supusieron un mayor riesgo agrupado de complicaciones cardiovasculares y hemorrágicas. Así, el ATXia fue el único factor que influyó en el desarrollo de éstas complicaciones agrupadas, y haberlo recibido fue un factor protector para desarrollar éstos eventos adversos. La ausencia de ATXia supuso un riesgo de sufrir un evento cardiovascular 11,2 veces superior que haberlo recibido. Durante los tres años de seguimiento postoperatorio de nuestro estudio no se observó ningún *éxitus*, por lo que éste no se introdujo en ninguno de los análisis.

En el estudio multivariante de Poeran *et al*<sup>241</sup> de 2014, sobre la seguridad y efectividad del uso de ATX intravenoso en ATR y ATC, se encontró una disminución de la necesidad de transfusiones sin un incremento de las complicaciones cardiovasculares (tromboembólicas, necesidad de ingreso en UCI, insuficiencia renal aguda postoperatoria, ni de los eventos combinados: tromboembólicos, trombosis arterial o venosa, ACV, infarto agudo de miocardio e insuficiencia renal aguda). Nuestros resultados son acordes a los que se encontró en su estudio, observando una disminución global de las complicaciones hemorrágicas (incluida la necesidad de transfusión), sin aumentarse la incidencia de

insuficiencia renal ni hepática aguda, la incidencia de trombosis venosas (ETEV) ni arteriales (ACV, cardiopatía isquémica aguda, ni trombosis agudas de otra localización). Pero nuestro estudio aporta el estudio de la revisión de la seguridad de la vía de administración tópica para las complicaciones cardiovasculares, y además estudia las complicaciones regionales potencialmente asociadas a la vía de administración.

En el estudio retrospectivo de la seguridad del uso de ATX en ATR y ATC en población con severas comorbilidades (ASA III y IV), incluido el alto riesgo trombótico basal, realizado por Whiting *et al*<sup>262</sup> en 2014, se observó que su administración sistémica no se asoció a un aumento de complicaciones cardiovasculares a los 30 días de la intervención. En su estudio se remarca que hasta esa fecha se solía excluir a los pacientes de alto riesgo trombótico en los estudios prospectivos disponibles, pero que como en el nuestro, se indica que debe completarse con más estudios prospectivos en esta población de riesgo. Así, este estudio refuerza nuestros resultados, pues en el suyo tampoco se observó un aumento de las complicaciones trombóticas (2,55 %) ni cardiovasculares globales, y sí que se disminuyeron las complicaciones hemorrágicas (17 % con ATX Vs 48% sin ATX). Además, en nuestro estudio se investigó la vía tópica, se amplió la duración del seguimiento (hasta el primer año postoperatorio), y se completó investigando las complicaciones regionales. Además nuestro estudio expone la distribución en incidencia global y en cada grupo de las clasificaciones de riesgo perioperatorio (ASA), trombótico arterial<sup>241</sup> y venoso (Caprini, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), y hemorrágico (HAS-BLED).

Del estudio de revisión del año pasado (2015) de Kim *et al*<sup>256</sup>, se concluyó que el ATX tópico o intravenoso (iv) es útil en la prevención del sangrado y en el ahorro de hemoderivados, sin aumentar aparentemente la incidencia de ETEV. Remarcaron que en comparaciones indirectas entre ambas vías, la tópica parece superior a la iv, y dejaban el ATXia como alternativa a la vía iv en los pacientes que tienen una contraindicación para la vía sistémica. Nosotros no hemos encontrado tampoco un aumento en las trombosis arteriales o venosas aplicando el ATXia, ni tampoco en resto de complicaciones cardiovasculares agrupados, incluidas las trombosis. Además aportamos un análisis de las complicaciones regionales potencialmente asociadas a esta vía.

#### VII.2.4 EVENTOS REGIONALES

La transfusión alogénica es uno de los más importantes factores de riesgo generales modificables de infección del sitio quirúrgico, también en la cirugía de ATR (2,5% con transfusión, 0,5% sin transfusión)<sup>247</sup>. Así, si se consigue disminuir la necesidad de transfusiones perioperatorias se consigue disminuir el consumo de estos recursos tan escasos y

preciados, junto a las complicaciones asociadas a la transfusión. Es por esto que el uso del ATXia puede tener un importante papel en la ATR, al disminuir la cantidad total de eventos asociados a la hemorragia (clínicas de anemia, hipovolemia e hipotensión) y ahorrar el uso de hemoderivados. Pero si el ATXia aumentara el número de infecciones perioperatorias o el número total de complicaciones regionales no se llegaría a cumplir el objetivo final de la intervención, ya que se ahorraría sangre en una primera etapa pero se necesitarían reintervenciones que aumentarían las complicaciones y supondrían un mayor fracaso del tratamiento definitivo aplicado.

Como ya se ha indicado, según el tiempo transcurrido desde la intervención, las revisiones protésicas se pueden clasificar en tempranas (<2 años), medias (3-10 años), o tardías (>10 años)<sup>245</sup>. Nuestro estudio se amplió hasta el tercer año postoperatorio para intentar abarcar las causas de revisión temprana (<2 años) y un año más para poder seguir más correctamente las mismas.

De los eventos recogidos en nuestro estudio (ATXia, cirugía articular previa, DM, Neoplasia ASA III o IV, transfusión de CH, FA postoperatoria, cardiopatía isquémica, y estancia > 5días) ninguno presentó DES en el análisis bivalente ni para la existencia de una infección regional (**Tabla VI.2.19**), ni para presentar cualquiera de los eventos regionales estudiados (**Tabla VI.2.20**). Así pues, no se realizó un estudio multivariante para los eventos regionales.

#### VII.2.4.1 Infecciones regionales

Se han descrito diversos factores de riesgo de infección periprotésica (**Tabla VII.2.3**)<sup>211,225</sup>. De estos factores de riesgo, pocos son modificables: transfusión alogénica, drenajes > 5 días, estancia hospitalaria > 5 días, ATR bilateral simultánea, drenajes > 24 horas y sondaje vesical > 24 h.

**Tabla VII.2.3. Factores de riesgo de infección periprotésica**<sup>211,225</sup>.

<p><b>Comorbilidad del paciente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Historia de cirugía articular (Artroscopia, u osteotomía).</li> <li>-Artritis reumatoide.</li> <li>-Psoriasis.</li> <li>-Diabetes.</li> <li>-Hemofilia.</li> <li>-Neoplasia.</li> <li>-Alcoholismo.</li> <li>-ASA≥III.</li> <li>-Postraumática.</li> <li>-Necrosis avascular.</li> <li>-Inmunosupresión.</li> <li>-Osteoporosis.</li> </ul>	<p><b>Factores postoperatorios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hematoma.</li> <li>-Transfusión alogénica.</li> <li>-Drenajes&gt;5días.</li> <li>-Fibrilación auricular.</li> <li>-Infarto de miocardio.</li> <li>-ITU.</li> <li>-Infección cutánea.</li> <li>-Estancia hospitalaria&gt;5 días.</li> </ul> <p><b>Otros factores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-ATR bilateral simultánea.</li> <li>-Drenajes&gt;24 horas.</li> <li>-Sondaje vesical&gt;24 h.</li> </ul>
--	--

En nuestro estudio se encontró una incidencia global de infecciones del sitio quirúrgico del 5% a los 3 años de la ATR sin DES entre grupos (6% sin ATXia Vs 4% con ATXia, **Tabla VI.1.74**). En el **apartado VII.1** ya se debatió sobre estos resultados. Pero cabe aumentar la discusión en este apartado.

Como se ha explicado anteriormente, conseguir un ahorro de sangre sin aumentar el riesgo de infección del sitio quirúrgico por otra vía diferente a la transfusión es un objetivo importante en el manejo de la ATR. Chimento *et al*<sup>166</sup> en 2013 evaluaron la eficacia del ATXia en la prevención del sangrado y de la necesidad de transfusiones, junto a su seguridad en el desarrollo de complicaciones perioperatorias (trombóticas e infecciosas) hasta el tercer mes postoperatorio. Obtuvieron unos resultados parecidos a los nuestros, ya que se observó una disminución del número de complicaciones hemorrágicas, de la necesidad de transfusión y de la estancia hospitalaria, sin aumentar el riesgo de las complicaciones trombóticas ni infecciosas, al compararlo con los pacientes que no lo recibieron. Además encontraron que el empleo del ATXia en su institución suponía un ahorro de unos 1500 dólares por cada paciente. Este estudio refuerza nuestros resultados. Pero en el nuestro se amplía el tiempo de seguimiento de las complicaciones sistémicas al primer año, y se analiza el resto de las complicaciones regionales al tercer año, incluidas las infecciosas, ya que si sólo se analizan las complicaciones infecciosas inmediatas se puede perder parte de la perspectiva global y de la incidencia de las complicaciones a medio plazo.

En este año, 2016, Lin *et al*<sup>158</sup> han publicado una revisión sobre la seguridad, eficacia y costo-efectividad del ATX en COT. En él se concluyó que tanto la pauta de ATXia como la intravenosa son efectivas e igual de seguras, pero enfatizó que existen pocos estudios en pacientes de alto riesgo de complicaciones cardiovasculares. Nuestro estudio además aporta el análisis de una población que en un 60% es considerada de alto riesgo de complicaciones (ASA-III y IV), por lo que puede ser útil para realizar esta aproximación.

#### **VII.2.4.2 Global de eventos regionales**

De las potenciales complicaciones regionales se decidió analizar sólo las infecciones del sitio quirúrgico, los aflojamientos asépticos y las fracturas periprotésicas, al ser estas las causas de cirugía de revisión más graves.

En el cómputo global de eventos regionales de nuestro estudio no se encontraron tampoco DES en la distribución de los factores de riesgo estudiados para su aparición (ATXia, cirugía articular previa, DM, neoplasia, ASA III o IV, transfusión de CH, FA postoperatoria,

cardiopatía isquémica postoperatoria y estancia hospitalaria). Así pues, se concluyó que el ATXia no influyó en la aparición de eventos regionales (infección del sitio quirúrgico, aflojamiento aséptico y fractura periprotésica).

Las infecciones del sitio quirúrgico ya han sido comentadas en el apartado anterior.

**Tabla VII.2.4. Factores de riesgo de fractura periprotésica y frecuencia según su localización en la ATR.**

<p><b>Fémur distal/Supracondíleas</b> (Incidencia del 0,3-2,5% hasta el 2º-4º año postoperatorio):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Mellas en la región femoral anterior.</li> <li>· Pérdida de la elasticidad del módulo elástico entre el implante metálico y la corteza femoral.</li> <li>· Rotación de los componentes constreñidos.</li> <li>· Osteolisis.</li> <li>· Retraso del remodelamiento óseo por compromiso vascular en el sitio quirúrgico.</li> <li>· Anquilosis de la articulación.</li> <li>· Revisión previa de la ATR.</li> <li>· Uso prolongado de esteroides.</li> <li>· Osteoporosis.</li> <li>· Artritis reumatoide.</li> <li>· Edad avanzada.</li> <li>· Género femenino.</li> <li>· Trastornos neurológicos.</li> </ul>	<p><b>Tibiales</b> (prevalencia del 0,4-1,7%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Traumatismo agudo (son la mayoría).</li> <li>· Fracturas de estrés.</li> <li>· Alineamiento preoperatorio neutro o valgo.</li> <li>· Pérdidas de componentes o inestabilidad.</li> <li>· Malalineamiento de los componentes o malposición, e</li> <li>· Inestabilidad articular.</li> </ul>	<p><b>Patelares</b> (0,2-21% con “<i>resurfacing</i>” patelar Vs 0,05% sin “<i>resurfacing</i>”):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Trauma directo.</li> <li>· fatiga.</li> <li>· Artritis reumatoide.</li> <li>· Corticoterapia prolongada.</li> <li>· Necrosis patelar.</li> <li>· Malalineamiento del miembro inferior o la prótesis.</li> <li>· Ciertos tipos de prótesis patelares y técnicas quirúrgicas.</li> <li>· Género masculino.</li> <li>· Mayor actividad.</li> <li>· Mayor peso.</li> <li>· Hiperextensión.</li> </ul>
---	---	--

Obtenido de: Yoo JD *et al*<sup>237</sup>.

Las fracturas periprotésicas en las ATR pueden suceder a nivel femoral distal, en la tibia proximal o en la patela<sup>263</sup>. Los factores de riesgo de fractura periprotésica y su frecuencia dependen de la localización de la fractura (**Tabla VII.2.4**)<sup>237</sup>. Sumando la frecuencia de las fracturas periprotésicas según su localización, se obtiene desde un mínimo de 0,9% si no se practica *resurfacing*, hasta un 25,2% si se practica el *resurfacing*.

Respecto a las fracturas periprotésicas encontramos un 1% global hasta el tercer año en nuestro estudio. La media global observada en el reciente estudio de Yoo *et al*<sup>237</sup> en la ATR es de alrededor de un 0,3-4,2% hasta el cuarto año, si se suman las supracondíleas, las tibiales y las patelares. Por eso, concluimos que nuestras observaciones en fracturas periprotésicas son acordes con los resultados de los pocos estudios disponibles hasta la fecha al emplearse ATXia, y que no observamos que la vía tópica aumente el riesgo de estas complicaciones.

Lee *et al*<sup>226</sup> en 2013 publicaron una revisión sobre las ATR realizadas en su centro con el modelo *NexGen Legacy Posterior-Stabilized Flex* implantadas entre 2003 y 2010 en 488 pacientes. Observaron hasta el quinto año postoperatorio un 5,1% de complicaciones regionales: 1,2% de aflojamientos asépticos (6 casos), 2,6% de infecciones profundas protésicas clasificadas por ellos como “tardías” -del 11º al 76º mes postoperatorio- (13 casos,

sin tampoco especificar las infecciones tempranas), y 1,2% de fracturas periprotésicas incluyendo las 3 fracturas patelares (6 casos). No constataron ni las infecciones superficiales (de piel y tejidos blandos-IPTB-), ni las profundas que sucedieron antes de su decimoprimer mes postoperatorio. Nuestro estudio encontró un 8,5% de complicaciones regionales, pero en él sí que se incluyeron todas las infecciones hasta el tercer año postoperatorio, y contribuyendo en un 4,5% las IPTB. Por ello creemos que nuestros resultados en eventos regionales globales son al menos equiparables a los encontrados por Lee *et al*<sup>226</sup> y que además aportan el estudio del efecto del ATXia en estos resultados en la ATR.

En el ensayo clínico doble ciego *TRANX-K* publicado por Alshryda *et al*<sup>250</sup>, también en 2013, realizado en 158 pacientes, se encontró un 2,5% de eventos regionales a los 3 meses. Se observaron: 0 aflojamientos asépticos, 2 infecciones superficiales (1,2%, 1 caso en cada grupo del estudio), 1 infección profunda (0,6% en el grupo no expuesto al ATXia), y 1 fractura periprotésica (0,6% en el grupo no expuesto al ATXia). Es posible pensar que su incidencia hasta el tercer mes sea inferior a la encontrada hasta el tercer año como se observa en el resto de estudios sobre estos eventos, y en el nuestro.

En el reciente estudio de este año 2016, Singh *et al*<sup>245</sup> analizaron las causas de revisión en la ATR hasta más allá del décimo año postoperatorio en Canadá, sin especificar si esos pacientes habían recibido o no ATXia, ni la vía de administración si se aplicó. Encontraron que anualmente la proporción de cirugía de revisión tras la ATR había caído de un 9,7% en 2005, hasta un 6% en 2013. Al analizarlas hasta el 2º año tras la ATR (revisión precoz), la proporción bajó del 3% en 2005 al 1,3% en 2013, siendo sus 4 principales causas de revisión del total de los 166 casos de revisiones anuales: infección (39%), inestabilidad (22%), rigidez (12%), y disfunción patelar (7%). Así observaron una frecuencia de infección periprotésica del 0,5% al segundo año, similar a la nuestra del 1% al tercer año. Aludieron que en Australia también tuvieron unos datos similares en la ATR, del 2% hasta el 2º año. En las complicaciones a medio y largo plazo observaron que en el aflojamiento aséptico se había aumentado del 7% al 41% (2,46% de los pacientes a medio-largo plazo tras la ATR) en 2013. No consta la frecuencia de las fracturas periprotésicas tras la ATR. Por eso nuestro estudio es poco comparable con el suyo para esta complicación, pero sí que lo son para la infección periprotésica y el aflojamiento aséptico. Aunque para el aflojamiento aséptico en nuestro estudio no había pasado el tiempo observado por ellos, nuestros resultados al tercer año (2%) son inferiores a los suyos al décimo (2,46%), cabiendo la posibilidad de que se asemejen al décimo año tras la ATR.

En este año, 2016, Lin *et al*<sup>158</sup> han publicado una revisión sobre la seguridad, eficacia y costo-efectividad del ATX en COT. En él se concluyó que tanto el ATXia como intravenoso son efectivas e igual de seguras, pero enfatizó que existen pocos estudios en pacientes de alto riesgo de complicaciones cardiovasculares. Nuestro estudio además aporta el análisis de una población que en un 60% es considerada de alto riesgo de complicaciones (ASA-III y IV), por lo que puede ser útil para realizar esta aproximación.

Hasta el reciente mes de octubre de 2016, se publicaron 4 revisiones sistemáticas y meta-análisis comparando el ATXia frente al ATXiv<sup>157,261,264,265</sup>. También en éstas se indica que en los ensayos clínicos disponibles no se incluyeron pacientes de alto riesgo cardiovascular, trombótico o renal. Es por ello que nuestro estudio sigue aportando datos sobre esta población de riesgo y que como ya se ha expuesto está representada en nuestro estudio, y siendo su distribución comparable entre el grupo no expuesto al ATXia y el expuesto.

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos decir que el ATXia no parece influir en el desarrollo de ninguna de las complicaciones regionales estudiadas, aunque es pertinente confirmar estos resultados con estudios más amplios de población y de duración (hasta el décimo año postoperatorio podría ser óptimo).

### VII.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio posee algunas limitaciones que se enuncian a continuación.

El cálculo del tamaño muestral fue estimado para encontrar DES en la hipótesis principal (acción el sangrado perioperatorio), tras realizar un estudio preliminar. Después se amplió para intentar obtener una potencia estadística suficiente para encontrar resultados fiables en el estudio de las hipótesis secundarias. Así, puede ser que no se haya obtenido una suficiente potencia estadística para variables de resultados poco frecuentes en el postoperatorio, como la isquemia cardíaca.

Al realizar un estudio observacional retrospectivo de análisis prospectivo de tipo cohorte con control de cohorte histórica, pueden existir sesgos asociados a este tipo de diseño, como la evolución de la técnica y de la experiencia en el manejo perioperatorio por parte del equipo asistencial (quirúrgico, anestésico, etc.). Esta posibilidad existe, aunque se intentó minimizar al reducir el estudio a la población intervenida por el mismo equipo quirúrgico durante los años que se compararon (sin variabilidad en los cirujanos que realizaron las ATR ni en el equipo de anesthesiólogos que manejó a esos pacientes), al emplearse el mismo modelo de prótesis

articular (Gender LPS-Flex<sup>®</sup>), y al no haberse modificado durante esas fechas los protocolos asistenciales para el paciente sometido a una ATR salvo en los puntos asociados al uso del ATXia que pudieran afectarse por una disminución del sangrado (mayor restricción en el uso de recuperadores celulares articulares o en la solicitud de pruebas cruzadas y reserva de hemoderivados).

Por ser un estudio retrospectivo, algunos datos no pueden recogerse. Aunque en este estudio se han podido recopilar todos los datos existentes en la historia clínica, salvo la existencia objetiva de obesidad (IMC>30), al no estar recogida en varios pacientes la estatura de los mismos. Por ese motivo se decidió sustituir en la recogida de datos la existencia de obesidad por la de IMC>25 que supone una existencia como mínimo de sobrepeso. Esta característica se recogió de los apuntes directos que se realizaban en la historia, si se objetivaba un apunte literal de “sobrepeso” u “obesidad”, ya fuera en la historia clínica quirúrgica o en el registro o consulta anestésica. Así, cabe esperar que los datos derivados de un IMC>25 sean mayores de los reflejados, pudiendo si acaso ser un estudio realizado en una población de mayor riesgo anestésico y quirúrgico del que se ha indicado.

Respecto al día de aparición de la complicación regional, sólo se consideró el día en el que fue diagnosticada en urgencias o en su revisión en consulta. Por lo que cabe pensar que alguno de los casos sucedió algún día antes del que consultó o se diagnosticó.



## ***VIII. Conclusiones***



## VIII. CONCLUSIONES

1.- La cohorte analizada en este estudio es representativa de la población que se interviene de artroplastia total primaria de rodilla (ATR) en nuestro medio.

2.- En los pacientes intervenidos de ATR primaria, administrar tres gramos de ácido tranexámico intraarticular (ATXia) al final de la cirugía siguiendo el protocolo asistencial aplicado, demostró ser eficaz para: reducir la hemorragia postoperatoria (caída de hemoglobina igual o superior a 4 g/dl y volumen drenado igual o superior a 1000 ml), el porcentaje de pacientes transfundidos y el número de concentrados de hematíes homólogos transfundidos por paciente.

3.- En la ATR primaria, se comportaron como factores predictivos de riesgo de hemorragia con caída de hemoglobina  $\geq 4$  g/dl: tener una puntuación HAS-BLED  $\geq 2$  en los pacientes tratados diariamente con 100-300 mg de ácido acetilsalicílico o 600 mg de triflusal como profilaxis secundaria (ambos pasados a 100 mg de ácido acetilsalicílico en su terapia puente perioperatoria), o tener un drenaje postoperatorio  $\geq 1000$  ml.

4- Administrar 3 g ATXia con el protocolo asistencial aplicado en la ATR primaria ha demostrado ser seguro en pacientes de riesgo trombótico arterial (sin incluir los de alto riesgo trombótico), al no haberse asociado ni con un aumento de las complicaciones trombóticas hasta el primer año de la intervención (arteriales o venosas), ni con un aumento de las complicaciones regionales hasta el tercer año de la cirugía (infecciosas, aflojamiento aséptico, o fracturas periprotésicas).

5.- El ATXia a dosis de 3 g con el protocolo asistencial aplicado en la ATR primaria no parece influir en el desarrollo de complicaciones vasculares trombóticas arteriales ni venosas durante el seguimiento al año de la ATR en los pacientes con un riesgo de enfermedad tromboembólica venosa alto (puntuación  $\geq 3$  en la escala de Caprini).

6.- Los pacientes tratados previamente con medicaciones que alteran la hemostasia (antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales), por padecer un riesgo trombótico arterial moderado o riesgo trombótico venoso alto, no parecen tener un riesgo aumentado de complicaciones trombóticas ni arteriales ni venosas al año de la ATR primara, tras haber recibido 3g de ATXia con el protocolo asistencial aplicado.

7- El total de las complicaciones cardiovasculares postoperatorias tras la ATR primaria parecen disminuir con la aplicación de 3 g de ATXia con el protocolo asistencial empleado.

8.- Se necesitaría como mínimo un estudio prospectivo multicéntrico con un mayor tamaño muestral para confirmar la seguridad del uso de 3g de ATXia en pacientes con riesgo trombótico arterial moderado.

## ***IX. Anexos***



## IX. ANEXOS

## ANEXO A. FICHA DE RECOGIDA DE DATOS EN FORMATO PAPEL

NOMBRE (ETIQUETA)	DIMENSIÓN Y VALORES
NumPac	
Edad	
Sexo	1=Mujer, 2=Hombre
IMC>25	0=No, 1=Sí
ASA	1=ASA-I, 2=ASA-II, 3=ASA-III, 4=ASA-IV
LeeModificado	0-6
Puntuación HAS-BLED (HAS_BLED)	0-9 puntos
Riesgo de Sangrado HAS-BLED (RiesgoSangrado)	0=No procede o muy bajo, 1=Bajo, 2=Intermedio, 3=Alto
Riesgo de Trombosis Arterial si Interrupción AAP (RiesgTrombArtPre_AAP)	0=No procede, 1=Bajo, 2=Moderado, 3=Alto
CHADS <sub>2</sub> Preoperatorio (CHADS <sub>2</sub> )	0-6 puntos (0=0 puntos ó No procede)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Preoperatorio (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc)	0-9 puntos (0=0 puntos ó No procede)
Riesgo de Trombosis si FA con ACO previa (RiesgTrombFA_ACOpre)	0=No procede, 1=Bajo, 2=Moderado, 3=Alto
Riesgo de ETEV con ACO previa (RiesgETEV_ACOpre)	0=No procede, 1=Bajo, 2=Moderado, 3=Alto
Puntos Caprini ETEV sin IQ (PuntosCapriniSinIQ)	Puntos
Riesgo Caprini ETEV sin IQ (RiesgoCapriniSinIQ)	1=Bajo, 2=Moderado, 3=Alto, 4=Muy Alto
National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)	0-3 puntos
Tabaquismo (Tabaco)	0=No, 1=Exfumador, 2=Fumador
HTA previa (HTApre)	0=No, 1=Sí
Diabetes Mellitus Preoperatoria (DMPre)	0=No, 1=DM tipo I, 2=DM-tipo II, 3=DM tipo II con insulino terapia
Estadio de Insuficiencia Renal Preoperatoria (IRCpre_Est)	1=Estadio I, 2= Estadio II, 3= Estadio III, 4= Estadio IV, 5=Estadio V
Insuficiencia Renal Preoperatoria como Cr>2 mg/dl (IRCpre_Cr)	0=No, 1=Sí
Insuficiencia Cardíaca Preoperatoria (ICardPre)	0=No, 1=Sí
Antiagregantes Preoperatorios (AntiagPre)	0=No, 1=AAS, 2=Clopidogrel, 3=Triflusal, 4=AAS+Clopidogrel, 5=Triflu+Clopi, 6=otro
Anticoagulantes Preoperatorios (ACOPre)	0=No, 1= Acenocumarol, 2=Dabigatrán, 3=Rivaroxabán
Antiagregantes o/y Anticoagulantes Preoperatorios (ACO_AAP_Pre)	0=No, 1= AAP, 2=ACO, 3=AAP+ACO
Insuficiencia Hepática Preoperatoria (IHepPre)	0=No, 1=Sí
Hb Preoperatoria (HbPre)	g/dl
Protocolo de Optimización Anemia Perioperatoria (ProtocoloAnemia)	0=No, 1=Sí
Otros Riesgos Hemorrágicos Preoperatorios (OtrosRiesgHemorrPre)	0=No, 1=Sí
ACVA isquémico Previo (ACVAPre)	0=No, 1=Sí
Cardiopatía Isquémica Previo (ClsqPre)	0=No, 1=Sí
Otras Trombosis Arteriales Previas (OtrasTrombArtPre)	0=No, 1=Sí
Cirugía Hipercoagulabilidad 1 año previo (IQhipercoag1aPre)	0=No, 1=Sí
Tipo de Cirugía hipercoagulante realizada 1 año previo (TipoCirugia1aPre)	(Descripción)
ETEV Preoperatoria ETEVPre)	0=No, 1=Sí
Tipo ETEV Preoperatoria (TipoETEVPre)	0=Ninguno, 1=TVP, 2=TEP
Neoplasia Preoperatoria (NeoplasiaPre)	0=No, 1=Sí
Tipo de Neoplasia Preoperatoria (TipoNeoPre)	(Descripción)
FA/Flutter Preoperatoria (FA_FlutterPre)	0=No, 1=Flutter, 2=FA
Otra Hipercoagulabilidad Preoperatoria (OtraHipercoagPre)	0=No, 1=Sí
DM Nueva Postoperatoria (DMPost)	0=No, 1=DM tipo I, 2=DM tipo II, 3=DM tipo II ID
Insuficiencia Hepática Postoperatoria (IHepPost)	0=No, 1=Sí
Insuficiencia Renal Aguda Postoperatoria (IRenalAgPost)	0=No, 1=Sí
Antiagregantes Postoperatorios (AntiagPost)	0=Ninguno, 1=AAS, 2=Clopidogrel, 3=Triflusal, 4=AAS+Clopi, 5=Triflu+Clopi, 6=otro
Anticoagulación Postoperatoria (AnticoagPost)	1=Bemiparina. 2=Enoxaparina. 3=Dabigatrán, 4=Rivaroxabán, 5=Acenocumarol, 6=Fondaparinux
Otros Riesgos Hemorrágicos Postoperatorios (OtrosRiesgHemorrPost)	0=No, 1=Sí

NOMBRE (ETIQUETA)	DIMENSIÓN Y VALORES
Cirugía Hipercoagulabilidad hasta 1 año tras la intervención (IQhipercoag1aPost)	0=No, 1=Sí
Tipo de Cirugía realizada 1 año posterior (TipoCirugía1aPost)	(Descripción)
Neoplasia Postoperatoria (NeoplasiaPost)	0=No, 1=Sí
FA o Flutter nuevo Postoperatorio (FA_FlutterPost)	0=No, 1=Flutter, 2=FA
Insuficiencia Cardíaca Postoperatoria (ICardPost)	0=No, 1=Sí
Otra Hipercoagulabilidad Postoperatoria (OtraHipercoagPost)	0=No, 1=Sí
Duración Profilaxis ETEV>4 semanas (ProfilaxisETEV_4sem)	0=No, 1=Sí, 2=Crónica
Profilaxis antibiótica (ProfilaxisAtb)	1=Cefazolina, 2=Teicoplanina
Técnica anestésica (Anestesia)	1=BSA, 2=AG
Analgesia Postoperatoria (Analgesia)	0=Sin Bloqueo, 1=Bloqueo Femoral, 2=Bloqueo Femoral+Ciático
Tiempo de Isquemia (t_Isquemia)	minutos
Días de Ingreso (DíasIngreso)	días
Ácido Tranexámico (ATX)	0=No, 1=Sí
Hb Postoperatoria (HbPost)	g/dl
Hb Perdida (DifHb)	g/dl
Caída Hb>2 g/dl (Caída_Hb_2g_dl)	0=No, 1=Sí
Caída Hb>3 g/dl (Caída_Hb_3g_dl)	0=No, 1=Sí
Caída Hb>4 g/dl (Caída_Hb_4g_dl)	0=No, 1=Sí
Uso de recuperador (Recuperador)	0=No, 1=Sí
HTA postoperatoria (HTAPost)	0=No, 1=Sí
Hipotensión arterial postoperatoria clínica (hipoTApostClínica)	0=No, 1=Sí
Tratamiento hipotensión arterial Postoperatoria (TTOhipoTApost)	0=No procede, 1=Cristaloide, 2=Voluven, 3=Transfusión, 4=Vol+ Transfusión
Total Drenado (TotalDrenado_ml)	ml
Transfusión de Hematíes (TransfHematíes)	0=No, 1=Sí
Tipo de Transfusión (TipoTransfusión)	0=No, 1=Autotransfusión, 2=Recuperador, 3=CH, 4=Recuperador+CH
Número de CH Transfundidos (CHtransf)	CH
Volumen transfundido del recuperador (Recup_transf_ml)	ml
ETEV Sintomática Postoperatoria (ETEVpost)	0=No, 1=Sí
Tipo ETEV Sintomática Postoperatoria (TipoETEVpost)	0=Ninguno, 1=TVP, 2=TEP
Día Postoperatorio de ETEV (DíaPostETEV)	día
ACVA isquémico Postoperatorio (ACVAPost)	0=No, 1=Sí
Día Postoperatorio de ACVA (DíaPostACVA)	día
Cardiopatía Isquémica Postoperatoria (CIsqPost)	0=No, 1=Sí
Día Postoperatorio de Cardiopatía Isquémica (DiaPostCIsq)	día
Otras Trombosis Arteriales Postoperatorias (OtrasTrombArtPost)	0=No, 1=Sí
Día Postoperatorio de Otra Trombosis Arterial (DíaPostOtrasTrombArt)	día
Infección Articular Postoperatoria (InfecArticPost)	0=No, 1=Sí
Día Postoperatorio de Infección Articular (DiaPostInfecArtic)	día
Infección de Piel y Tejidos Blandos (IPTB)	0=No, 1=Sí
Día postoperatorio de IPTB (DiaPostIPTB)	día
Aflojamiento aséptico (Aflojamiento)	0=No, 1=Sí
Día Postoperatorio de Aflojamiento Aséptico (DiaAflojamiento)	día
Fractura periprotésica (FracturaPeriprot)	0=No, 1=Sí
Día postoperatorio de fractura periprotésica (DiaFracturaPeriprot)	día

**ANEXO B. PERMISO DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET**

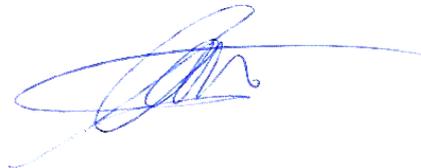


D. José Manuel LARROSA POVES, Presidente de la Comisión de Investigación e Innovación del Sector Zaragoza 2.

**INFORMA**

Que la Comisión de Investigación de este Sector, una vez evaluado el proyecto de investigación "**Uso del ácido tranexámico intraarticular en la artroplastia total de rodilla: prevención del sangrado, complicaciones trombóticas e infecciones asociadas**" presentado por **D. Armando Sánchez Andrés**, reúne las suficientes garantías en lo referente a calidad como trabajo de investigación clínica, así como aspectos de aplicabilidad clínica en el ámbito sanitario.

En Zaragoza, a 14 de abril de dos mil quince.



## ANEXO C. PROTOCOLO QUIRÚRGICO

Los pacientes intervenidos por la Unidad de Rodilla de nuestro Hospital fueron intervenidos durante años, incluidos los años 2009 y 2012, bajo el siguiente protocolo:

	<b>Apellidos:</b> XXXXX YYYYY <b>Nombre:</b> ZZZZZZ <b>Fecha Nac:</b> dd/mm/aaaa <b>CIA:</b> AR000000000A <b>T. Sanitaria:</b> 50/000000/00 <b>Servicio:</b> 4155 - COT (UNIDAD DE RODILLA) <b>Quirófano:</b> QMF06 <b>Cama:</b> T000-0	<b>NHC:</b> 000000 <b>Episodio:</b> 0000000000
	<b>HOSPITAL UNIVERSITARIO "MIGUEL SERVET"</b> Avda. Isabel La Católica, 1. 50009 Zaragoza Tfno. 976 76 55 00	

### PROTOCOLO QUIRÚRGICO

**Edad:** AA años.

**Diagnóstico:** GONARTROSIS XXXX.

**Procedimiento:** PROTESIS TOTAL DE RODILLA.

**Cirujano principal:** BBB CCC, DDD.

**Anestesista principal:** EEE FFF, GGG.

**Cirujanos ayudantes:** HHH III, JJJ. KKK LLL, MMM.

**Tipo de Anestesia:** NNN NNN.

**Duración de la intervención:** 00 minutos.

**Posición:**

Decúbito supino – Mesa ortopédica normal – Manguito de isquemia con control de presión por bomba neumática eléctrica.

**Vía de acceso:**

Incisión longitudinal central con rodilla en flexión.

**Técnica:**

Artrotomía mid-vastus.

Excisión de meniscos y LCA.

Liberación del ligamento colateral medial hasta equilibrio ML.

Osteotomía tibial con 7º de pente con guía i.m. estándar

Osteotomía femoral con guía "4 en 1" i.m. con 6 grados de valgo femoral y 3 de rotación externa para un tamaño femoral XX.

GAP en flexión = GAP en extensión = YY.

Acabado tibial tamaño UU con quilla y vástago ZZ.

Acabado femoral GENDER LPS FLEX.

Equilibrado final con implantes de prueba y superficie articular de YY.

Lavado intensivo con suero.

Cementación de componentes definitivos.

Sobre la rótula se realiza limpieza de osteofitos y denervación.

Se consigue un "tracking" rotuliano correcto.

**Drenajes:** 3 REDONES Nº 10 + 6 AMP. DE AMCHAFIBRIN INTRA ARTICULAR

**Técnica de cierre:**

Cierre por planos. Vendaje compresivo.

**Fotografía/Video:** NO. **A. Patológica:** NO. **Bacteriología:** NO.

Zaragoza, 00/00/2012

Fdo. Dr/a. BBB CCC DDD  
Colegiado nº 50/00000-0

## ANEXO D. PROTOCOLO ANESTÉSICO

Todos los pacientes intervenidos de ATR durante los años en los que se revisaron los casos estudiados recibieron el siguiente protocolo.

### 1.-PREOPERATORIO

Realización de la consulta preanestésica tras haberse realizado la indicación quirúrgica, con valoración de la comorbilidad, tratamientos y antecedentes quirúrgicos y anestésicos, exploración básica cardiopulmonar y de la vía aérea, de la clase funcional y de los estudios complementarios básicos para la ATR (hemograma, coagulación, bioquímica básica, ECG y radiografías torácica postero-anterior y lateral). Ampliación de las pruebas complementarias según comorbilidad, con interconsultas según comorbilidades.

Clasificación de los pacientes según el estado físico preanestésico de la ASA. Los pacientes ASA-IV no son candidatos a una ATR, salvo que se la clase funcional sea la que genere este estatus y se prevea que la intervención pueda mejorar tras la misma el estado físico preanestésico<sup>164</sup>.

Aplicación del protocolo de ahorro de sangre a los pacientes con anemia preoperatoria (**Anexo E, Tabla E.13**).

Realización de la terapia puente antiagregante en los pacientes tratados con antiagregantes que precisen el mantenimiento de la terapia perioperatoria según las recomendaciones vigentes de la SEDAR<sup>50</sup>, suspendiéndose y sustituyéndose cualquier antiagregante preoperatorio por AAS 100 mg cada 24 horas desde 5 días antes de la ATR.

Realización de la terapia puente anticoagulante en los pacientes tratados con anticoagulación oral que precisen el mantenimiento de la terapia perioperatoria según las recomendaciones vigentes de la SEDAR<sup>266</sup>, suspendiéndose y sustituyéndose el acenocumarol preoperatorio por HBPM subcutánea a dosis profilácticas cada 24 horas desde 3 días antes de la ATR y realizando control del INR al ingreso la tarde antes de la intervención.

El resto de los fármacos y tratamientos utilizados por el paciente fueron manejados en el perioperatorio según las recomendaciones vigentes en el momento por las guías de la SEDAR y la ESA (*European Society of Anaesthesiology*).

Se informó a los pacientes de las técnicas anestésicas y analgésicas disponibles, obteniéndose el consentimiento informado para la realización de las mismas por el anestesiólogo que realizó la consulta.

## 2.-INTRAOPERATORIO

A todos los pacientes se les canalizó mínimo un acceso venoso, con un calibre mínimo de 18 G. La fluidoterapia se realizó mediante cristaloides isotónicos balanceados (Plasmalyte<sup>®</sup> o Isofundin<sup>®</sup>), y si se preveía mayor probabilidad de sangrado se administraba un coloide tipo almidón (Voluven<sup>®</sup>).

La profilaxis antibiótica estándar se realizó con 2 g de Cefazolina intravenosa 30 minutos antes de la intervención y siempre antes del inicio del torniquete neumático. Si el paciente presentaba alergia a los betalactámicos, se sustituía la Cefazolina por 600 mg de Teicoplanina.

La técnica anestésica de elección fue un bloqueo subaracnoideo selectivo del miembro inferior a intervenir (6-9 mg de bupivacaína hiperbara al 0,5% con 10 µg de fentanilo), mediante aguja de punta de lápiz 25 G tipo Whitacre, bajo sedación leve o moderada (midazolam 0,025-0,05 mg/kg intravenoso). Sólo si existía contraindicación o fracaso de la técnica, se realizó una anestesia general (con mascarilla laríngea o intubación endotraqueal).

Se realizó monitorización estándar con pulsioximetría, presión arterial no invasiva y electrocardiograma continuo en todos los pacientes. Si se realizó una anestesia general, se monitorizaron los parámetros básicos para la misma.

La profilaxis antiemética se realizó en función de la escala de Apfel mediante 4 mg de dexametasona o 4 mg de ondansetrón.

La profilaxis antiulcerosa se realizó con 40 mg de omeprazol.

## 3.-POSTOPERATORIO INMEDIATO

Como mínimo, durante las primeras 2 horas postoperatorias cada paciente fue ingresado en la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA). Aquí se continuó con la monitorización básica.

También se completó la analgesia postoperatoria, si no se había instaurado en el quirófano. A todos los pacientes se les ofreció la realización de una analgesia locorregional para el postoperatorio, siendo la negativa del paciente o la contraindicación médica las causas para no realizar estas técnicas analgésicas. Una vez recuperado parcialmente el bloqueo motor del miembro intervenido, el equipo médico anestesiológico realizó los bloqueos nerviosos analgésicos postoperatorios mediante neuroestimulación o guiados por ecografía. El bloqueo femoral analgésico se realizó de rutina mediante punción única con 15-25 ml de levobupivacaína 0,25%. Según la indicación del anestesiólogo responsable de la analgesia postoperatoria o de la existencia

de dolor significativo recibieron también un bloqueo ciático analgésico con levobupivacaína 0,25%, rutinariamente con 10-20 ml de levobupivacaína 0,25% mediante un abordaje proximal anterior por neuroestimulación o transglúteo o subglúteo si se guió por ecografía. Los pacientes que no recibieron analgesia locorregional fueron tratados, como los anteriores, con analgesia intravenosa con paracetamol 2 g cada 6 u 8 h alternos con dexketoprofeno 50 mg o metamizol 2 g cada 8 h, y completando su analgesia con metadona subcutánea a 0,1 mg/kg cada 8-12 h.

Se controlaron los drenajes, y a los pacientes portadores de recuperador celular intraarticular se les transfundió el mismo cuando estaba indicado.

Si a los pacientes se les aplicó ATXia, los drenajes tipo redón permanecieron cerrados hasta pasados 30 minutos postoperatorios, abriéndolos pasado este tiempo y controlándolos durante su estancia en la Unidad.

Los pacientes fueron dados de alta a su habitación en planta una vez cumplidos los criterios de Aldrete modificados y de Bromage para el bloqueo motor.

## ANEXO E. VARIABLES ANALIZADAS: ESCALAS, DEFINICIONES Y ACLARACIONES

A continuación se exponen las variables analizadas y se aclaran aquellas consideradas susceptibles de precisión:

### E.1.- VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

-Edad.

-Sexo.

-Índice de masa corporal (IMC) >25: Sólo se clasificó el IMC en >25 o ≤ a 25 para calcular la clasificación de la escala de Caprini (ver escala).

### E.2.- VARIABLES PERIOPERATORIAS

#### E.2.1.- CLASIFICACIONES Y ESCALAS PREOPERATORIAS DE RIESGOS

##### E.2.1.1.- Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgos generales y cardiovasculares:

-Estado físico preanestésico ASA: La ATR es una intervención electiva, así que los grupos ASA-V y VI no tienen cabida en este estudio y se obviaron (Tablas I.4.3 y I.4.4).

-Índice de Lee: Se utilizó para el cálculo del riesgo de complicaciones cardiovasculares (Tablas I.4.1 y I.4.2).

##### E.2.1.2.- Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgos de sangrado:

-Escala HAS-BLED: Se aplicó esta escala de riesgo de sangrado anual validada para establecer el riesgo de anticoagulación o antiagregación en pacientes con FA, ETEV o tras angioplastia con *stent*<sup>206</sup> (Tabla E.1).

Tabla E.1. Variables de la escala de riesgo de sangrado HAS-BLED.

Letra	Característica clínica	Puntos
<b>H</b>	Hipertensión	1
<b>A</b>	( <i>Abnormal</i> )-Anormal función renal o hepática (1 punto cada una)	1 ó 2
<b>S</b>	( <i>Stroke</i> )-Ictus	1
<b>B</b>	( <i>Bleeding</i> )-Sangrado mayor	1
<b>L</b>	( <i>Labile</i> )-Lábil INR: <i>International normalized ratio</i>	1
<b>E</b>	( <i>Elderly</i> )-Anciano: mayores de 65 años	1
<b>D</b>	( <i>Drugs</i> )-Fármacos o exceso de alcohol (1 punto cada una)	1 ó 2

Hipertensión: HTA incontrolada (PAS > 160 mmHg); Función renal anormal: Diálisis crónica, trasplante renal, o creatinina sérica > 2g/dl; Función hepática anormal: Enfermedad hepática crónica (p.ej. cirrosis) o alteración analítica significativa de degeneración hepática (p.ej. elevación de la Bilirrubina x 2 veces el límite superior, junto a una elevación x 3 veces el límite superior de AST, ALT o Fosfatasa Alcalina); Ictus: cualquier ictus previo, sobre todo el lacunar; Sangrado mayor: cualquier sangrado que requiera hospitalización o disminuya la Hb > 2 g/dl o requiera transfusión, sin ser por ictus hemorrágico o predisposición (anemia); INR lábil: p. ej. INR > 1,5; Anciano: Edad > 65 años; Fármacos: Antiagregantes o AINEs; Exceso de alcohol: Consumo > 8 unidades/semana.

**Obtenida y adaptada de:** Pisters R *et al*<sup>267</sup>, Lane DA *et al*<sup>268</sup> y Subherwal S *et al*<sup>269</sup>.

-Riesgo de sangrado: Se empleó la estratificación HAS-BLED (Tabla E.2).

**Tabla E.2. Riesgo de sangrado anual según el modelo HAS-BLED.**

Riesgo	Puntos	Probabilidad anual
Muy bajo	0	<1%
Bajo	1	1,02-1,5%
Intermedio	2	1,88-3,2%
Alto	3-9	4,9-19,6%

Obtenida y adaptada de: Pisters R *et al*<sup>267</sup> y Subherwal S *et al*<sup>269</sup>.

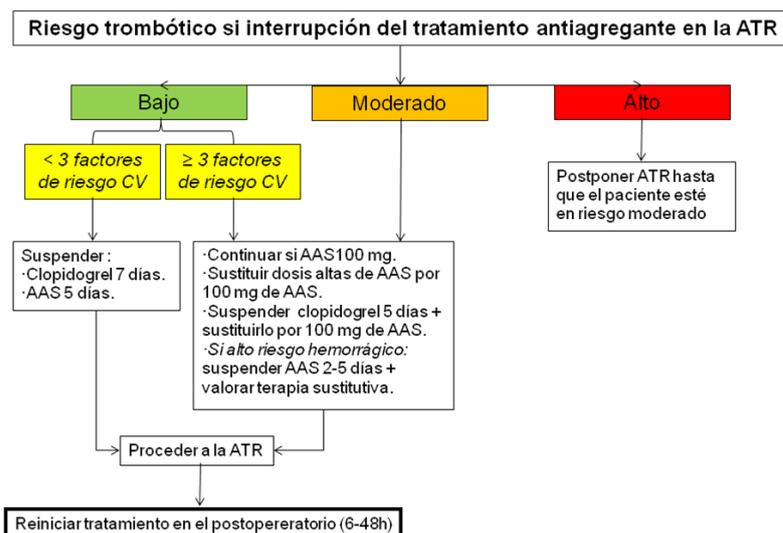
### E.2.1.3.- Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgos de trombosis:

-Riesgo de trombosis arterial preoperatorio: Se siguió la clasificación utilizada en el momento por la SEDAR (Tabla E.3 y Figura E.1).

**Tabla E.3. Estratificación del riesgo trombótico tras la interrupción del antiagregante.**

<b>Bajo</b>	- <u>Prevención primaria</u> : Pacientes con factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, etc.).
<b>Medio</b>	- <u>Enfermedad estable, transcurridos más de 3 meses tras:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Infarto de miocardio (IAM).</li> <li>· Cirugía de revascularización coronaria (CRC).</li> <li>· Intervención coronaria percutánea (ICP).</li> <li>· Implante coronario de un <i>stent</i> convencional (SC).</li> <li>· Ictus isquémico.</li> </ul> (6-12 meses si complicaciones, diabetes o baja fracción de eyección) - <u>Transcurridos más de 12 meses tras implante de <i>stent</i> farmacoactivo (SFA).</u> - <u>Enfermedad arterial periférica.</u>
<b>Alto</b>	- <u>Transcurridos menos de 3 meses tras:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>· IAM, CRC, ICP, ictus.</li> <li>· Implante coronario de un SC.</li> </ul> (menos de 6 meses si complicaciones) (riesgo muy elevado si menos de 6 semanas) - <u>Transcurridos menos de 12 meses tras implante de SFA.</u>

Obtenido y modificado de: Sierra P *et al*<sup>50</sup>.



**Figura E.1. Guía de manejo perioperatorio de los antiagregantes en la ATR.**

Obtenido y modificado de: Sierra P *et al*<sup>50</sup>.

-Escala CHADS<sub>2</sub>: Establece el riesgo anual de ictus por FA no estructural<sup>270</sup> (Tablas E.4 y E.5).

**Tabla E.4. Clasificación CHADS<sub>2</sub> de predicción de ictus.**

Insuficiencia cardíaca congestiva	1 punto
Hipertensión arterial	1 punto
Edad ≥ 75 años	1 punto
Diabetes mellitus	1 punto
Ictus o Accidente isquémico transitorio previo	2 puntos

*Máxima puntuación: 6 puntos*

**Tabla E.5. Riesgo anual de Ictus sin tratamiento según CHADS<sub>2</sub>.**

Puntos CHADS <sub>2</sub>	Riesgo
0	1,9 %
1	2,8 %
2	4,0 %
3	5,9 %
4	8,5 %
5	12,5 %
6	18,5 %

Obtenidas y traducidas de: Gage BF *et al*<sup>270</sup>.

-Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: Empleada para establecer el riesgo anual de Ictus por FA no estructural u otro tromboembolismo (TE)<sup>197,200</sup>. Ver **Tablas E.6 y E.7**.

**Tabla E.6. Clasificación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de predicción de ictus.**

Insuficiencia cardíaca congestiva o Disfunción ventricular izquierda (Fracción de Eyección < 40%)	1 punto
Hipertensión arterial	1 punto
Edad ≥ 75 años	2 puntos
Diabetes mellitus	1 punto
Historia de Ictus/Accidente isquémico transitorio/Tromboembolismo	2 puntos
Enfermedad arterial periférica	1 punto
Edad 65-75 años	1 punto
Sexo femenino	1 punto

*Máxima puntuación: 9 puntos*

**Tabla E.7. Riesgo anual de ictus o tromboembolismo sin tratamiento según CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.**

Puntos CHADS <sub>2</sub>	Probabilidad de Ictus	Probabilidad de Tromboembolismo
0	0 %	0 %
1	1,3 %	0,7 %
2	2,2 %	1,9 %
3	3,2 %	4,7 %
4	4,0 %	2,3 %
5	6,7 %	3,9 %
6	9,8 %	4,5 %
7	9,6 %	10,1 %
8	6,7 %	14,2 %
9	15,2 %	100 %

Obtenidas y traducidas de: Camm AJ *et al*<sup>197</sup> y Lip GY *et al*<sup>200</sup>.

-Riesgo de trombosis si FA/flutter con anticoagulación prolongada previa: Se empleó la estratificación propuesta por la SEDAR y la ACCP (**Tabla E.8**).

**Tabla E.8. Estratificación del riesgo trombótico en pacientes que precisen anticoagulación prolongada en las indicaciones en que se han realizado ensayos clínicos.**

Bajo	Moderado	Alto
<i>Fibrilación Auricular</i>		
·Puntuación CHADS <sub>2</sub> 0-2 sin otro factor de riesgo ni ACV previo.	·Puntuación CHADS <sub>2</sub> 3-4.	·Puntuación CHADS <sub>2</sub> 5-6. ·ACV < 3 meses. ·Enfermedad valvular reumática.
<i>Tromboembolismo venoso</i>		
·Episodio único de ETEV > 12 meses sin otro factor de riesgo.	·ETEV hace 3-12 meses. ·TVP recurrente. ·Neoplasia activa. ·Trombofilia tipo: factor V Leiden heterocigoto, mutación heterocigota del factor II	·ETEV reciente (< 3 meses). ·Trombofilia tipo: déficit de proteína C, S o antitrombina, anticuerpos antifosfolípidicos o alteraciones múltiples

Obtenida y adaptada de: Llau JV *et al*<sup>51</sup> y Singer DE *et al*<sup>184</sup>.

-Riesgo de ETEV con ACO previa: Ver **Tabla E.8**.

-Puntuación de Caprini: Atribuye una puntuación a los factores de riesgo de ETEV. En nuestro estudio **no se contabilizaron los 5 puntos correspondientes a una ATR para establecer un riesgo basal prequirúrgico (Tabla E.9)**.

**Tabla E.9. Factores de riesgo del modelo de estratificación de Caprini de 2005.**

Factores de riesgo de 1 punto	Factores de riesgo de 2 puntos
<ul style="list-style-type: none"> <li>·Edad de 41-60 años</li> <li>·Cirugía menor</li> <li>·Cirugía mayor reciente (&lt;1 mes)</li> <li>·Venas varicosas</li> <li>·Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>·Edema de piernas (reciente)</li> <li>·Obesidad (IMC&gt;25)</li> <li>·Infarto agudo de miocardio</li> <li>·Insuficiencia cardíaca congestiva (&lt;1 mes)</li> <li>·Sepsis (&lt;1 mes)</li> <li>·Enfermedad pulmonar seria reciente, incluida neumonía (&lt;1 mes)</li> <li>·Función pulmonar anormal (EPOC)</li> <li>·Enfermedad médica con encamamiento reciente</li> <li>·Anticoncepción oral o terapia hormonal sustitutiva</li> <li>·Embarazo o postparto (&lt;1 mes)</li> <li>·Historia de abortos espontáneos (≥3), recién nacido pretérmino con toxemia o con retraso del crecimiento intrauterino, o de recién nacido muerto</li> <li>·Otro factor de riesgo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>·Edad de 60-70 años</li> <li>·Cirugía artroscópica</li> <li>·Tumores malignos (pasada o presente)</li> <li>·Cirugía mayor (&gt;45 min)</li> <li>·Cirugía laparoscópica (&gt;45 min)</li> <li>·Paciente encamado (&gt;72 h)</li> <li>·Inmovilización con yeso (&lt;1 mes)</li> <li>·Catéter venoso central</li> </ul>
	Factores de riesgo de 3 puntos
	<ul style="list-style-type: none"> <li>·Historia de ETEV</li> <li>·Historia familiar de trombosis</li> <li>·Factor V Leiden positivo</li> <li>·Mutación de la protombina 20210A</li> <li>·Hiperhomocisteinemia</li> <li>·Anticoagulante lúpico positivo</li> <li>·Anticuerpos anticardiolipina elevados</li> <li>·Trombocitopenia inducida por heparina</li> <li>·Otra trombofilia (adquirida o congénita)</li> </ul>
	Factores de riesgo de 5 puntos
	<ul style="list-style-type: none"> <li>·Artroplastia mayor electiva de miembro inferior</li> <li>·Fractura de pelvis, cadera o pierna (&lt;1 mes)</li> <li>·Ictus (&lt;1 mes)</li> <li>·Trauma múltiple (&lt;1 mes)</li> <li>·Daño medular espinal agudo -parálisis- (&lt;1 mes)</li> </ul>

Obtenida y adaptada de: Pannucci CJ *et al*<sup>172</sup> y Caprini JA<sup>174</sup>.

-Riesgo en la escala de Caprini: Establece el Riesgo de ETEV basal. Se calculó el riesgo sin incluir tampoco los 5 puntos pertenecientes a la ATR (**Tabla E.10**).

**Tabla E.10. Riesgo de ETEV del modelo de Caprini de 2005**

<b>Bajo</b>	0-1 puntos
<b>Medio</b>	2 puntos
<b>Alto</b>	3-4 puntos
<b>Muy alto</b>	≥5 puntos

Obtenida y adaptada de: Caprini JA<sup>171</sup> y Pannucci CJ *et al*<sup>172</sup>.

**E.2.1.4.- Clasificaciones y escalas preoperatorias de riesgos de complicaciones regionales:**

-Escala NNIS: Es una escala de riesgo de infección asociada a la intervención, desarrollada por la *National Nosocomial Infections Surveillance*-NNIS (**Tabla E.11**)<sup>271</sup>.

**Tabla E.11. Escala NNIS de riesgo de infección asociada a la intervención.**

Factor de Riesgo	Puntos
Estado físico ASA>2	1
Sitio quirúrgico contaminado/sucio	1
Duración de la intervención>T horas (T se corresponde al percentil 75 de la duración específica de la intervención)	1

Obtenida y traducida de: Culver DH *et al*<sup>272</sup> y NNIS report<sup>273</sup>

## **E.2.2.- VARIABLES PREOPERATORIAS DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR GENERAL, DE RIESGO HEMORRÁGICO, DE RIESGO TROMBÓTICO Y DE COMPLICACIONES REGIONALES**

### **E.2.2.1.- Factores preoperatorios de riesgo cardiovascular general**

Se encuadraron aquí los antecedentes que suponen un factor de riesgo para la aparición de múltiples eventos (isquémicos, hemorrágicos...):

-Tabaquismo: Tipo de hábito tabáquico. No se pudo cuantificar el número de paquetes-año, ni de los años transcurridos desde el cese de su consumo en exfumadores.

-Hipertensión arterial (HTA) crónica previa: Se consideró así a los pacientes diagnosticados por un aumento sostenido de la presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg o diastólica  $\geq 90$  mmHg o que precisaban tratamiento antihipertensivo crónico.

-Diabetes mellitus (DM) previa: Se consideró la existencia de una diabetes mellitus al diagnóstico médico preoperatorio que cumplía los siguientes criterios:

- Clínica de diabetes severa con glucemia  $\geq 200$  mg/dl, o
- 2 glucemias  $\geq 200$  mg/dl tras sobrecarga oral de glucosa, o
- 2 glucemias en ayunas  $\geq 126$  mg/dl.

-Estadio de insuficiencia renal crónica (IRC) previa: Se especificó el estadio por las implicaciones actuales existentes al uso exclusivo de la cifra total de creatinina sérica (**Tabla E.12**). Ningún paciente en estadio V fue considerado candidato a una ATR hasta que no recibiese un trasplante renal.

**Tabla E.12. Estadios de la enfermedad renal crónica.**

Estadio	Tasa de filtrado Glomerular (ml/min/1,73 m)
I	>90
II	60- 89
III	30-59
IV	15-29
V	<15

-Insuficiencia renal crónica previa, como  $Cr > 2$  mg/dl: Se especificó así al ser esta cifra una variable utilizada como punto de corte de riesgo de desarrollar ciertas complicaciones (p.ej. índice de Lee).

-Insuficiencia cardíaca (ICC) previa: Se consideró su existencia en los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca o con diagnóstico médico de insuficiencia cardíaca crónica.

### **E.2.2.2.- Factores preoperatorios de riesgo de sangrado o transfusión**

-Antiagregantes preoperatorios: Existencia tratamiento antiagregante plaquetario (AAP) previo por prevención primaria, secundaria o terciaria, y especificación del AAP. Todos los pacientes que precisaban mantenimiento de la antiagregación

perioperatoria recibieron terapia puente únicamente con Ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg diario desde 5 días antes de la ATR siguiendo las recomendaciones vigentes en el momento de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR)<sup>50</sup>.

-Anticoagulantes preoperatorios: Existencia tratamiento anticoagulante oral (ACO) previo por prevención primaria, secundaria o terciaria, y especificación del ACO. Todos los pacientes que precisaban mantenimiento de la anticoagulación perioperatoria recibieron terapia puente Heparina de bajo peso molecular (HBPM) siguiendo las recomendaciones vigentes en el momento de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR)<sup>51,184</sup>.

-Antiagregantes o anticoagulantes previos: Existencia de algún tratamiento con AAP o ACO.

-Insuficiencia hepática previa: Disfunción hepática con constancia de alteración analítica (transaminasas, fosfatasa alcalina o gamma-GT).

-Hemoglobina (Hb) preoperatoria: Hb medida antes de la intervención.

-Cumplimiento del Protocolo de Optimización Anemia Perioperatoria: El protocolo del Hospital Universitario Miguel Servet se muestra en la **Tabla E.13**.

**Tabla E.13. Protocolo de optimización de anemia perioperatoria.**

Hb preoperatoria (g/dl)	Manejo
≥13	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Hierro sacarosa:</b> 200 mg intravenosos/48 h, total de 2-3 dosis, la 1ª dosis el día de la intervención.</li> <li>•<b>Ácido fólico:</b> 5 mg vía oral/24 h durante todo el ingreso hospitalario.</li> <li>•<b>Vitamina B12:</b> 1,000.000 UI en dosis única intramuscular.</li> </ul>
10-13	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Hierro sacarosa:</b> 200 mg intravenosos/48 h, total de 2-3 dosis, la 1ª dosis el día de la intervención.</li> <li>•<b>Hierro carboximaltosa:</b> si Hb&lt;11, valorar administración de dosis única de 15 mg/Kg hasta un máximo de 1000 mg intravenosos, en vez de hierro sacarosa.</li> <li>•<b>Ácido fólico:</b> 5 mg vía oral/24 h durante todo el ingreso hospitalario.</li> <li>•<b>Vitamina B12:</b> 1,000.000 UI en dosis única intramuscular.</li> <li>•<b>Vitamina C:</b> 1 g vía oral/24 h durante todo el ingreso hospitalario.</li> <li>•<b>Epoetina alfa:</b> 40.000 UI subcutánea en dosis única.</li> </ul>
<10	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Consulta preoperatoria con Hematología.</b></li> <li>•<b>Si Hb en postoperatorio &lt;10:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>Con clínica de anemia:</b> Transfundir hasta que finalice la clínica</li> <li>-<b>Según analítica y comorbilidad:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Si Hb&lt;8:</b> en paciente anciano, o con afectación cardiovascular, respiratoria o neurológica.</li> <li>•<b>Si Hb&lt;7:</b> en paciente sano.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>•<b>*Transfundir concentrados de hematíes (CH) de 1 en 1, reevaluando entre ellos la necesidad clínica de administrar el siguiente CH.</b></li> </ul>

-Otros factores de riesgo hemorrágico preoperatorio: Antecedente de otro factor de riesgo hemorrágico no especificado con anterioridad (Enfermedad inflamatoria intestinal, uso crónico de AINEs...).

#### ***E.2.2.3.- Factores preoperatorios de riesgo trombótico***

-Accidente cerebrovascular arterial (ACVA) Isquémico Previo: Se consideraron pertenecientes a este grupo tanto el ictus isquémico como el accidente isquémico transitorio (AIT).

-Cardiopatía isquémica: Se consideró así a los antecedentes de cardiopatía isquémica tanto por Síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST), como por Síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST).

-Otras trombosis arteriales previas: Se consideró así cualquier antecedente de evento trombótico arterial que no sucediera en el territorio de las arterias coronarias ni de los troncos supraaórticos (arterias carótidas y espinales): renales, mesentéricos, claudicación vascular de miembros, etc.

-Enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) Prevía: Se consideraron así sus entidades englobadas, Trombosis venosa profunda (TVP) o Tromboembolismo Pulmonar (TEP).

-Tipo ETEV previa: Especificación de la entidad TVP o TEP.

-Neoplasia previa: Existencia de neoplasia maligna de diagnóstico previo a la ATR.

-Tipo de neoplasia preoperatoria: Descripción de la estirpe neoplásica previa.

-Fibrilación auricular (FA) o flutter previo: Antecedente y especificación si procede de una arritmia auricular procoagulante previa a la ATR (FA y flutter).

-Otra hipercoagulabilidad preoperatoria: Hipercoagulabilidad previa a la ATR no especificada previamente.

#### ***E.2.2.4.- Factores preoperatorios de complicaciones regionales***

-Estado físico preanestésico ASA: Expuesto en el apartado E.2.1.1 y en las **Tablas I.4.3 y I.4.4**. Se especifica aquí al contribuir con 1 punto de 3 posibles en la escala del riesgo de infección de la NNIS

### ***E.2.3.- VARIABLES INTRAOPERATORIAS Y POSTOPERATORIAS DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR GENERAL, DE RIESGO HEMORRÁGICO, DE RIESGO TROMBÓTICO Y DE COMPLICACIONES REGIONALES***

#### ***E.2.3.1.- Variables intraoperatorias y postoperatorias de riesgo cardiovascular general***

*-DM nueva postoperatoria:* DM de nuevo diagnóstico tras la ATR.

*-Insuficiencia hepática postoperatoria:* Episodio postoperatorio de disfunción hepática o empeoramiento del basal crónico.

*-Insuficiencia renal aguda postoperatoria:* Episodio postoperatorio de elevación de la creatinina > 2 mg/dl o empeoramiento del estadio de insuficiencia renal crónica basal.

#### ***E.2.3.2.- Variables intraoperatorias y postoperatorias de riesgo hemorrágico***

*-Antiagregantes postoperatorios:* Terapia antiagregante administrada en el postoperatorio. La reintroducción postoperatoria de los AAP se realizó durante las primeras 24 h siguiendo las recomendaciones de la SEDAR vigentes<sup>50</sup>. Su uso se extendió más allá del alta hospitalaria, de por vida o hasta que el especialista a cargo de su manejo lo decidiera.

*-Anticoagulación postoperatoria:* Terapia empleada como profilaxis de la ETEV o para otras trombosis. La primera dosis se estableció en las primeras 24 h postoperatorias, cumpliendo las recomendaciones de la SEDAR<sup>51</sup> vigentes en ese momento. La elección del anticoagulante postoperatorio se realizó en función de las indicaciones disponibles por la Unidad de Rodilla.

*-Otros riesgos hemorrágicos postoperatorios:* Existencia de otros factores de riesgo hemorrágicos postoperatorios no especificados anteriormente.

#### ***E.2.3.3.- Variables intraoperatorias y postoperatorias de riesgo trombótico***

*-Cirugía de hipercoagulabilidad hasta un año tras la intervención.*

*-Cirugía realizada en el primer año tras la intervención:* Especificación del tipo de intervención.

*-Neoplasia postoperatoria.*

*-FA o flutter nuevo postoperatorio.*

*-Insuficiencia cardíaca postoperatoria.*

*-Otra hipercoagulabilidad postoperatoria.*

-Duración profilaxis ETEV tras alta > 4 semanas: Pauta realizada según el protocolo de profilaxis de ETEV de la Unidad de Rodilla. Se especificó los pacientes que necesitaron anticoagulación crónica o a largo plazo por causas diferentes al riesgo por la ATR.

#### ***E.2.3.4.- Variables intraoperatorias y postoperatorias de riesgo de complicaciones regionales***

-Profilaxis antibiótica: Los pacientes recibieron 2 g de Cefazolina intravenosa previa a la inducción anestésica, con segunda dosis de 1 g a las 12 horas. Si el paciente presentaba alergia a los betalactámicos, se usó por protocolo hospitalario 600 mg de Teicoplanina intravenosa previa a la inducción anestésica, y segunda dosis de 400 mg a las 12 horas.

#### ***E.2.3.4.- Miscelánea de variables intraoperatorias y postoperatorias***

-Técnica anestésica: El bloqueo subaracnoideo (BSA) selectivo fue la técnica anestésica de elección, salvo que existiera contraindicación (médica o por negativa del paciente) o fracaso de la técnica. En estos pacientes se realizó una anestesia general (AG).

-Analgesia postoperatoria recibida: Especificación de la técnica analgésica

-Tiempo de isquemia: Minutos transcurridos desde la aplicación del torniquete neumático hasta su liberación. La isquemia fue realizada una vez instaurada la técnica anestésica y previamente a la aplicación de la solución antiséptica, por lo que el tiempo de isquemia difiere en unos 7 minutos del tiempo quirúrgico (contabilizado este desde el inicio de la incisión cutánea hasta finalizar la sutura de la piel). Aún así, se equipararon ambos tiempos y sólo se contabilizó el tiempo de isquemia para el cálculo del tiempo quirúrgico, asumiendo el error de sobreestimar en unos 7 minutos el mismo.

-Días de ingreso: Periodo transcurrido desde el ingreso hasta el alta contabilizado como días enteros.

### **E.3.- VARIABLES DE RESULTADOS CLÍNICOS**

#### ***E.3.1.- VARIABLES DE RESULTADOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON EL SANGRADO***

-Aplicación de ácido tranexámico intraarticular: Su uso como profilaxis del sangrado y ahorro de sangre no fue realizada en ningún paciente intervenido de ATR en el año 2009 en nuestro hospital. Durante el año 2010 se comenzó a instaurar su uso, llegando a una

aplicación completa del mismo por protocolo en el año 2012. Se instilaron dosis de 3g intraarticulares a través de los drenajes tras finalizar el cierre cutáneo, previamente al vendaje y liberación de la isquemia, y los drenajes se mantuvieron cerrados 30 minutos para que el ATXia hiciera efecto. Este es el motivo por el cual se decidió recoger la evolución de los pacientes intervenidos con este protocolo en el año 2012, ya que la técnica quirúrgica, materiales quirúrgicos y anestésicos, el protocolo quirúrgico-anestésico y analgésicos, y todos los protocolos profilácticos (de optimización de la anemia preoperatoria, antibiótico, analgésico, del manejo perioperatorio de antiagregantes y anticoagulantes y de profilaxis de ETEV) fueron los mismos, siendo la **única diferencia significativa entre estos años la aplicación del ATX intraarticular.**

-Hb postoperatoria: Medida a las 24-48 h.

-Hb perdida: Diferencia entre la Hb preoperatoria y la postoperatoria.

-Caída postoperatoria de Hb > 2, 3 ó 4 gr/dl.

-Implantación intraoperatoria de recuperador de sangre autóloga: Su uso fue decidido por el equipo médico como técnica de ahorro de sangre en función de la previsión de un sangrado cuantía significativo y según el protocolo de ahorro de sangre vigente.

-HTA postoperatoria: Definida como existencia de cifras de PAS > 140 mmHg o PAD > 90 mmHg en algún momento de las primeras 48 h postoperatorias.

-Hipotensión arterial postoperatoria clínica: Síntomas compatibles con hipotensión arterial/hipoperfusión tisular con disminución > 20% de las cifras basales de presión arterial.

-Tratamiento de la hipotensión arterial clínica postoperatoria: Tratamiento basado en la fluidoterapia con o sin transfusión de hematíes. La fluidoterapia administrada como cristaloides en la unidad fue Ringer lactato, Ringer acetato malato (Isofundin<sup>®</sup>) o Ringer acetato (Plasmalyte<sup>®</sup>). El coloide empleado en nuestro hospital en esas fechas fue el Voluven<sup>®</sup> (HEA 6%, masa molecular de 130 y tasa de sustitución de 0,4). La transfusión realizada a estos pacientes pudo ser tanto autóloga del recuperador como heteróloga de donante, y se contabilizaron ambos tipos de transfusión por separado, incluyéndolas en el total de ml transfundidos del recuperador y en total de concentrados de hematíes recibidos para este proceso.

-Total drenado: Volumen total drenado entre el recuperador de sangre y los drenajes colocados.

-Transfusión de hematíes: Existencia en el postoperatorio de algún tipo de transfusión de hematíes.

-Tipo de transfusión: Especificación del tipo o tipos de transfusión recibida en el postoperatorio. Los pacientes que se sometieron al programa de autodonación para la realizaron de una autotransfusión preoperatoria, no recibieron transfusión postoperatoria de concentrado de hematíes (CH) de donante, aunque de haberla recibido se habrían clasificado directamente en el grupo de pacientes que recibió CH y se indicaría el número total de CH transfundidos incluyéndose los de autotransfusión.

-Número de concentrados de hematíes transfundidos.

-Volumen transfundido del recuperador: Mililitros totales transfundidos del recuperador. No todo el volumen del recuperador fue siempre transfundido, por lo que sólo se contabilizó el volumen reinfundido al paciente.

### **E.3.2.- VARIABLES DE RESULTADOS CLÍNICOS TROMBÓTICOS**

-ETEV sintomática postoperatoria: Sólo se consideraron las ETEV diagnosticadas por dar clínica, al ser estas las que realmente generan problemas para los pacientes.

-Tipo de ETEV sintomática postoperatoria: TVP o TEP postoperatoria.

-Día postoperatorio de ETEV.

-ACVA isquémico postoperatorio.

-Día postoperatorio de ACVA.

-Cardiopatía isquémica postoperatoria.

-Día postoperatorio de cardiopatía isquémica.

-Otras trombosis arteriales postoperatorias.

-Día postoperatorio de otras trombosis arteriales

### **E.3.3.- VARIABLES DE RESULTADOS CLÍNICOS REGIONALES**

-Infección articular postoperatoria.

-Día postoperatorio de infección articular.

-Infección de piel y tejidos blandos (IPTB).

-Día postoperatorio de IPTB.

-Aflojamiento aséptico.

-Día postoperatorio de aflojamiento aséptico.

-Fractura periprotésica.

-Día postoperatorio de fractura periprotésica.

### **E.3.3.- VARIABLES DE RESULTADOS CLÍNICOS AGRUPADOS**

-Total de eventos trombóticos venosos: Suma de los episodios de ETEV, FA embolígena y embolias paradójicas, sucedidos en un paciente tras la ATR.

-Total eventos trombóticos arteriales: Suma de los episodios de cardiopatía isquémica, ACVA isquémico y otras trombosis arteriales, sucedidos en un paciente tras la ATR.

-Global de eventos trombóticos: Suma de todos los episodios trombóticos arteriales y venosos sucedidos en un paciente tras la ATR.

-Primer día de evento trombótico: En caso de que en un paciente presentara más de un evento trombótico sólo se computó en esta variable el día postoperatorio del primero de ellos.

-Total de eventos hemorrágicos: Suma de la existencia de caída  $Hb \geq 4$  g/dl, existencia de transfusión o de la existencia de hipotensión arterial clínica, sucedidos en un paciente tras la ATR.

-Global de eventos cardiovasculares y hemorrágicos: Suma de los eventos trombóticos, hemorrágicos, de insuficiencia cardíaca, de insuficiencia renal aguda o de HTA postoperatoria, sucedidos en un paciente tras la ATR.

-Total de eventos infecciosos regionales: Suma de los episodios de infección de piel y tejidos blandos y de infección articular, sucedidos en un paciente tras la ATR.

-Global de eventos regionales: Suma de los eventos infecciosos regionales, de aflojamiento aséptico y de fractura periprotésica, sucedidos en un paciente tras la ATR.

-Primer día de evento regional: En caso de que en un paciente presentara más de un evento regional sólo se computó en esta variable el día postoperatorio del primero de ellos.

## ANEXO F. COMPARATIVA DE ESTUDIOS DISPONIBLES EN LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA

Tabla F.1. Revisión bibliográfica de variables sociodemográficas en ATR primaria.

Autores	Estudio	Tamaño muestral	Año de publicación	País	Uso de ATX	Edad media	Sexo (% mujeres)	IMC>25	Comorbilidad registrada	Pacientes con ACO previa	Pacientes con AAP previa
Sánchez Andrés A et al*	Cohorte	200	2017	España	ATXia	72,4	75,6	96,5%	Sí, especificados	Sí	Sí
Shin YS <sup>159x</sup>	Meta-análisis	1698	2016	Internacional	ATXia, ATXiv	N.C.	N.C.	N.C.	Excluidos los de alto riesgo	N.C.	N.C.
Lin ZX et al <sup>158</sup>	Meta-análisis	N.C.	2016	Internacional	ATXia, ATXiv	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
Shemshaki H et al <sup>157</sup>	Meta-análisis	N.C.	2015	Internacional	ATXia, ATXiv	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
Digas G et al <sup>157</sup>	ECA	85	2015	Grecia	ATXia, ATXiv	70	87,7	Media (31)	N.C.	N.C.	N.C.
Hamlin BR et al <sup>158</sup>	Cohorte	571	2015	EE.UU.	ATXia, ATXiv	66,6	64,7	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
Nawabi DH <sup>155</sup>	ECA	89	2015	EE.UU.	ATXia, ATXiv	64,8	74	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
Lin WY et al <sup>164</sup>	Cohorte	15363	2015	Taiwán	No	70	75,7	No pudieron	Sí, pero no se especifica	N.C.	N.C.
Liddle et al <sup>218</sup>	Cohorte	75996	2014	G.B.	N.C.	64,7	48	N.C.	Sí, pero no se especifica	N.C.	13%
Wu Q et al <sup>239</sup>	Meta-análisis	2594	2014	China	ATXia, ATXiv	De cada estudio	De cada estudio	N.C.	Sí, pero no se especifica	N.C.	2 estudios
Poeran J et al <sup>241</sup>	Cohorte	872416	2014	EE.UU.	ATXiv	65,9	61	Sólo IMC>30 (24%)	Sí	N.C.	N.C.
Zhang Y et al <sup>252</sup>	Meta-análisis	622	2014	Internacional	ATXia	De cada estudio	72	De cada estudio	N.C.	N.C.	N.C.
Pedersen AB et al <sup>67</sup>	Cohorte	32754	2014	Internacional	N.C.	Rangos etarios	63,7	N.C.	Sí, pero no especificada	N.C.	N.C.
Whiting DR et al <sup>262</sup>	Cohorte	633	2014	EE.UU.	ATXiv	69,5, juntas ATR y ATC	45 (juntas ATR y ATC)	33 (ATR + ATC)	Pacientes de alto riesgo	N.C.	N.C.
Alshryda S et al <sup>261</sup>	Meta-análisis	390-1034, por estudios	2014	Internacional	ATXia, ATXiv	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
Huang F et al <sup>274</sup>	Meta-análisis	2925	2014	Internacional	ATX, sin especificar	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	Excluidos	N.C.
Alshryda S et al <sup>250</sup>	ECA	157	2013	G.B.	ATXia	78,5	52,9	Media (31,64)	Sí, especificados	N.C.	Sí
Panteli M et al <sup>156</sup>	Meta-análisis	264	2013	Internacional	ATXia	De cada estudio	De cada estudio	N.C.	N.C.	Sí	N.C.
Tan J et al <sup>249</sup>	Meta-análisis	1114	2013	Internacional	ATXiv	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
Chimento GF et al <sup>166</sup>	Cohorte	606 casos (no pacientes)	2013	EE.UU.	ATXia	68	67,8	Media (33)	N.C., pero no excluidos los de alto riesgo	N.C.	N.C.
Castillo Monsegur J et al <sup>162</sup>	Cohorte	307	2012	España	No	72	75,5	Media (31)	Sí	N.C.	Sí
Alshryda S et al <sup>115</sup>	Meta-análisis	824	2011	Internacional	ATXia, ATXiv	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	Sí	Sí
Sukeik M et al <sup>275</sup>	Meta-análisis	350	2011	Internacional	ATXiv	N.C.	N.C.	N.C.	Excluidos los de alto riesgo	N.C.	N.C.
Xie F et al <sup>161</sup>	Cohorte	298	2010	Canadá	No	66,8	79,7	66,5%	Sí, pero no se especifica	N.C.	N.C.
Ackland GL et al <sup>168</sup>	Cohorte	560	2010	G.B.	No	62-75 (por subgrupos)	65-55 (por subgrupos)	N.C.	Sí, pero no se especifica	N.C.	N.C.
Álvarez JC et al <sup>276</sup>	ECA	95	2008	España	ATXiv	71,5	82	Media (31)	Sí, pero no específica y se excluye ASA-IV	N.C.	N.C.
Basilico FC et al <sup>167</sup>	Casos y controles	418	2008	EE.UU.	No	71,4	55	Sólo IMC>30 (67%)	Sí	No	Sí, sin mostrar
Escobar A et al <sup>160</sup>	Cohorte	640	2007	España	No	71	73,6	Media (29,8)	Sí, pero no se especifica	N.C.	N.C.
Lingard EA et al <sup>162</sup>	Cohorte	860	2004	EE.UU., G.B. y Australia	No	70	59	29,4	Sí, pero no específica	N.C.	Sí
Jones CA et al <sup>163</sup>	Cohorte	257	2001	Canadá	No	68,8	57,7	95%	Sí, pero sólo específica HTA	N.C.	N.C.

\*Autores de esta tesis; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EE.UU.: Estados Unidos; G.B.: Gran Bretaña; N.C.: no consta

## ***X. Bibliografía***



## X. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Maculé F, Segur JM, Suso S. Cirugía de rodilla: técnicas quirúrgicas. En: Basora Macaya M, Colomina Soler MJ, eds. Anestesia en Cirugía Ortopédica y en Traumatología. Madrid: Panamericana; 2011. p. 127-31.
- 2.- Hart DJ, Spector TD. The Classification and assessment of osteoarthritis. *Baillière's Clin Rheumatol.* 1995; 9:407-32.
- 3.- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet.* 2012; 380:2163–96.
- 4.- Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:1323–30.
- 5.- Coxon D, Frisher M, Jinks C, et al. The relative importance of perceived doctor's attitude on the decision to consult for symptomatic osteoarthritis: a choice-based conjoint analysis study. *BMJ Open.* 2015; 5:e009625.
- 6.- Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, et al. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23(4):507-15.
- 7.- Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, et al. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18(1):24-33.
- 8.- García Ramiro S, Segur Vilalta JM, Vilalta Bou C. Gonartrosis. *Med Integral.* 2002; 40(3):98-107.
- 9.- Marchiori DM, Forrester DM. Capítulo 11, Artritis degenerativas y trastornos relacionados. Enfermedad articular degenerativa. En: Marchiori DM, ed. *Imágenes radiológicas clínicas: esqueleto, tórax y abdomen.* Madrid: Harcourt; 2000. p. 466-85.
- 10.- Ahlbäck S. Osteoarthritis of the knee: a radiographic investigation. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1968; Suppl 227:7-72.
- 11.- Ortega Andreu M, Barco Laakso R, Rodríguez Merchán EC. Artroplastia total de rodilla. *Rev Ortop Traumatol* 2002; 5:476-84.
- 12.- Reach JS, Manner PW, Stuart J, et al. Knee Replacement Implants. En: AAOS-OrthoInfo. URL: <http://orthoinfo.aaos.org/topic.cfm?topic=A00221&webid=21D8E35E>. [29-01-2017].
- 13.- Munuera L. Principios básicos del diseño. En: Ordóñez JM, Munuera L, ed. *Artroplastia de Rodilla.* Madrid: Panamericana; 1998. Citado en: Ortega Andreu M, Barco Laakso R, Rodríguez Merchán EC. Artroplastia total de rodilla. *Rev Ortop Traumatol* 2002; 5:476-84.
- 14.- Lavernia JC, Alcerro JC. Artroplastia total de rodilla. *Actualidades de Posgrado para el Médico General.* 2008; 13(7):6-11.
- 15.- Lotke PA. Prótesis total de rodilla. Principios básicos y técnicas. En: Lotke PA, ed. *Artroplastia de rodilla.* Madrid: Marban; 1999. p. 65-92.

- 16.- Núñez M, Lozano L, Núñez E et al. Total knee replacement and health-related quality of life: factors influencing long-term outcomes. *Arthritis Rheum.* 2009; 61:1062-9.
- 17.- Castiella-Muruzábal S, López-Vázquez MA, No-Sánchez J, et al. Artroplastia de rodilla. *Rehabilitación (Madr).* 2007; 41:290-308.
- 18.- Mora L, Círcoles E, Márquez E. Consideraciones generales en cirugía ortopédica. En: Basora Macaya M, Colomina Soler MJ, eds. *Anestesia en Cirugía Ortopédica y en Traumatología.* Madrid: Panamericana; 2011. p. 25-32.
- 19.- Grupo de Variaciones de la Práctica Médica de la Red temática de Investigación en Resultados y Servicios de Salud (Grupo VPM-IRYSS). Variaciones en cirugía ortopédica y traumatología en el Sistema Nacional de Salud. *VPM.* 2005; 1(1):17-36.
- 20.- Baños Álvarez E, Grupo elaborador de la Guía para el uso apropiado de artroplastia de rodilla en pacientes con artrosis. Guía para el uso apropiado de artroplastia de rodilla en pacientes con artrosis en el SSPA. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013.
- 21.- Williams SN, Wolford ML, Bercovitz A. Hospitalization for total knee replacement among inpatients aged 45 and over: United States, 2000–2010. *NCHS data brief.* 2015; 210:1-8.
- 22.- Fontcuberta Boj J. Conceptos actuales sobre la hemostasia y la fibrinólisis. En: Castillo J, Escolano F, Gallart L et al, eds. *Hemostasia, Anestesia y Cirugía.* Madrid: Ergon; 2011. p. 13-21.
- 23.- Arroyo Pérez R, Beltrán de Heredia Marrodán S. Fisiopatología del estado de hipercoagulabilidad perioperatoria. En: Castillo J, Escolano F, Gallart L et al, eds. *Hemostasia, Anestesia y Cirugía.* Madrid: Ergon; 2011. p. 23-8.
- 24.- Hernández Martínez A, Dakkak K. Monitorización de la coagulación. En: Hernández A, ed. *Situaciones Clínicas en Anestesia y Cuidados Críticos.* Madrid: Panamericana; 2013. p. 449-51.
- 25.- Boliart de San Félix Y. Hemoderivados. En: Hernández A, ed. *Situaciones Clínicas en Anestesia y Cuidados Críticos.* Madrid: Panamericana; 2013. p. 244-9.
- 26.- Jiménez Martínez C. Valoración de las pruebas de hemostasia preoperatorias: nuevos métodos de análisis y monitorización de la hemostasia. En: Castillo J, Escolano F, Gallart L et al, eds. *Hemostasia, Anestesia y Cirugía.* Madrid: Ergon; 2011. p. 37-42.
- 27.- Lippi G, Favarolo EJ, Franchini M, et al. Milestone and perspectives in coagulation and hemostasis. *Sem Thromb Hemost.* 2009; 35:1-9.
- 28.- Avidan MS, Alock EL, Da Fonseca J, et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2004; 92(2):178-86.
- 29.- Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Platelet coagulation complex assembly in a tissue-factor initiated system. *Br J Haematol.* 1994; 88(2):364-71.
- 30.- Schafer AI. Coagulation cascade: an overview. En: Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and hemorrhage.* Boston: Blackwell Scientific; 1994. p. 3-12.

- 31.- Enriquez LZ, Shor-Lesserson L. Point-of-care testing and transfusion algorithms. *Br J Anaesth.* 2009; 103(1):14-22.
- 32.- Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg.* 2008; 106:1366-75.
- 33.- García Bernedo CA, Sadurní Sardá M. Monitorización de la hemostasia en el perioperatorio mediante la tromboelastografía y tromboelastometría. En: Castillo J, Escolano F, Gallart L et al, eds. *Hemostasia, Anestesia y Cirugía.* Madrid: Ergon; 2011. p. 43-8.
- 34.- Grande Posa L. Hemostasia quirúrgica. En: Castillo J, Escolano F, Gallart L et al, eds. *Hemostasia, Anestesia y Cirugía.* Madrid: Ergon; 2011. p. 85-92.
- 35.- Pera C. Hemorragia y hemostasia. En: Pera C, ed. *Cirugía. Fundamentos, indicaciones y opciones técnicas.* Barcelona: Masson; 1996. p. 117-41.
- 36.- Neumayer L, Vargo D. Principios de cirugía preoperatoria y operatoria. En: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al, eds. *Sabinston Tratado de Cirugía. Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna.* Barcelona: Elsevier; 2009. p. 251-79.
- 37.- Bhattacharyya T, Iorio R, Healy WL. Rate of and risk factors for acute inpatient mortality after orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84-A:562-72.
- 38.- Sánchez Etayo G, Tió M, Agustí M. Anestesia para la cirugía de rodilla. En: Basora Macaya M y Colomina Soler MJ, eds. *Anestesia en Cirugía Ortopédica y en Traumatología.* Madrid: Panamericana; 2011. p. 132-9.
- 39.- Hernández Martínez A. Anestesia general. En: Hernández A, ed. *Situaciones Clínicas en Anestesia y Cuidados Críticos.* Madrid: Panamericana; 2013. p. 219-24.
- 40.- Lozano LM, Núñez M, Segur JM, et al. Relationship between knee anthropometry and surgical time in total knee arthroplasty in severely and morbidity obese patients: a new prognostic index of surgical difficulty. *Obes Surg.* 2008; 18: 1149-53.
- 41.- Vives Santana M, Moncada Durruti R. Diabetes Mellitus. En: Hernández A, ed. *Situaciones Clínicas en Anestesia y Cuidados Críticos.* Madrid: Panamericana; 2013. p. 255-7.
- 42.- Peris P, Llusá M. Evaluación preoperatoria del paciente para cirugía ortopédica: Paciente con artropatía. En: Basora Macaya M y Colomina Soler MJ, eds. *Anestesia en Cirugía Ortopédica y en Traumatología.* Madrid: Panamericana; 2011. p. 3-10.
- 43.- Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR. Frequency of myocardial infarction, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and death following primary hip or knee arthroplasty. *Anesthesiology.* 2002; 96:1140-6.
- 44.- Memtsoudis SG, Rosenberger P, Walz JM. Critical care issues in the patient after major joint replacement. *J Intensive Care Med.* 2007; 22:1-13.

- 45.- Silva S Rodríguez D. Paciente anciano: Comorbilidades. Obesidad mórbida. En: Basora Macaya M y Colomina Soler MJ, eds. Anestesia en Cirugía Ortopédica y en Traumatología. Madrid: Panamericana; 2011. p. 11-6.
- 46.- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2009; 22:2769–812.
- 47.- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999; 100:1043–9.
- 48.- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014; 35(35):2383-431.
- 49.- Llagunes Herrero J, Carmona García P, Mateo Rodríguez E. Cirugía vascular. En: Hernández A, ed. Situaciones Clínicas en Anestesia y Cuidados Críticos. Madrid: Panamericana; 2013. p. 327-9.
- 50.- Sierra P, Gómez-Luque A, Castillo J. Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación). *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2011; 58(Supl. 1):1-16.
- 51.- Llau JV, Ferrandis R, Castillo J, et al. Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en el período perioperatorio y técnicas invasivas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2012; 59(6):321-30.
- 52.- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl):e278S-325S.
- 53.- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2008. p. 71 (SIGN publication; no. 104). [07/12/2015].
- 54.- AlBuhairan B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review. *J Bone Joint Surg Br*. 2008; 90:915-9.
- 55.- Berbari E, M Baddour LM, Sexton DJ, et al. Epidemiology and prevention of prosthetic joint infections. En: UpToDate. URL: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-prevention-of-prosthetic-joint-infections?source=machineLearning&search=Prevention+of+prosthetic+joint+infections&selectedTitle=1~67&sectionRank=2&anchor=H6#H6>. [11.12.2015].
- 56.- Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE. The role of anesthesia in surgical mortality. *JAMA*. 1961; 178:261-6.

- 57.- Arcelus JI, Candocia S, Traverso CI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and risk assessment in medical patients. *Semin Thromb Hemost.* 1991; 17 Suppl 3:313-8.
- 58.- Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G, et al. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. *J Am Coll Surg.* 2011; 212(1):105-12.
- 59.- Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, et al. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology.* 1999; 91:8-15.
- 60.- Hu S, Zhang ZY, Hua YQ, et al. A comparison of regional and general anaesthesia for total replacement of the hip or knee: a meta-analysis. *5t5J Bone Joint Surg Br.* 2009; 91:935-42.
- 61.- Banerjee P, Rogers BA. Systematic review of high-volume multimodal wound infiltration in total knee arthroplasty. *Orthopedics.* 2014; 37:403-12.
- 62.- Karason S, Olafsson TA. Avoiding bladder catheterisation in total knee arthroplasty: patient selection criteria and low-dose spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57:639-45.
- 63.- Nair GS, Abrishami A, Lermitte J, et al. Systematic review of spinal anaesthesia using bupivacaine for ambulatory knee arthroscopy. *Br J Anaesth.* 2009; 102:307-15
- 64.- Singh S, Singh SP, and Agarwal JK. Anesthesia for bone replacement surgery *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012; 28:154–61.
- 65.- Durasek J. Factors affecting blood loss in total knee arthroplasty patients. *Acta Med Croatica.* 2010; 64:209-14.
- 66.- Geerts WH, Berqqvist D, Pineo GF, et al. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133:381S-453S.
- 67.- Pedersen AB, Mehnert F, Johnsen FP, et al. Venous thromboembolism in patients having knee replacement and receiving thromboprophylaxis: A Danish population based follow-up study. *J Bone Joint Surg.* 2011; 93:1281-7.
- 68.- Smith TO. Is a tourniquet beneficial in total knee replacement surgery? A meta-analysis and systematic review. *Knee.* 2010; 17:141-7.
- 69.- Horlocker TT, Hebl JR, Gali B, et al. Anesthetic, patient and surgical risk factors for neurologic complications after prolonged total tourniquet time during total knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 2006; 102:950-5.
- 70.- Llau Pitarch JV, de Andrés Ibáñez J, Gomar Sancho C, et al. Guía clínica de fármacos inhibidores de la hemostasia y anestesia regional neuroaxial. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2005; 52:413-20.
- 71.- Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1:CD004318.
- 72.- Castellet E, Peidró L, Otero R. Consenso SECOT sobre tromboembolismo en la cirugía protésica de rodilla y cadera. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2013; 57:150-9.

- 73.- Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.* 2015; 373:2413-24.
- 74.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de idarucizumab (Praxbind®) como antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en situaciones de urgencia. En: AEMPS 2016; URL: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-idarucizumab-Praxbind-anticoagulantes-orales.pdf>. [20/12/2016].
- 75.- Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35:64-101.
- 76.- Guay J. Postoperative pain significantly influences postoperative blood loss in patients undergoing total knee replacement. *Pain Med.* 2006; 7:476-82.
- 77.- Fischer HB, Simanski CJ, Sharp C, et al. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty. *Anaesthesia.* 2008; 63:1105-23.
- 78.- Fowler SJ, Symons J, Sabato S, et al. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2008; 100:154-64.
- 79.- Ortigosa E. Bloqueo del plexo lumbar por vía posterior. En: *Arydol* 2015. URL: <http://www.arydol.es/bloqueo-plexo-lumbar-via-posterior.php>. [07/12/2015].
- 80.- Romerosa B. Técnica de bloqueo guiado con ultrasonografía. En: *Arydol* 2015. URL: <http://www.arydol.es/bloqueo-guiado-abordaje-via-posterior.php>. [07/12/2015].
- 81.- López González JM, Jiménez Gómez BM, Areán González I, et al. Utilidad del bloqueo canal aductor ecoguiado en cirugía ambulatoria de artroscopia de rodilla. *Cir May Amb.* 2014. 19(4):118-24.
- 82.- Ilfeld BM, Duke KB, Donohue MC. The association between lower extremity continuous peripheral nerve blocks and patient falls after knee and hip arthroplasty. *Anesth Analg.* 2010; 111:1552-4.
- 83.- Alberca I, M, Asuero S, Bóveda JL, et al. Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. *Med Clin (Barc).* 2006; 127(1):3-20.
- 84.- Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, et al. 2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2013; 60(5):263.e1-263.e25.
- 85.- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 66: 719-25, 2013.
- 86.- Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones. *Aten Primaria.* 2006; 37(1):40-50.
- 87.- Alonso Coello P, Rotaecche del Campo R, Rigau D, et al. La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones: el sistema GRADE. En *Fisterra* 2015. URL:

<https://www.fisterra.com/guias-clinicas/la-evaluacion-calidad-evidencia-graduacion-fuerza-recomendaciones-sistema-grade/#20464>. [25.07.2013].

88.- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008; 336:1049-51.

89.- Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ*. 2008; 337:a744.

90.- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest*. 2006; 129:174-81.

91.- Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64:401-6.

92.- Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines 11-making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013; 66:151-7.

93.- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999; 340: 409-17.

94.- Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007; 356:1609-19.

95.- Grover M, Talwalkar S, Casbard A, et al. Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: A randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty. *Vox Sang*. 2006; 90:105-12.

96.- Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: A clinical practical guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2012; 157:49-58.

97.- Gerbert DR. Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med*. 2008; 36:1068-74.

98.- Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001; 345:1230-6.

99.- Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005; 111:2042-9.

100.- Möhnle P, Snyder-Ramos SA, et al., Multicenter Study of Perioperative Ischemia [McSPI] Research Group. Postoperative red blood cell transfusion and morbid outcome in uncomplicated cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*. 2011; 37:97-109.

101.- Haijar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: The TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304:1559-67.

102.- Leal-Noval SR, Jiménez-Sánchez M. La transfusión de hematíes incrementa la oxigenación tisular y mejora el resultado clínico (con). *Med Intensiva*. 2010; 34:471-5.

- 103.- Leal-Noval SR, Muñoz-Gómez M, Murillo-Cabezas F. Optimal hemoglobin concentration in patients with subarachnoid hemorrhage, acute ischemic stroke and traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care*. 2008; 14:156-62.
- 104.- Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care*. 2009; 13:R89.
- 105.- Carless P, Moxey A, O'Connell D, et al. Autologous transfusion techniques: A systematic review of their efficacy. *Transfus Med*. 2004; 14:123-44.
- 106.- Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1999; 81:2-10.
- 107.- Feagan BG, Wong CJ, Johnston WC, et al. Transfusion practices for elective orthopedic surgery. *CMAJ*. 2002; 166:310-4.
- 108.- Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: Blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*. 2003; 43:459-69.
- 109.- Freedman J, Luke K, Escobar M, et al. Experience of a network of transfusion coordinators for blood conservation (Ontario Transfusion Coordinators [ONTraC]). *Transfusion*. 2008; 48:237-50.
- 110.- Keating EM, Callaghan JJ, Ranawat AS, et al. A randomized, parallel-group, open-label trial of recombinant human erythropoietin vs preoperative autologous donation in primary total joint arthroplasty: Effect on postoperative vigor and handgrip strength. *J Arthroplasty*. 2007; 22: 325-31
- 111.- Woolson ST, Wall WW. Autologous blood transfusion after total knee arthroplasty: A randomized, prospective study comparing predonated and postoperative salvage blood. *J Arthroplasty*. 2003; 18:243-9.
- 112.- Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, et al. Preoperative acute normovolemic hemodilution: A meta-analysis. *Transfusion*. 2004; 44:632-44.
- 113.- Thomas D, Wareham K, Cohen D, et al. Autologous blood transfusion in total knee replacement surgery. *Br J Anaesth*. 2001; 86:669-73.
- 114.- Muñoz M, Ariza D, Florez A, et al. Reinfusion drains reduce postoperative transfusion requirements after primary total knee replacement surgery. *Transfus Med*. 2008; 18:269-71.
- 115.- Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, et al. Tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93:1577-85.
- 116.- Ipema HJ, Tanzi MG. Use of topical tranexamic acid or aminocaproic acid to prevent bleeding after major surgical procedures. *Ann Pharmacother*. 2012; 46:97-107.
- 117.- Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology*. 2006; 105:1034-46.
- 118.- Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, et al. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *Int J Surg*. 2007; 5:89-94.

- 119.- Rogers BA, Cowie A, Alcock C, et al. Identification and treatment of anaemia in patients awaiting hip replacement. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008; 90:504-7.
- 120.- Mundy GM, Birtwistle SJ, Power RA. The effect of iron supplementation on the level of haemoglobin after lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87:213-7.
- 121.- Parker MJ. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: A randomized trial of 300 patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92:265-9.
- 122.- Crosby L, Palarski VA, Cottingham E, et al. Iron supplementation for acute blood loss anemia after coronary artery bypass surgery: A randomized, placebo-controlled study. *Heart Lung.* 1994; 23:493-9.
- 123.- Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F et al. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogenic blood after knee replacement surgery. *Transfusion.* 2006 ;46:1112-9.
- 124.- Pieracci FM, Henderson P, Rodney JR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. *Surg Infect (Larchmt).* 2009; 10:9-19.
- 125.- Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, et al. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 133:845-4.
- 126.- Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, et al. Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg.* 2006; 21:320-6.
- 127.- Ootaki Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, et al. The efficacy of preoperative administration of a single dose of recombinant human erythropoietin in pediatric cardiac surgery. *Heart Surg Forum.* 2007; 10:E115-9.
- 128.- Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, et al. Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: A randomized blind controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139: 621-7.
- 129.- Rosencher N, Poisson D, Albi A, et al. Two injections of erythropoietin correct moderate anemia in most patients awaiting orthopedic surgery. *Can J Anesth.* 2005; 52:160-5.
- 130.- Gonzalez-Porrás JR, Colado E, Conde MP, et al. An individualized pre-operative blood saving protocol can increase pre-operative haemoglobin levels and reduce the need for transfusion in elective total hip or knee arthroplasty. *Transfus Med.* 2009; 19:35-42.
- 131.- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2013; 17:R76.
- 132.- González Suárez S. Fluidoterapia. En: Hernández A, ed. *Situaciones Clínicas en Anestesia y Cuidados Críticos.* Madrid: Panamericana; 2013. p. 237-43.
- 133.- Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 4:CD000567.

- 134.- Pargger H, Studer W, Ruttimann U. Volume therapy in hypotensive trauma patients. *Schweiz Med Wochenschr.* 2000; 130:1509-15.
- 135.- Shafi S, Kauder DR. Fluid resuscitation and blood replacement in patients with polytrauma. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; 422:37-42.
- 136.-. Søreide E, Deakin CD. Pre-hospital fluid therapy in the critically injured patient—A clinical update. *Injury.* 2005; 36: 1001-10.
- 137.- Santry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: Past, present, and the future. *Shock.* 2010; 33:229-41.
- 138.- Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, et al. The effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: A pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg.* 2008; 107:382-90.
- 139.- Frith D, Davenport R, Brohi K. Acute traumatic coagulopathy. *Curr Opin Anesthesiol.* 2012; 25:229-34.
- 140.- Godier A, Samana CM. Plasma/platelets/red blood cell ratio in the management of the bleeding traumatized patient. Does it matter? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012; 25:242-7.
- 141.- Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg.* 2008; 248:447-58.
- 142.- Dirks J, Jorgensen H, Jensen CH, et al. Blood product ratio in acute traumatic coagulopathy effect in a Scandinavian level 1 trauma center. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010; 18:65.
- 143.- Nakstad AR, Skaga NO, Pillgram-Larsen J, et al. Trends in transfusion of trauma victims—Evaluation of changes in clinical practice. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011; 11:19-23.
- 144.- Rajasekhar A, Gowing R, Zarychanski R, et al. Survival of trauma patients after massive red blood cell transfusion using a high or low red blood cell to plasma transfusion ratio. *Crit Care Med.* 2011; 39:1507-13.
- 145.- Nascimento B, Callum J, Rubenfeld G, et al. Clinical review: Fresh frozen plasma in massive bleedings - more questions than answers. *Crit Care.* 2010; 14:202.
- 146.- Stansbury LG, Dutton RP, Stein DM, et al. Controversy in trauma resuscitation: Do ratios of plasma to red blood cells matter? *Transfus Med Rev.* 2009; 23:255-65.
- 147.- DrugBank 2015. URL: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00302>. [02/12/2015]
- 148.- Ozawa H, Abiko Y, Akimoto T. [A 50-year history of new drugs in Japan-the development and trends of hemostatics and antithrombotic drugs]. *Yakushigaku Zasshi.* 2003; 38(1):93-105. [Artículo en Japonés].
- 149.- Colegio Oficial de Farmacéuticos de Pontevedra. COFPO 2016; URL: <http://www.cofpo.org/index.php/medic-es.html>. [03.11.2015].
- 150.- Astedt B. Clinical pharmacology of tranexamic acid. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987; 137:22-5.
- 151.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Ficha técnica. Amchafibrin. En: AEMPS 2016. URL: [http://aemps.es/cima/pdfs/es/ft/53939/FT\\_53939.pdf](http://aemps.es/cima/pdfs/es/ft/53939/FT_53939.pdf). [03/12/2015].

- 152.- Sharma V, Fan J, Jerath A, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery with use of cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*. 2012; 67:1242-50.
- 153.- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013; 30:270-382.
- 154.- Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, 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.
- 154.- Nawabi DH. Topical tranexamic acid was noninferior to intravenous tranexamic acid in controlling blood loss during total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97(4):343.
- 156.- Panteli M, Papakostidis C, Dahabreh Z, et al. Topical tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Knee*. 2013; 20(5):300-9.
- 157.- Shemshaki H, Nourian SM, Nourian N, et al. One step closer to sparing total blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty: a meta-analysis of different methods of tranexamic acid administration. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015; 135(4):573-88.
- 158.- Lin ZX, Woolf SK. Safety, Efficacy, and Cost-effectiveness of Tranexamic Acid in Orthopedic Surgery. *Orthopedics*. 2016; 39(2):119-30.
- 159.- Shin YS, Yoon JR, Lee HN, et al. Intravenous versus topical tranexamic acid administration in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Jul 14. [Epub ahead of print]
- 160.- Escobar A, Quintana JM, Bilbao A et al. Effect of patient characteristics on reported outcomes after total knee replacement. *Rheumatology*. 2007; 46(1):112-9.
- 161.- Xie F, Lo NN, Pullenayegum EM, et al. Evaluation of health outcomes in osteoarthritis patients after total knee replacement: a two-year followup. *Health Qual Life Out*. 2010; 8:87-92.
- 162.- Lingard EA, Katz JN, Wright EA, et al, Kinemax outcomes group. Predicting the outcome of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg*. 2004; 86(10):2179-86.
- 163.- Jones CA, Voaklander DC, Johnston WC, et al. The effect of age on pain, function and quality of life after total hip and knee arthroplasty. *Arch Intern Med*. 2001; 161(3):454-60.
- 164.- Lin WY, Lee CC, Hsu CW, et al. Patients with Knee Osteoarthritis Undergoing Total Knee Arthroplasty Have a Lower Risk of Subsequent Severe Cardiovascular Events: Propensity Score and Instrumental Variable Analysis. *PLoS One*. 2015; 10:e0127454.
- 165.- Guenther D, Schmidl S, O Klatte T, et al. Overweight and obesity in hip and knee arthroplasty: Evaluation of 6078 cases. *World J Orthop*. 2015; 6:137-44.
- 166.- Chimento GF, Huff T, Ochsner JL Jr, et al. An evaluation of the use of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013;28(8 Suppl):74-7.

- 167.- Basilico FC, Sweeney G, Losina E, et al. Risk Factors for Cardiovascular Complications Following Total Joint Replacement Surgery. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(7): 1915–20.
- 168.- Ackland GL, Harris S, Ziabari Y, et al: Revised cardiac risk index and postoperative morbidity after elective orthopaedic surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth* 2010; 105(6): 744-52.
- 169.- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al; ESC Committee for Practice Guidelines(CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012; 33:2719-47.
- 170.- Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM; American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e120S-151S.
- 171.- Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005; 51:70-8.
- 172.- Pannucci CJ, Barta RJ, Portschy PR, et al. Assessment of postoperative venous thromboembolism risk in plastic surgery patients using the 2005 and 2010 Caprini Risk score. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 130(2):343-53.
- 173.- Mabit C, Marcheix PS, Mounier M, et al; French Society of Orthopaedic Surgery, Traumatology (SOFcot). Impact of a surgical site infection (SSI) surveillance program in orthopedics and traumatology. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012; 98(6):690-5.
- 174.- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2012 (Edición revisada. Junio de 2015). En: MSSSI 2016. URL: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/infSNS2012.pdf>. [20/09/2016].
- 175.- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012; 55:88-93.
- 176.- Vaidya SV, Arora A, Mathesul AA. Effect of total knee arthroplasty on type II diabetes mellitus and hypertension: A prospective study. *Indian J Orthop.* 2013; 47:72-76.
- 177.- Cram P, Lu X, Kates SL, et al. Total Knee Arthroplasty Volume, Utilization, and Outcomes Among Medicare Beneficiaries, 1991-2010. *JAMA.* 2012; 308:1227-36.
- 178.- Miric A, Inacio MCS, Namba RS. Can total knee arthroplasty be safely performed in patients with chronic renal disease? An evaluation of perioperative morbidity in 2,686 procedures from a Total Joint Replacement Registry. *Acta Orthopaedica.* 2014; 85: 71-8.
- 179.- Vila M, Edo L, García M et al. Consulta de anestesiología como herramienta para la implementación de las técnicas de ahorro de sangre. En: Basora Macaya M y Colomina Soler MJ, ed. *Anestesia en Cirugía Ortopédica y en Traumatología.* Madrid: Panamericana; 2011. p. 74-81.
- 180.- Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention- cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med.* 2005; 257:399-414.

- 181.- Thaler HW, Frisee F, Korninger C. Platelet aggregation inhibitors. Platelet function testing, and blood loss in hip fracture surgery. *J Trauma*. 2010; 69:1217-21.
- 182.- Castillo Monsegur J, Bisbe Vives E, Santiveri Papiol X, et al. El tratamiento preoperatorio con aspirina a dosis bajas no aumenta la hemorragia quirúrgica ni la tasa transfusional en la prótesis total de rodilla. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2012; 59:180-6.
- 183.- Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014; 370:1494-503.
- 184.- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008; 133 Suppl:546S-92S.
- 185.- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015; 373:823-33.
- 186.- Rhodes DA, Severson EP, Hodrick JT, et al. Discontinuation of Warfarin Is Unnecessary in Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468:120-6.
- 187.- Lalmohamed A, Vestergaard P, de Boer A, et al. Changes in mortality patterns following total hip or knee arthroplasty over the past two decades: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66:311-8.
- 188.- Memtsoudis SG, González Della Valle G, Besculides MC. In-hospital Complications and Mortality of Unilateral, Bilateral, and Revision TKA: Based on an estimate of 4,159,661 Discharges. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466:2617-27.
- 189.- Jämsen E, Peltola M, Eskelinen A, et al. Comorbid diseases as predictors of survival of primary total hip and knee replacements: a nationwide register-based study of 96.754 operations on patients with primary osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1975–82.
- 190.- Markovic-Denic L, Zivkovic K, Lesik A, et al. Risk factors and distribution of symptomatic venous thromboembolism in total hip and knee replacements: prospective study. *Int Orthop*. 2012; 36:1299-305.
- 191.- Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107 (23 Suppl 1):I9-16.
- 192.- Samama MM. Epidemiology of risk factors of deep venous thrombosis (DVT) of the lower limbs in community practice: the SIRIUS study. *Arch Intern Med*. 2000; 160(22):3415-20.
- 193.- Mine T, Ihara K, Kawamura H, et al. Gait parameters in women with bilateral osteoarthritis after unilateral versus sequential bilateral total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2015; 23(1):76-9.
- 194.- Alish H, Shah RP, Courtney PM, et al. One-week staged bilateral total knee arthroplasty protocol: a safety comparison of intended and completed surgeries. *J Arthroplasty*. 2014; 29(6):1176-80.
- 195.- Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, et al. Cancer following hip and knee arthroplasty: record linkage study. *Br J Cancer*. 2005; 92(7):1298-301.

- 196.- Arguis MJ, Navarro R, Regueiro A et al. Manejo perioperatorio de la fibrilación auricular. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2014; 61:262-71.
- 197.- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31(19):2369-429.
- 198.- Kurtz SM, Lau EC, Ong KL, et al. Which Hospital and Clinical Factors Drive 30- and 90-Day Readmission After TKA?. *J Arthroplasty.* 2016; 31(10):2099-107.
- 199.- Vorhies JS, Wang Y, Herndon JH, et al. Decreased Length of Stay After TKA Is Not Associated With Increased Readmission Rates in a National Medicare Sample. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470(1):166-71.
- 200.- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010; 137(2):263-72.
- 201.- Haughom BD, Schairer WW, Nwachukwu BU, et al. Does Neuraxial Anesthesia Decrease Transfusion Rates Following Total Hip Arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2015; 30(Suppl):116-20.
- 202.- Guay J, Choi P, Suresh S et al. Neuraxial blockade for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD010108.
- 203.- Vermesan D, Trocan I, Prejbeanu R, et al. Reduced Operating Time but Not Blood Loss With Cruciate Retaining Total Knee Arthroplasty. *J Clin Med Res.* 2015; 7(3):171-5.
- 204.- Mori N, Kimura S, Onodera T, et al. Use of a pneumatic tourniquet in total knee arthroplasty increases the risk of distal deep vein thrombosis: A prospective, randomized study. *Knee.* 2016; 23(5): 887-9.
- 205.- Durasek J, Dovzak-Bajs I, Saric V. Factors affecting blood loss in total knee arthroplasty patients. *Acta Med Croatica.* 2010; 64:209-14.
- 206.- Lip GY. Assessing Bleeding Risk With the HAS-BLED Score: Balancing Simplicity, Practicality, and Predictive Value in Bleeding-Risk Assessment. *Clin Cardiol.* 2015; 38(9):562-4.
- 207.- House LM, Marolen KN, St Jacques PJ, et al. Surgical Apgar score is associated with myocardial injury after noncardiac surgery. *J Clin Anesth.* 2016; 34:395-402.
- 208.- Hallqvist L, Mårtensson J, Granath F, et al. Intraoperative hypotension is associated with myocardial damage in noncardiac surgery: An observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2016; 33:450-6.
- 209.- Courtney PM, Melnic CM, Gutsche J, et al. Which patients need critical care intervention after total joint arthroplasty? : a prospective study of factors associated with the need for intensive care following surgery. *Bone Joint J.* 2015; 97:1512-8.
- 210.- Bou Monsef J, Buckup J, Waldstein W, et al. Fibrin sealants or cell saver eliminate the need for autologous blood donation in anemic patients undergoing primary total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014; 134:53-8.

- 211.- Shon OJ, Lee DC, Ryu SM, et al. Comparison of Difference in Hematologic and Hemodynamic Outcomes between Primary Total Knee Arthroplasty and Revision of Infected Total Knee Arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.* 2016; 28(2):130-6.
- 212.- Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. *Int Orthop.* 2007; 31(1):39-44.
- 213.- Dobarganes-Barlow F, Otero-Cámara E, Romero-Vargas S, et al. Uso de recuperador de sangre durante la artroplastía de rodilla. *Acta Ortopédica Mexicana.* 2014; 28(4):228-32.
- 214.- Pitsaer E. [Transfusion of recuperated blood in total knee arthroplasty]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2002; 88(8):777-89.
- 215.- Parker MJ, Livingstone V, Clifton R, et al. Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 3:CD001825.
- 216.- Liu D, Dan M, Martinez Martos S, et al. Blood Management Strategies in Total Knee Arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.* 2016; 28(3):179-87.
- 217.- Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, et al. Symptomatic Pulmonary Embolus After Joint Arthroplasty: Stratification of Risk Factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472(3):903-12.
- 218.- Liddle AD, Judge A, Pandit H, et al. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet.* 2014; 384(9952):1437-45.
- 219.- Lin CF, Liu JC, Chi NF, et al. The effect of osteoarthritis on 1-year risk of ischemic heart disease following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29(12):2447-51.
- 220.- Lu N, Misra D, Neogi T, et al. Total joint arthroplasty and the risk of myocardial infarction: a general population, propensity score-matched cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(10):2771-9.
- 221.- Bass AR, Rodriguez T, Hyun G, et al. Myocardial ischaemia after hip and knee arthroplasty: incidence and risk factors. *Int Orthop.* 2015; 39(10):2011-6.
- 222.- Menendez ME, Memtsoudis SG, Opperer M, et al. A nationwide analysis of risk factors for in-hospital myocardial infarction after total joint arthroplasty. *Int Orthop.* 2015; 39(4):777-86.
- 223.- Koehler SM, Fields A, Noori N, et al. Safety of Tourniquet Use in Total Knee Arthroplasty in Patients With Radiographic Evidence of Vascular Calcifications. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2015; 44(9):E308-16.
- 224.- Huotari K, Peltola M, Jämsen E. The incidence of late prosthetic joint infections: A registry-based study of 112,708 primary hip and knee replacements. *Acta Orthopaedica.* 2015; 86(3):321-5.
- 225.- Renaud A, Lavigne M, Vendittoli PA. Periprosthetic joint infections at a teaching hospital in 1990-2007. *J can chir.* 2012; 55(6):394-400.
- 226.- Lee BS, Chung JW, Kim JM, et al. High-flexion prosthesis improves function of TKA in Asian patients without decreasing early survivorship. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471(5):1504-11.

- 227.- Windsor RE, Scuderi GR, Moran MC, et al. Mechanisms of failure of the femoral and tibial components in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1989; (248):15-9; discussion 19-20.
- 228.- King TV, Scott RD. Femoral component loosening in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1985;(194):285-90.
- 229.- Jeon YS, Shin JS, Jung JH, et al. Total knee arthroplasty using NexGen LPS-flex® improves clinical outcomes without early loosening: minimum 6-year follow-up results. *J Orthop Surg Res.* 2016; 11(1):83.
- 230.- Rhee SJ, Hong SM, Suh JT. High-Flexion Total Knee Arthroplasty Using NexGen LPS-Flex System: Minimum 5-year Follow-up Results. *Knee Surg Relat Res.* 2015; 27(3):156-62.
- 231.- Radetzki F, Wienke A, Mendel T, et al. High flex total knee arthroplasty-a prospective, randomized study with results after 10 years. *Acta Orthop. Belg.* 2013; 79(5):536-40.
- 232.- Han HS, Kang SB. Brief followup report: Does high-flexion total knee arthroplasty allow deep flexion safely in Asian patients?. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471(5):1492-7.
- 233.- Kang CH, Lee KJ, Bae KC, et al. Results of Total Knee Arthroplasty with NexGen LPS-flex Implant Using Navigation System (Brain Lab): Results with a 5-year Follow-up. *Knee Surg Relat Res.* 2012; 24(4): 208-13.
- 234.- Kim YH, Park JW, Kim JS. High-flexion total knee arthroplasty: survivorship and prevalence of osteolysis: results after a minimum of ten years of follow-up. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94(15):1378-84.
- 235.- Han HS, Kang SB, Yoon KS. High incidence of loosening of the femoral component in legacy posterior stabilised-flex total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89(11):1457-61.
- 236.- Motififard M, Pesteh M, Etemadifar MR, et al. Causes and rates of revision total knee arthroplasty: Local results from Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res.* 2015; 4:111.
- 237.- Yoo JD, Kim NK. Periprosthetic fractures following total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.* 2015; 27(1):1-9.
- 238.- Lozano M, Basora M, Peidro L, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid administration during total knee arthroplasty. *Vox Sang.* 2008; 95(1):39-44.
- 239.- Wu Q, Zhang HA, Liu SL, et al. Is tranexamic acid clinically effective and safe to prevent blood loss in total knee arthroplasty? A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015; 25(3):525-41.
- 240.- Squizzato A, Lussana F, Cattaneo M. Post-operative arterial thrombosis with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants after total hip or knee arthroplasty. *Thromb Haemost.* 2015; 114(2):237-44.
- 241.- Poeran J, Rasul R, Suzuki S, et al. 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.
- 242.- Furnes O, Espehaug B, Lie SA, et al. Failure mechanisms after uni-compartmental and tricompartmental primary knee replacement with cement. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89(3):519-25.

- 243.- Kurtz SM, Ong KL, Lau E, et al. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(1):52-6.
- 244.- Everhart JS, Andridge RR, Scharschmidt TJ, et al. Development and Validation of a Preoperative Surgical Site Infection Risk Score for Primary or Revision Knee and Hip Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98(18):1522-32.
- 245.- Singh J, Politis A, Loucks L, et al. Trends in revision hip and knee arthroplasty observations after implementation of a regional joint replacement registry. *Can J Surg.* 2016; 59(5):304-10.
- 246.- Solís Sánchez G, Orejas Rodríguez-Arango G. Epidemiología y metodología científica aplicada a la pediatría (VI): Confusión e interacción. *An Esp Pediatr.* 1999; 51:91-6.
- 247.- Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, et al. Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29(9 Suppl):189-92.
- 248.- Park JH, Rasouli MR, Mortazavi SM, et al. Predictors of perioperative blood loss in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95:1777-83.
- 249.- Tan J, Chen H, Liu Q, et al. A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty. *J Surg Res.* 2013; 184:880-7.
- 250.- Alshryda S, Mason J, Vaghela M, et al. Topical (intra-articular) tranexámico acid reduces blood loss and transfusion rates following total knee replacement: a randomized controlled trial (TRANX-K). *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95:1961-8.
- 251.- Vigna-Taglianti F, Basso L, Rolfo P, et al. Tranexamic acid for reducing blood transfusions in arthroplasty interventions: a cost-effective practice. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014; 24:545-51.
- 252.- Zhang Y, Fu X, Liu WX, et al. Safety and efficacy of intra-articular injection of tranexamic acid in total knee arthroplasty. *Orthopedics.* 2014; 37:e775-82.
- 253.- Gómez-Barrena E, Ortega-Andreu M, Padilla-Eguíluz NG, et al. Topical intra-articular compared with intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in primary total knee replacement: a double-blind, randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96:1937-44.
- 254.- Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia.* 2015; 70 Suppl 1:50-3.
- 255.- Roberts I, Shakur H, Coats T, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess.* 2013; 17(10):1-79.
- 256.- Kim C, Park SS, Davey JR. Tranexamic acid for the prevention and management of orthopedic surgical hemorrhage: current evidence. *J Blood Med.* 2015; 6:239-44.
- 257.- Digas G, Koutsogiannis V, Meletiadis G, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduce blood loss in cemented total knee arthroplasty. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology.* 2015; 25(7): 1181-8.

- 258.- Hamlin BR, DiGioia AM, Plakseychuk AY, et al. Topical versus intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015; 30(3):384-6.
- 259.- Keyhani S, Esmailiejah AA, Abbasian MR, et al. Which Route of Tranexamic Acid Administration is More Effective to Reduce Blood Loss Following Total Knee Arthroplasty?. *Arch Bone Jt Surg*. 2016; 4(1):65-9.
- 260.- Pedersen AB, Mehnert F, Sorensen HT, et al. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement: a 15-year retrospective cohort study of routine clinical practice. *Bone Joint J*. 2014; 96-B(4):479-85.
- 261.- Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, et al. 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.
- 262.- Whiting DR, Gillette BP, Duncan C, et al. Preliminary results suggest tranexamic acid is safe and effective in arthroplasty patients with severe comorbidities. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472(1):66-72.
- 263.- Healy WL, Della Valle CJ, Iorio R, et al. Complications of total knee arthroplasty: standardized list and definitions of the Knee Society. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471(1):215-20.
- 264.- Chen Y, Chen Z, Cui S, et al. Topical versus systemic tranexamic acid after total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(41):e4656.
- 265.- Wang H, Shen B, Zeng Y. Comparison of topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled and prospective cohort trials. *Knee*. 2014;21(6):987-93.
- 266.- Llaua JV, Ferrandis R, Castillo J, et al. Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en el período perioperatorio y técnicas invasivas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2012; 59(6):321-30.
- 267.- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138(5):1093-100.
- 268.- Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138(5):1093-100.
- 269.- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009; 119(14):1873-82.
- 270.- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285(22):2864-70.
- 271.- Flavia FE, Carlos EFS, Tania CMC, et al. Applicability of the National Nosocomial Infections Surveillance System Risk for the Prediction of Surgical Site Infections. *The Brazilian J of Infectious Diseases*. 2007; 11(1):134-41.

- 272.- Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med*; 91(3B):152S–157S.
- 273.- NNIS report. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32(8):470-85.
- 274.- Huang F, Wu D, Ma G, et al. The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta-analysis. *J Surg Res*. 2014; 186(1):318-27.
- 275.- Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93(1):39-46.
- 276.- Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, et al. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. *Transfusion*. 2008; 48(3):519-25.





## FE DE ERRATAS

### ·Página 2, Apartado I.1.2 CLASIFICACIÓN:

-Dice: La secundaria está causada por distintos enfermedades...

-Debe decir: La secundaria está causada por distintas enfermedades...

### ·Página 3, Apartado I.1.5 DIAGNÓSTICO:

-Dice: La proyección más utilizadas...

-Debe decir: La proyección más utilizada...

### ·Página 16, Apartado I.4.1 GENERALIDADES:

-Dice: ...en ella se utilizan todos las técnicas anestésicas disponibles,

-Debe decir: ...en ella se utilizan todas las técnicas anestésicas disponibles,

### ·Página 25, Apartado I.4.2.11 Programas de ahorro de sangre:

-Dice: Así, la corrección de un estados anémico basal...

-Debe decir Así, la corrección de un estado anémico basal...

### ·Página 28, Apartado b) Enfermedad tromboembólica venosa:

-Dice: Las medias de compresión neumática externa junto a la anticoagulación reduce significativamente la trombosis venosa.

-Debe decir: Las medias de compresión neumática externa junto a la anticoagulación reducen significativamente la trombosis venosa.

### ·Página 55, Apartado -Coagulación intravascular diseminada (CID):

-Dice: ...cuando se disponga de las instalaciones de laboratorio de hematología y la experiencia necesarias.

-Debe decir: ...cuando se disponga de las instalaciones de laboratorio de hematología y la experiencia necesaria.

### ·Página 71, Apartado V.1.3 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:

-Dice: Todos los datos necesarios para la realización del estudio se recogió...

-Debe decir: Todos los datos necesarios para la realización del estudio se recogieron...

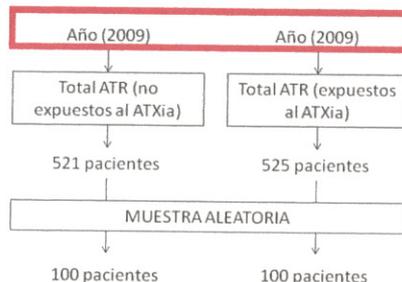
### ·Página 74, Apartado V.2.5.1 Estudio piloto:

-Dice: La muestras total de casos intervenidos...

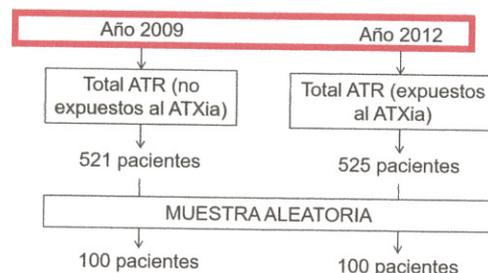
-Debe decir: La muestra total de casos intervenidos...

### ·Página 85, Figura VI.1.1. Diagrama de flujos:

-Dice:



-Debe decir:



### ·Página 87, Figura VI.1.3:

-Dice: Figuras VI.1.3. ASA recodificado a bajo riesgo y alto riesgo.

-Debe decir: Figura VI.1.3. ASA recodificado a bajo riesgo y alto riesgo.

**·Página 100, Figura VI.1.19:**

-Dice: Tratamiento recibido para la hipotensión arterial postoperatoria.

-Debe decir: Total drenado (ml).

**·Página 111, Figura VI.2.1:**

-Dice: Curva ROC de la caída de Hb  $\geq$  4 g/dl.

-Debe decir: Curva ROC de la caída de Hb  $\geq$  4 g/dl.

**·Página 113, Tabla VI.2.7:**

-Dice: Incidencia y riesgo relativo de las variables incluidas en el estudio multivariante de los eventos hemorrágicos totales.

-Debe decir: Incidencia y riesgo relativo de las variables incluidas en el estudio multivariante de los eventos hemorrágicos totales.

**·Página 113, Tabla VI.2.8:**

-Dice: Resultados del estudio multivariante de los eventos hemorrágicos totales.

-Debe decir: Resultados del estudio multivariante de los eventos hemorrágicos totales.

**·Página 115, Tabla VI.2.14:**

-Dice:

	Caída de Hb < 4 g/dl	Caída de Hb $\geq$ 4 g/dl
Sin ATXia	7	8
Con ATXia	18	1

-Debe decir:

	Caída de Hb $\geq$ 4 g/dl con AAS o Triflusal	Caída de Hb $\geq$ 4 g/dl Clopidogrel o Acenocumarol
Sin ATXia	7	8
Con ATXia	18	1

**·Página 125, Apartado -Puntuación y escala Caprini de riesgo de ETEV excluyendo la ATR:**

-Dice: ... un 3,5 % de pacientes con riesgo de trombosis venosa moderado o alto si se suspendía el ACO previo...

-Debe decir: ... un 2 % de pacientes con riesgo de trombosis venosa moderado o alto si se suspendía el ACO previo...

**·Página 138, Apartado -Volumen transfundido del recuperador:**

-Dice: ...y los requerimiento transfusionales<sup>215,216</sup>.

-Debe decir: ...y los requerimientos transfusionales<sup>215,216</sup>.

**·Página 148, Apartado VII.2.1 EVENTOS HEMORRÁGICOS:**

-Dice: ...como de presentar algún eventos hemorrágico analizado...

-Debe decir: ...como de presentar algún evento hemorrágico analizado...

**·Página 175, Apartado 1.-PREOPERATORIO:**

-Dice: ...ECG y radiografías torácica postero-anterior y lateral).

-Debe decir: ...ECG y radiografías torácicas postero-anterior y lateral).