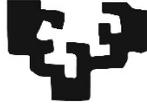


eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

Departamento de Cirugía y Radiología y Medicina Física
Facultad de Medicina y Enfermería

Valoración del sangrado perioperatorio en artroplastia total de cadera mediante fórmulas hematimétricas

Borja Barrachina Larraza

Vitoria, 2024

Directores: Ignacio García-Alonso Montoya

Amanda López Picado

Agradezco su dedicación a los directores de esta tesis:

Al Dr Ignacio García Alonso, quien me ha transmitido de modo constante tranquilidad, orden y sentido común en el desarrollo del proyecto. A la Dra Amanda López Picado, que me contagió ya hace muchos años su ilusión incombustible por la investigación y el entusiasmo por buscar más preguntas cada vez que conseguíamos encontrar respuestas.

Agradezco a la Anestesia, aquella en la que los segundos cuentan, que me haya permitido durante tantos años conocerla, algunas veces sufrirla, y muchas más disfrutarla durante largas horas en quirófano. La Medicina tiene algo, posiblemente no del todo conocido, que hace que conviertas tu percepción del dolor, del miedo, o del sufrimiento de los pacientes en un reto, personal y colectivo, para remediarlo. A veces se consigue, otras sólo parcialmente. Este trabajo nace de la natural necesidad de mejorar nuestra atención a ellos.

Agradezco a todos y cada uno de mis compañeros del Servicio de Anestesia del Hospital Txagorritxu, porque sólo desde un ambiente tan familiar y cercano podría explicarse que hubiera encontrado tanta colaboración, disponibilidad y esfuerzo para el desarrollo del trabajo. Anuska, Ana, gracias por vuestra amistad, por vuestro apoyo permanente, por acompañarme.

Gracias al Dr César Valero, por tener la capacidad de mirar a lo lejos, de innovar, de fomentar el conocimiento, de empeñarse en otorgar a la Anestesia el lugar que merecía. Su estímulo e inspiración han sido fundamentales para orientar el viaje hacia Ítaca.

A mi compañera de peripecias y residencia y amiga María Remón, por su refuerzo positivo, por sumarse a la investigación, y por remar.

A Ibai, a Ania, a tantos residentes que se dejaron engañar pesando gasas, entregando consentimiento y apuntando cifras, o compartiendo reflexiones frikis sobre el sangrado. No puedo recompensar todo el tiempo y esfuerzo que habéis invertido. Gracias.

Gracias a Bea y a Lourdes por aceptar sin condiciones cuando sólo era esto una propuesta, por facilitar el trabajo desde el primer al último minuto.

Y porqué no, a mis amigas y amigos, a la Cuadrilla. Aunque llegue un poco tarde, no negaré que me hace ilusión sumarme al nutrido grupo de doctores que habitan en ella, aunque no sea ello lo que más me motive agradecerlos, sino cuánto me alegráis la vida, veros tan poco, pero sentirlos tan cerca...

Hacer la tesis siendo padre permite a uno darse cuenta del esfuerzo sin garantías que supone educar a un hijo. Quiero agradecerles a los míos el

haber apostado todo por nosotros. Papá, ningún paciente me regaló una botella de coñac que ofrecerte, pero no habría barriles que compensasen tu entrega por hacer mejor a tu familia. Mamá, sólo quienes te conocemos podemos calibrar tu descomunal capacidad de trabajo, tu iniciativa y pensamiento positivo. Nada sin embargo es comparable a tu amor y esfuerzo con nosotros cuatro. Gracias a los dos.

Y a mi tía Jose, la piedra angular, el colchón salva-vidas, gracias por tu interés y por tu apoyo. Y gracias Amatxi, eternamente agradecido.

Gracias hermanas por confiar tanto en mí, por aceptarme con mis defectos. Sois tres ejemplos de superación. Seguiremos agarrados todos de la mano para no perdernos.

Gracias a Candela y gracias a Iñigo. Vosotros dos le dais sentido a todo esto.

Y a ti, Cristina, gracias por tu amor. Por soportarme, alegrarte, escucharme, contarme, por compartir conmigo esta tesis, y todo el resto, la vida, el camino, el Proyecto.

INTRODUCCIÓN	1
Transfusión sanguínea y cirugía	3
Breve historia de la transfusión sanguínea:	3
Situación actual de la Transfusión Sanguínea en el ámbito perioperatorio	4
Riesgos inherentes a la transfusión sanguínea	4
Efectos adversos	4
Enfermedades Infecciosas:	8
La sangre, un recurso escaso	9
Rechazo a recibir transfusiones sanguíneas.....	9
Situación actual de la Transfusión Sanguínea en el ámbito perioperatorio	9
Importancia de las medidas de ahorro.....	12
Parámetros de monitorización de la situación del paciente quirúrgico	13
Importancia de la cuantificación del sangrado	14
Diferentes métodos y técnicas para el cálculo del sangrado quirúrgico	15
Estimación visual del sangrado.....	16
Método gravimétrico.....	16
Fórmulas hematimétricas.....	17
Otros métodos.....	17
Aplicación a nuestro trabajo de Tesis Doctoral.....	18
Artroplastia total de cadera y hemorragia periopertatoria	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
1. SANGRADO PERIOPERATORIO.....	21
1.1 Descripción del ensayo aleatorizado prospectivo.....	21
1.1.1. Pacientes.....	21
1.1.2 Protocolo del proceso quirúrgico	22

1.1.3 Tratamientos aplicados	24
Grupo TXA-A	24
Grupo TXA-B	24
Grupo CONTROL	24
1.1.4 Variables analizadas	25
1.1.5 Estimación de Sangrado	25
“Sangrado Quirófano”: Método Gravimétrico	25
1.1.6 Detección de trombosis.....	26
1.1.7 Estadística.....	26
Cálculo Tamaño Muestral.....	26
Descriptores utilizados	27
Análisis estadístico.....	27
1.1.8 Consideraciones éticas	27
1.2. Aplicación de diferentes fórmulas hematimétricas para la medición del sangrado perioperatorio.	28
1.2.1 Determinación de sangrado objetivable	28
1.2.2 Fórmulas para la determinación del volumen de pérdida sanguínea perioperatoria.....	28
Estimación del volumen sanguíneo total del paciente	29
Estimación del volumen sangrado.....	29
Fórmulas elegidas para la comparación en el estudio	30
1.2.3 Análisis estadístico.....	32
1.2.4 Consideraciones éticas	33
2. SANGRADO INTRAOPERATORIO	33
2.1. Pacientes.....	33
2.2. Determinación del sangrado	34

Estimación de sangrado por Método Gravimétrico:.....	34
Estimación de Sangrado por fórmulas	34
Fórmulas para la determinación del volumen de pérdida sanguínea intraoperatoria	35
Fórmula HUA	35
Fórmula CRIS 1,5 y CRIS 3,5.....	36
2.3 Estudios estadísticos.....	38
Cálculo del tamaño muestral.....	38
Análisis Estadístico.....	38
Consideraciones Éticas	39
RESULTADOS.....	40
1. SANGRADO PERIOPERATORIO.....	41
1.1. Hipótesis: el método gravimétrico y las fórmulas hematimétricas no son equivalentes.	41
1.2.1. Medición del sangrado perioperatorio hasta 48 h tras la intervención quirúrgica.....	46
1.2.2. Medición del sangrado perioperatorio hasta 4 días tras la intervención quirúrgica.....	47
1.3. Nueva Fórmula. Correlación con fórmulas clásicas.....	49
2. SANGRADO INTRAOPERATORIO	51
2.1. Propuesta de nuevas fórmulas hematimétricas para la medición del sangrado intraoperatorio	51
2.2. Elaboración de una calculadora de sangrado intraoperatorio con moderada correlación con el método gravimétrico	54
DISCUSIÓN	57
DISCUSIÓN DEL ESTUDIO SOBRE SANGRADO PERIOPERATORIO.....	58
DISCUSIÓN DEL ESTUDIO SOBRE SANGRADO INTRAOPERATORIO.....	62

CONCLUSIONES.....	67
BIBLIOGRAFIA	68

INTRODUCCIÓN

Transfusión sanguínea y cirugía

Breve historia de la transfusión sanguínea:

Desde la antigüedad, hace más de dos mil años, se han recogido experiencias e intentos de transfusión de sangre. Sin embargo, estas primeras tentativas fueron absolutamente ineficaces, y estaban abocados al fracaso, resultando en la mayoría de las ocasiones el fallecimiento del receptor.

Hubo que esperar hasta el siglo XVII cuando, en virtud de los avances significativos en el campo de la transfusión de sangre, se documentó la primera transfusión exitosa en 1665 realizada por el médico inglés Richard Lower¹.

A partir de entonces, y en los siglos subsiguientes, se consiguieron grandes logros en el desarrollo de las técnicas y en la comprensión de las necesidades en la transfusión de sangre, lo cual trajo consigo la posibilidad de establecer métodos más seguros y eficaces. No fue hasta el siglo XIX, cuando por un lado tras la introducción de la anticoagulación, que permitió el almacenamiento más seguro de la sangre y la transfusión de volúmenes mayores, así como por otro el descubrimiento de los grupos sanguíneos por parte de Karl Landsteiner en 1901, facilitando una mayor compatibilidad entre el donante y el receptor, se pudo utilizar esta herramienta de un modo fiable y más extendido².

Fue en el contexto bélico mundial de finales del s XIX y comienzos del XX cuando se consiguió extender de forma masiva este procedimiento, para el tratamiento de hemorragias entre los soldados heridos. No obstante, aún presentaba grandes inconvenientes, como eran los derivados de las complicaciones por transmisión de enfermedades infecciosas.

Posteriormente, a lo largo del siglo XX, se alcanzaron avances importantes en la seguridad de la transfusión de sangre, como la introducción de pruebas de diagnóstico de enfermedades infecciosas, algunas tan relevantes como la infección por el virus de la hepatitis o el VIH.

Así mismo, se añadieron técnicas de fraccionamiento de la sangre, lo cual permitió la separación de los componentes sanguíneos y con ello la transfusión de hemoderivados específicos en relación a las necesidades concretas de cada paciente³.

Se une a todo ello el desarrollo de los servicios de transfusión responsables de los bancos de sangre hospitalarios, la protocolización clínica y los estándares de seguridad y gestión de los procesos, así como el desarrollo de una red sanitaria compleja que, unida a las campañas de concienciación social, han permitido dar respuesta a la donación, el almacenamiento, gestión y transfusión de los componentes sanguíneos⁴.

Situación actual de la Transfusión Sanguínea en el ámbito perioperatorio

La transfusión de productos sanguíneos en general, y en medicina perioperatoria en particular, está caracterizada por tres circunstancias que debemos tener en cuenta: no está exenta de riesgos, es un recurso escaso y hay un número creciente de paciente que rechazan el procedimiento.

Analizaremos con detalle cada uno de estos aspectos.

Riesgos inherentes a la transfusión sanguínea

Aunque los avances en los últimos años han hecho mejorar de forma considerable la seguridad de las transfusiones, éstas no se encuentran exentas de riesgo. Se asocian a efectos adversos inmunológicos, al riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, y en la medida que pueden causar inmunomodulación en el sujeto transfundido, al aumento de infecciones bacterianas postoperatorias, entre otras complicaciones.

Efectos adversos

Entre los diferentes efectos adversos, podemos considerar por un lado efectos inmediatos, y por otro los efectos retardados⁵⁻⁹.

Efectos adversos inmediatos:

Se producen a la vez que se transfunde o inmediatamente después.

1. Los más relevantes son las **reacciones transfusionales hemolíticas agudas**, debido a la destrucción acelerada de los hematíes transfundidos, en relación a

reacciones del tipo antígeno-anticuerpo. Pueden producirse bien intravascular, actuando sobre la vía clásica del complemento de forma completa (lisis de la membrana de los hematíes a través de anticuerpos líticos, como Ac anti-A, anti-B, o anti-AB), o bien hemólisis extravascular a través de los macrófagos, activando el complemento de forma incompleta. Dentro de este grupo de reacciones podemos diferenciar:

- a. La causa más frecuente de estas reacciones está en relación con la incompatibilidad ABO, transmitiendo hematíes al receptor, en cuyo plasma existen anticuerpos frente a antígenos de la donación. Son reacciones muy graves y riesgo mortal, por liberación de mediadores (anafiltóxicos y liberación de sustancias vasoactivas) que pueden desembocar en CID y fallo renal.
 - b. Otro tipo de incompatibilidad ABO ocurre cuando se transfunde sangre con anticuerpos (Anti-A o Anti-B) a un receptor con hematíes A o B. En estos casos la destrucción suele ser extravascular.
 - c. También es posible encontrar este tipo de reacciones por anticuerpos que in vitro no son líticos, o lentamente líticos, pero in vivo activa el sistema mononuclear fagocítico, dando lugar a hemoglobinemia. Este tipo de reacciones suelen producirse con Anti-D, Anti-C, Anti-Lewis, Anti-Jka, Anti-Jkb...
2. Las reacciones más frecuentes en la transfusión sanguínea son las **reacciones febriles no hemolíticas**. Su diagnóstico se efectúa por exclusión del resto, y se define por la elevación de la temperatura del paciente, con respecto a la pretransfusional, de más de 1 °C. en general, se deben a reacciones por la presencia de anticuerpos leucocitarios o plaquetarios, y requieren la extracción de más del 90% de los mismos para evitarlo.
 3. La **reacciones anafilácticas y urticarias**, en relación a hipersensibilidad inmediata, desembocando en shock anafiláctico severo, se deben a la liberación del complemento. En general, los mecanismos de producción de estas reacciones no se conocen del todo, aunque pueden estar en relación con

productos solubles en plasma. Es por ello que suelen ser más frecuentes en la transfusión de plasma.

4. En ocasiones pueden producirse **reacciones pulmonares no cardiogénicas**, conocida como TRALI, en la que se produce insuficiencia respiratoria sin aparecer datos de fallo cardíaco. Pueden producirse por dos mecanismos. Uno de ellos se debe a la reacción de anticuerpos leucocitarios del donante y leucocitos del receptor, dando lugar a agregados leucocitarios que son retenidos en la microcirculación pulmonar, y como consecuencia produciendo cambios en la permeabilidad pulmonar. Un mecanismo alternativo se produce a través de la activación del complemento, que libera histamina y serotonina, y dando lugar igualmente a leucoémbolos de agregados granulocíticos. Se tratan con corticoides endovenosos y soporte ventilatorio.
5. La **contaminación bacteriana** hoy en día es muy infrecuente, pero se puede producir por dos mecanismos:
 - a. Contaminación de sistemas antes de la esterilización, permaneciendo tras la misma bacterias termorresistentes.
 - b. El empleo de equipos o soluciones contaminadas usadas para la leucoaféresis.

Normalmente se trata de bacilos gram negativos. Normalmente el examen microscópico de las unidades no es un método válido de detección, y la administración profiláctica de antibióticos no ha demostrado ser efectiva ni adecuada.

Puede producir colapso inmediato (shock, hiperpirexia, incluso CID) o a veces el cuadro clínico aparece a las horas.

6. Como todo volumen que se infunde endovascular, debemos tener en cuenta que en función de las características del paciente (función cardiorrespiratoria limitada), la velocidad de infusión, o el volumen total infundido en relación a las características antropométricas del paciente, pueden dar lugar a fenómenos de **sobrecarga circulatoria**, insuficiencia cardíaca congestiva, e incluso edema pulmonar. Puede requerir monitorización hemodinámica avanzada para su diagnóstico, soporte de oxigenación y ventilación, así como diuréticos.

7. Fenómenos de **hemólisis no inmune**: bien por la administración de sangre a través de vías con suero glucosado al 5%, que da lugar a lisis tisular, o bien por calentamiento excesivo de la sangre en escenarios de hemorragia y transfusión masiva, calentando la sangre a temperaturas superiores a 50°C.

Efectos adversos retardados:

Se producen en las horas o días subsiguientes a una transfusión, y entre ellos podemos destacar:

1. **Reacciones transfusionales hemolíticas retardadas.** Se producen por la destrucción acelerada de los hematíes transfundidos tras un intervalo durante el cual el receptor monta una respuesta inmune frente a un antígeno transportado por los hematíes del paciente. Suele producirse por transfusión de hematíes incompatibles, pero inicialmente la cantidad de anticuerpos en el suero del receptor es demasiado baja para producir una reacción, y pasados los días, hay un rápido aumento de anticuerpos y con ello lisis de hematíes. El máximo suele darse entre el día 4º y 13º tras la transfusión.
2. **Enfermedad de injerto contra huésped**, producido cuando los linfocitos T del injerto alogénico (del donante) reconocen los tejidos del huésped como extraños, iniciando un ataque contra los mismos. Suele producirse entre los 4 y 30 días tras la transfusión, y más frecuentemente en el trasplante de médula ósea y asociada a la transfusión.
3. **Púrpura trombopénica postransfusional**, que se refiere a la presencia de trombocitopenia profunda una semana tras la transfusión, por la presencia de aloanticuerpos antiplaquetarios. Es más frecuente en mujeres, la mayoría de las cuales han sido inmunizadas en embarazos previos.
4. **Sobrecarga de hierro.** Debemos tener en cuenta que un litro de sangre contiene 500 mg de hierro, mientras que la extracción diaria es de sólo 1 mg. Suele presentarse con cantidades elevadas de unidades de sangre transfundidas (10 o 15 unidades), ya que la transferrina está así totalmente saturada, por lo que el

hierro comienza a depositarse en células parenquimatosas de diferentes tejidos, produciendo daño sobre éstos.

Enfermedades Infecciosas:

Por otro lado, y a pesar de ser una práctica segura, la transfusión sanguínea lleva consigo riesgos en relación a la transmisión de enfermedades infecciosas¹⁰⁻¹².

Actualmente en el mundo desarrollado el riesgo de transmisión es muy bajo, sobre todo en relación a una mejor selección de los donantes, y un incremento en la sensibilidad y especificidad de las técnicas de screening para los agentes transmisibles más importantes.

Además, la leucorreducción, obligatoria en casi todos los países europeos, elimina los virus que se transmiten asociados a los leucocitos: CMV, VEB, HTLV1, HHV-8...

En España, son obligatorias las pruebas diagnósticas en donante para el VHB (HbsAg); VIH (Anti VIH 1,2); VHC (anti-VHC y Ag core VHC).

Con todo, las incidencias de transmisión en España rondan 1/74.000 para VHB, 1/149.000 para VHC y 1/ 513.000 para VIH.

Existen virus recientemente descubiertos que pudieran tener alguna capacidad de transmitirse en transfusiones de sangre, como son el HHV-8 (SK) o el VHG/GBV-C, que aunque se han podido detectar en donantes sanos, no se ha demostrado relación con patología en el receptor.

Otros agentes emergentes infecciosos que podrían dar lugar a problemas en el receptor, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, son el Virus del Nilo Occidental, la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-JaKob, y el Parvovirus B19.

Por otro lado, los parásitos del paludismo y la enfermedad de Chagas han ganado gran relevancia en los últimos años, por presencia de población inmigrante donante, proveniente de países en los cuales la enfermedad es endémica. Su transmisión se evita exclusivamente por la selección de los donantes.

Según el último Informe Anual del Sistema Nacional para la seguridad Transfusional de 2021¹³, y en relación a las prevalencias de diagnóstico viral en las unidades transfundidas:

- 1- VIH: la media española se encontraba en 3,5 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que la media de Euskadi era de 1,2
- 2- VHC: la media española se encontraba en 4,2 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que la media de Euskadi era de 6.
- 3- VHB: la media española se encontraba en 8,5 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que la media de Euskadi era de 4,9.

La sangre, un recurso escaso

La sangre es un recurso escaso y caro, que provoca en algunas ocasiones que los Servicios de Transfusión hospitalarios no dispongan de suficientes reservas de hemoderivados para cirugías programadas sangrantes.

Rechazo a recibir transfusiones sanguíneas

Sin olvidar a un cada vez más numeroso grupo de pacientes que no sólo por motivos religiosos se niegan a recibir tratamiento con productos sanguíneos, y solicitan soluciones alternativas.

Situación actual de la Transfusión Sanguínea en el ámbito perioperatorio

Desafortunadamente, a día de hoy no se han podido sintetizar transportadores de oxígeno que pudieran sustituir las funciones de los hematíes. Por ello, se hace imprescindible la implantación de sistemas sanitarios que garanticen la existencia de programas de donación de componentes sanguíneos, de conservación y de gestión de los mismos. Es ésta la razón por la que se han desarrollado universalmente los bancos de sangre.

No obstante, en las últimas décadas, los datos de transfusión de componentes sanguíneos pronostican una tendencia al mayor consumo y a la disminución de la población donante. Cada vez se hacen más necesarias estrategias de marketing, por parte de los citados bancos de sangre, para conseguir sensibilizar a la sociedad de la

necesidad de contribuir a través de la donación altruista de componentes sanguíneos, para a su vez conseguir la sostenibilidad del sistema¹⁴.

Hoy en día, son varios los factores a tener en cuenta que pueden afectar a una restricción en la donación y un aumento de las necesidades de transfusión. Los factores principales que afectan a este desbalance podemos concretarlos en:

1- Incremento del consumo de componentes sanguíneos:

1.1 En especial esta circunstancia se debe a los avances terapéuticos en el campo de la Hematología y de la Oncología, lo cual ha dado lugar al aumento de transfusiones en general, y en especial de algunos componentes, como los trasplantes alogénicos de células progenitoras, que han pasado a multiplicarse por cuatro¹⁵.

1.2 Por otro lado, el aumento de los procedimientos de cirugía mayor, aun cuando trate de realizarse cada vez más con cirugías menos invasivas, ha traído consigo un aumento de las necesidades transfusionales en valores absolutos¹⁶.

1.3 Así mismo, el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de las poblaciones, conlleva un aumento de las necesidades, de tal manera que en algunas series, el consumo global de hematíes para una población de 100.000 habitantes, pasa de 2.184 unidades cuando se trata de menores de 65 años, a más de 15.000 para mayores de 65 años¹⁷.

1.4 Además, se ha demostrado cómo los hábitos transfusionales de los médicos prescriptores en una u otra región del Mundo, con independencia de las características poblacionales, dan lugar a una variabilidad enorme (variaciones que rondan el 100%) en los índices transfusionales de diferentes zonas geográficas¹⁸.

2- Descenso en las donaciones sanguíneas:

Desde hace ya muchos años, se viene constatando el descenso en las donaciones. En un artículo publicado en 2003 en EEUU, el margen de seguridad entre donaciones y transfusión había pasado en 10 años de un 13,8% a un 9,1 %. Esta misma situación se ha replicado en otras zonas, como Dinamarca o Mecklemburg- West Pomerania (Alemania)¹⁹.

En España, se experimenta la misma tendencia. Se ha postulado por un lado el periodo de transición social que se está experimentando a nivel colectivo y especialmente en las nuevas generaciones, pasando de una sociedad más materialista e individualista, a una postmaterialista, con mayor tolerancia a la diversidad, un sistema de valores más colectivos. Sin embargo, dicha situación no se traduce de forma automática en un aumento de las donaciones, sino más bien al contrario. Es probable que esto se deba a dos situaciones fundamentales:

2.1 Una sociedad más tolerante y diversa da lugar a comportamientos más laxos en las relaciones, y mayor movilidad geográfica, lo que reduce el porcentaje de potenciales donantes.

2.2 Por otro lado, y sumado al punto anterior, los bancos de sangre cada vez son más estrictos con los requisitos de los potenciales donantes.

Esta situación social actual, los bancos de sangre se ven obligados a revolucionar sus procesos de atracción de donantes, ofreciendo más información y más precisa sobre la necesidad social del acto voluntario y altruista de la transfusión; deben multiplicarse los puntos de donación con equipos móviles para acercarse físicamente los posibles donantes; deben participar de un modo más intenso en eventos sociales; deben investigar mayor conocimiento sobre la posible población donante para adaptarse a sus preferencias.

La OMS aconseja un índice de donación para poder funcionar un sistema sanitario con garantías, de al menos 45 donaciones por 1000 habitantes.

Según el Informe Anual del Sistema Nacional para la seguridad Transfusional, en su último informe de 2021 España globalmente presenta un índice de 36,48, si bien existen diferencias sustanciales entre comunidades, encontrando algunas como Extremadura que rebasan las 48 donaciones por 10.000 habitantes, mientras que otras como Canarias no llegan siquiera a 30. Euskadi actualmente rebasa la media nacional con 38 donaciones por cada 10.000 habitantes, pero todavía lejos de las recomendaciones de la OMS¹³.

Importancia de las medidas de ahorro

Estas circunstancias generan la necesidad de encontrar medios que permitan minimizar el sangrado y sus consecuencias, así como ser muy estrictos con las indicaciones precisas de la transfusión de componentes sanguíneos. Se hacen necesarias nuevas alternativas más accesibles y cuyo uso ofrezca mayor seguridad para el paciente²⁰.

Muchas de éstas son efectivas de modo individual; sin embargo, la opción de combinarlas en un algoritmo único es más recomendable al evitar al paciente el riesgo añadido derivado de la anemia perioperatoria²¹. Se sugiere que tanto la anemia preoperatoria, principal factor de riesgo transfusional en cirugía ortopédica, como la transfusión de sangre alogénica, se asocian de modo independiente con resultados adversos (infecciones perioperatorias, estancia hospitalaria, mortalidad...)²². Uno de los campos en los que se han implementado dichas medidas es el de la cirugía ortopédica, a la que tradicionalmente se atribuye importantes pérdidas sanguíneas, y donde han demostrado claramente su eficacia.

Se han propuesto numerosas estrategias a fin de limitar el riesgo de sangrado y la necesidad de transfusiones alogénicas perioperatorias: donación autóloga predeposición, sistemas de reinfusión sanguíneo intra y postoperatorios, mantenimiento del paciente durante la cirugía por medio de una hipotensión controlada, hemodilución normovolémica o descenso del trigger transfusional, es decir, el valor del parámetro analítico de referencia (bien sea hemoglobina o hematocrito) a partir del cual el paciente pudiera ser transfundido²³. Algunas de estas técnicas exigen dispositivos costosos y que requieren tiempo^{24, 25} y no siempre aseguran una calidad sanguínea óptima²⁶.

Por otro lado, numerosos fármacos han sido propuestos para reducir el riesgo transfusional perioperatorio, tanto en el preoperatorio (eritropoyetina, vitamina B12 y ácido fólico...)²⁷ en el perioperatorio²⁸ (hierro endovenoso, antifibrinolíticos...), o en casos de hemorragia masiva (complejos protrombónicos, Factor VII recombinante humano...)^{29, 30} con resultados diversos³¹.

El ácido tranexámico (TXA) es un fármaco antifibrinolítico ampliamente utilizado para la reducción de las pérdidas sanguíneas en la ATC. TXA es un fármaco que interfiere en la fibrinólisis^{32, 33} reduciendo el sangrado y el riesgo de transfusiones. La hipoxia vascular,

la hipotensión y la circulación de citoquinas que se produce ante la agresión quirúrgica, induce un aumento de la fibrinólisis³⁴. Ello ha dado lugar al amplio uso de este fármaco en diferentes escenarios quirúrgicos.

La utilización de todas estas técnicas y fármacos, encaminados a limitar el sangrado y reducir el riesgo transfusional perioperatorio, se basa en los resultados de distintos ensayos clínicos y metaanálisis^{35,36} donde, en numerosas ocasiones, el objetivo principal fue comparar la pérdida sanguínea medida en cada grupo.

Es evidente por tanto que se requieren sistemas de control del sangrado perioperatorio, que ofrezcan la suficiente exactitud y precisión para evaluar y comparar, bien la instauración de una nueva técnica quirúrgica frente a otra previa, bien para comprobar el beneficio del uso de un nuevo fármaco en el entorno quirúrgico, o bien incluso para reforzar la indicación de transfusión de productos sanguíneos.

No deja de ser curioso que en medicina perioperatoria, a día de hoy, se vayan añadiendo cada vez más variables de monitorización de los pacientes quirúrgicos, bien sea para controlar la homeostasia del paciente a nivel neurológico, cardiovascular, respiratorio, térmico, hidroelectrolítico, analgésico... Y sin embargo, un parámetro tan relevante como el volumen de sangrado, es a menudo obviado en el registro rutinario de una intervención quirúrgica. Y si se cuantifica, en muchos casos no deja de ser una estimación visual, o se basa en mediciones poco exactas.

Parámetros de monitorización de la situación del paciente quirúrgico

En medicina perioperatoria, la fluidoterapia en general y la hemoterapia en particular, se guían en función de una serie de parámetros, bien sean hemodinámicos (fluidoterapia guiada por objetivos)^{37,38}, datos analíticos (hemoglobina o hematocrito) y/o estimación del sangrado quirúrgico³⁹.

La función del anestesiólogo juega un papel crucial durante el proceso quirúrgico, tratando en todo momento mantener la homeostasia del paciente. El paciente, en relación a su situación funcional y comorbilidades, y en función de la intervención quirúrgica y la técnica que vaya a realizarse, debe ser mantenido en un estado de

estabilidad clínica, de tal modo que supere el proceso quirúrgico en las mejores condiciones posibles.

Para ello, se hacen indispensables variables de monitorización del paciente que permitan valorar el estado del mismo en cada momento. En este sentido, el control de las variables hemodinámicas (presión arterial, gasto cardíaco...), los parámetros respiratorios (saturación de oxígeno, parámetros de ventilación mecánica...), o la situación neurológica del paciente (parámetros de profundidad anestésica, saturación cerebral, niveles de analgesia...) son claves para poder evaluar y tratar complicaciones eventuales durante o tras una intervención.

La mejora de la seguridad del proceso quirúrgico y la disminución de la morbimortalidad asociada en las últimas décadas, ha sido posible al desarrollo de tecnología cada vez más fiable en cada uno de los aspectos comentados, proporcionando parámetros de valoración del paciente que han servido para guiar las decisiones de los profesionales de un modo más eficaz y seguro.

Importancia de la cuantificación del sangrado

Misura ciò che è misurabile e ciò che non è misurabile rendilo misurabile, o lo que es lo mismo, Mide lo que sea medible, y lo que no lo sea, hazlo medible. Estas palabras han sido atribuidas al genial Galileo Galilei, aunque no exista una cita exacta donde se recoja. Sin embargo, el científico del siglo XIX William Thomson, defina con otras palabras esta misma opinión cuando dice *Sabemos de qué hablamos cuando somos capaces de medirlo*⁴⁰.

Probablemente hay pocas circunstancias en medicina perioperatoria tan cercanas a esta realidad, como ocurre con la cuantificación del sangrado periquirúrgico. A pesar de existir decenas de parámetros que nos valoran de modo continuo el estado fisiológico del paciente, se constata un cierto vacío en un aspecto tan básico como saber cuánta sangre está perdiendo el paciente en quirófano o tras pasar por éste.

El conocimiento preciso del sangrado de un paciente en quirófano tiene una importancia muy relevante⁴¹, puesto que este dato puede tener un potencial valor en relación con:

- 1- Establecer la calidad de un proceso o técnica quirúrgica, bien como valor absoluto, o como comparación a otras técnicas, como por ejemplo aplicación de anestesia general o regional para una determinada intervención.
- 2- Ayuda a la decisión en la indicación de transfusión de concentrado de hematíes.
- 3- Diagnóstico de sangrado oculto en quirófano, cuando el volumen estimado es mayor del observable, o como sospecha de diagnóstico de coagulopatía, cuando el sangrado es mayor del esperable para una determinada cirugía.

Diferentes métodos y técnicas para el cálculo del sangrado quirúrgico

A pesar de que, como venimos señalando, se hacen necesarias herramientas o sistemas de cálculo que valoren el sangrado de los pacientes en el ámbito perioperatorio, sin embargo, no se ha podido hasta el momento establecer una herramienta de consenso con suficiente exactitud y precisión para este propósito.

Numerosos estudios plantean una gran variedad de tipos de métodos de determinación de pérdidas sanguíneas, que van desde medidas de cuantificación directas, fórmulas complejas basadas en datos antropométricos y parámetros analíticos⁴², o tecnología en desarrollo con este objetivo^{43, 44}.

El principal problema de esta situación está en relación con el hecho de que en la actualidad no se dispone de un método gold standard que nos permita medir con exactitud los volúmenes sanguíneos que pierde el paciente durante una intervención quirúrgica, ni existe acuerdo sobre qué sistema de medición debe utilizarse para realizar la determinación de pérdidas sanguíneas. Ello impide a su vez el incorporar nueva tecnología, o herramientas que confieran suficiente seguridad, puesto que aun suponiendo que estas técnicas fueran certeras, no podemos compararlas con otros procedimientos que sirvan como referencia.

La mayoría de las técnicas que hoy en día se llevan a cabo, bien de manera rutinaria en la práctica clínica, o bien con fines de investigación, podríamos resumirlas en:

Estimación visual del sangrado.

Se trata probablemente del método más ampliamente extendido en la práctica clínica habitual de un quirófano, y el que mayoritariamente se recoge en los registros y documentos de la historia clínica del paciente que hacen referencia al intra o postoperatorio. Es evidente que es el más sencillo de utilizar, puesto que se basa en la estimación que bien la enfermera, el anestesiólogo o el cirujano creen estimar en base a la observación del escenario donde se realiza la intervención.

Se ha comprobado que este método es muy poco exacto, presentando diferencias considerables entre la estimación de los diferentes profesionales⁴⁵, aun cuando se realice tras entrenamiento específico⁴⁶. La existencia de “sangre oculta”, no recogida en los contenedores de los aspiradores que utilizan los cirujanos durante la intervención, o no presente en las gasas empapadas con sangre, normalmente infraestima el verdadero volumen de sangrado⁴⁷.

Método gravimétrico

Probablemente a día de hoy es el método más utilizado como referencia para el cálculo del sangrado intraoperatorio, lo cual tampoco significa que sea el más exacto. Se basa en realizar un balance entre la suma del volumen recogido en los contenedores de los aspiradores quirúrgicos, más el pesaje de las gasas que contengan sangre del paciente, y a ello restarle el peso del mismo número de gasas secas, así como el volumen de sueros lavadores utilizados.

Esta técnica exige esmerarse en la medición precisa de cada elemento (conocer el volumen exacto de suero lavador, pesar de forma precisa las gasas, contabilizarlas, etc...) y a veces resulta engorroso como para que se incorpore de forma rutinaria a la práctica habitual de un quirófano.

Además, parece existir cierto grado de consenso en no considerar esta pérdida de sangre objetivable como una medida exacta de la pérdida sanguínea, ya que al igual que ocurría con la estimación visual, debido al importante volumen sanguíneo retenido en los tejidos (sangre oculta), o presente en paños quirúrgicos, el suelo, los guantes, y por la imposibilidad de realizar una cuantificación precisa del volumen exacto de sangre que

contienen gasas y drenajes. En muchas ocasiones y contextos quirúrgicos específicos, podrían sumarse en la contabilización del volumen otro tipo de líquidos, como el líquido amniótico en partos y cesáreas, que desvirtuarían el valor del resultado⁴⁸. Sin embargo, no son pocos los estudios que, pese a las limitaciones descritas, utilizan esta medida como objetivo principal o secundario^{49, 50}.

Fórmulas hematimétricas

En el afán de hallar una medida más exacta, se ha planteado la utilización de fórmulas para determinar el volumen sanguíneo perdido. En la literatura podemos encontrar un sinnúmero de ellas, algunas adaptaciones de otras ya existentes. Pese a esto, todavía ninguna de las mismas se ha erigido como fórmula de referencia para este tipo de cálculo, por lo que es factible que la utilización de una fórmula u otra pueda condicionar los resultados de los estudios y, con ello, las conclusiones y el impacto de los mismos sobre la práctica clínica habitual.

Debemos tener en cuenta que estas fórmulas se basan por un lado en medidas de concentración en sangre (bien de hemoglobina, bien de hematocrito), por lo que exigen extracciones precisas al comienzo y fin del periodo a estudio, y por otro lado, todas estiman un volumen intravascular de sangre en cada paciente, y que dan por válido que dicho volumen se mantiene estable a lo largo del tiempo, con independencia del eventual sangrado y/o reposición endovenosa de sueros. Esto último no tiene por qué ser acertado, y dependerá de la correcta reposición de volumen que se aplique al paciente^{51, 52}.

Es el método más comúnmente utilizado para estudios de investigación, sobre todo para el análisis del periodo total perioperatorio, que incluye tanto el intra como el postoperatorio.

Otros métodos

En los últimos años se han ido incorporando nuevas tecnologías o propuestas, sobre todo en el entorno de estudios de investigación, con el propósito de cuantificar el sangrado quirúrgico. En su mayoría no están validadas o comercializadas en la práctica clínica habitual, pero es posible que en un futuro puedan incorporarse.

Algunas de las más destacadas serían:

- Algoritmos de sangrado basados en machine-learning, en relación a parámetros hemodinámicos del paciente (presión arterial invasiva, curva de pletismografía....)⁵³.
- Sofisticados modelos matemáticos para la estimación de sangrado entornos concretos, como cirugía renal o hepática⁵⁴.
- Softwares de análisis de imágenes de fotografías efectuadas a gasas impregnadas con sangre, o al propio sistema de almacenamiento del aspirador quirúrgico, para la estimación del volumen de sangre en cada uno de dichos elementos⁵⁵.

Aplicación a nuestro trabajo de Tesis Doctoral

Por todo ello, nos planteamos inicialmente el cálculo del sangrado quirúrgico en cirugía de artroplastia total de cadera (ATC), en base a la utilización del antifibrinolítico ácido tranexámico, tanto en el entorno intra, post como perioperatorio.

Además, realizamos la comparación de los valores estimados de pérdida sanguínea, teniendo en cuenta tanto los métodos directos (método gravimétrico) como los indirectos (fórmulas) con el fin de determinar si la elección de uno u otro método puede hacer variar, no ya sólo el propio resultado obtenido de volumen de sangrado, sino además la interpretación clínica derivada de los resultados.

Por otro lado, si aplicamos dichas fórmulas a periodos más cortos de tiempo (intraoperatorio o postoperatorio inmediato) es probable que sus resultados hagan perder fiabilidad, puesto que todas ellas asumen que el volumen intravascular del paciente permanece constante a lo largo del tiempo, y ello no tiene porqué cumplirse¹, dado que esta premisa dependerá de la correcta reposición de líquidos endovenosos en nuestro paciente durante el periodo a estudio.

En base a esta consideración, igualmente analizamos la estimación de sangrado en el intraoperatorio de cirugía ortopédica mayor (artroplastia total de cadera y recambios de prótesis de cadera), comparando el método gravimétrico con tres fórmulas que

proponemos para la estimación del sangrado agudo quirúrgico, teniendo en cuenta en dos de éstas el volumen de líquidos endovenosos administrados al paciente. Por último, proponemos una calculadora de sangrado intraoperatorio, en función de las variables estudiadas.

Artroplastia total de cadera y hemorragia perioperatoria

Debido al aumento de esperanza de vida y las mejoras de las técnicas quirúrgicas y anestésicas, hoy en día la cirugía de artroplastia total de cadera (ATC) es una de las cirugías ortopédicas más comunes en nuestro entorno^{56, 57}.

No obstante, la pérdida de sangre sigue siendo un riesgo quirúrgico común en este tipo de intervenciones, con pérdidas estimadas entre 1188 a 1651 mililitros (ml) si contabilizamos todo el periodo tanto intra como postoperatorio⁵⁸.

Es un procedimiento que se realiza en un alto porcentaje de los casos en pacientes con edad avanzada, por lo que el riesgo de morbi-mortalidad es elevado^{59 60}. Se prevé que la incidencia de osteoartritis, principal causa de esta indicación quirúrgica, aumente en un 40% para 2035, debido a los cambios proyectados en la edad de la población, así como en el índice de masa corporal (IMC). Muchos de estos pacientes tendrán al menos una o más enfermedades crónicas preexistentes⁶¹.

De hecho, es muy común que la indicación quirúrgica de este procedimiento se produzca sobre pacientes que muy frecuentemente presentan una anemia crónica, lo cual conforma un cocktail perfecto para exponer a dichos pacientes a riesgo de necesitar transfusión de productos sanguíneos durante el ingreso para esta cirugía.

Ello ha derivado en la necesidad de aplicar en este contexto quirúrgico, de herramientas y fármacos que disminuyen el sangrado y, por consiguiente, el riesgo de transfusión sanguínea de los pacientes que se someten a estas intervenciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Describimos el desarrollo del trabajo realizado, separando los estudios efectuados sobre el análisis del sangrado quirúrgico en dos escenarios diferentes:

- a) sangrado perioperatorio: incluye las pérdidas de sangre tanto durante la cirugía como durante el postoperatorio inmediato (hasta 48 hs tras intervención).
- b) sangrado intraoperatorio: exclusivamente las pérdidas producidas durante el acto quirúrgico (desde comienzo de incisión quirúrgica hasta cierre de herida).

1. SANGRADO PERIOPERATORIO

1.1 Descripción del ensayo aleatorizado prospectivo

Este primer apartado recoge nuestras experiencias encaminadas a demostrar que los métodos de cálculo del sangrado perioperatorio presentan imprecisiones importantes.

1.1.1. Pacientes

Hemos realizado un ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego de grupos paralelos en dos hospitales terciarios (Hospital Universitario Araba de Vitoria-Gasteiz y Hospital Garcia Orcoyen de Estella) en los que se realizaron un total de 165 artroplastias totales de cadera por artrosis de las siguientes características:

- unilateral
- bicompartimental
- primaria
- no cementada
- postero o anterolateral

Los pacientes fueron reclutados por el equipo de anestesia el mismo día de la intervención.

Criterios de inclusión: pacientes

- mayores de edad
- ASA I-II

- sin alergia conocida al ácido tranexámico (TXA)
- haber firmado el consentimiento informado

Criterios de exclusión: se excluyeron los pacientes que presentaban uno o más de los siguientes criterios:

- embarazo o lactancia
- isquemia vascular severa (coronaria o periférica)
- historial de trombosis venosa, embolismo pulmonar o patología embolígena (fibrilación auricular, enfermedad neoplásica activa)
- coagulopatía conocida
- tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) sin suspensión previa a cirugía
- hemoglobina inferior a 10 mg/dl
- alteración renal moderada (creatinina >2)
- cirrosis hepática
- contraindicación a la profilaxis con enoxaparina.

Aquellos que accedieron a participar fueron asignados a uno de los tres grupos según una secuencia de aleatorización generada mediante un programa informático en la Unidad de Investigación de Álava y que se mantuvo oculta a los clínicos y demás personal sanitario participante.

Para garantizar que ninguno de los facultativos o el personal de enfermería participante en el estudio pudiera saber en qué grupo se encontraba cada paciente, se solicitó la realización del enmascaramiento a los Servicios de Farmacia de ambos centros siguiendo la normativa vigente.

En el momento de realizar el procedimiento, el Servicio de Farmacia entregaba un envase de 100ml de suero salino marcado con el código asignado a cada paciente. Dado que el TXA es incoloro los envases eran indistinguibles.

1.1.2 Protocolo del proceso quirúrgico

Todos los pacientes recibieron profilaxis desde el día previo a la intervención con enoxaparina (40 mgr/24hs si el peso del paciente era menor de 80 kg y 60 mg/24 h si el peso era mayor de 80 kg) y hasta el día 40 tras la intervención. Además, para la profilaxis

antibiótica se administraron 2 g de cefazolina intravenosa antes de la intervención, y tres dosis de 1 g cefazolina/8h tras la misma. En pacientes alérgicos a cefazolina se administró vancomicina 1,5 g, hora y media antes de la intervención, repitiendo 2 dosis de 1g/12 h tras la misma.

El procedimiento quirúrgico se realizó siguiendo un protocolo común establecido en los hospitales a tales efectos por un equipo de cirugía experimentado, por lo que las técnicas y procedimientos serán los mismos para todos los pacientes indistintamente el grupo asignado y el centro.

La cirugía se realizó bajo anestesia subaracnoidea (bupivacaina 0,5% isobárica 12,5 a 13,5 mg. + fentanilo 15 µg) de acuerdo a lo establecido por el protocolo para este estudio. Durante el estudio los pacientes no podieron recibir ninguno de los siguientes fármacos: analgésicos antiinflamatorios esteroideos, AINEs, aprotinina, desmopresina, factor VIIa recombinante, antitrombina.

Antes del inicio de la cirugía se determinó el nivel de trigger transfusional para cada paciente: hemoglobina 8,5g/dl en situación normovolémica y 9g/dl en caso de patología cardíaca o respiratoria moderada, o síntomas por anemia aguda (angina, hipotensión recidivante, disnea).

Durante la cirugía, las pérdidas sanguíneas fueron reemplazadas por una solución de Ringer lactato en una ratio estimado 3:1 y con colides en una ratio estimado 1:1, siempre que la hemoglobina no llegase al trigger transfusional. En caso del que la hemoglobina descendiera del umbral trigger establecido se indicaba la transfusión de un paquete de células sanguíneas alogénicas disuelto en suero salino. Se repetía el procedimiento y las transfusiones hasta lograr que el paciente superase dicho umbral.

Tras la intervención, el paciente se trasladó a la Unidad de Reanimación Postanestésica (URPA), donde permaneció durante 4 a 8 horas, en función de la evolución.

Durante las primeras 24 h tras la intervención todos los pacientes recibieron sueros cristaloides tipo Ringer Lactato de mantenimiento para recuperar las pérdidas insensibles según la regla horaria 4-2-1 (4ml/kg para los primeros 10 Kg de peso; 2 ml/kg para los segundos 10 kg de peso; 1 ml/kg de peso para el resto de Kg de peso). Las

pérdidas sanguíneas por el drenaje se sustituyeron con coloides. A partir de las 24 horas los pacientes comenzaron con tolerancia oral.

1.1.3 Tratamientos aplicados

Los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos. Todos los pacientes recibieron 2 administraciones distintas según el grupo asignado:

Grupo TXA-A

Los pacientes asignados a este grupo recibieron una infusión endovenosa a lo largo de 10 minutos de 15mg/kg de TXA (Amchafibrin®) en 100ml de suero salino al 0,9%, tras la realización de la anestesia regional, y antes del inicio de la cirugía. A las tres horas tras la primera administración recibieron una segunda infusión endovenosa a lo largo de 10 minutos de 100ml de suero salino al 0,9%.

Grupo TXA-B

Los pacientes asignados a este grupo recibieron una infusión endovenosa a lo largo de 10 minutos de 10mg/kg de TXA (Amchafibrin®) en 100ml de suero salino al 0,9%, tras la realización de la anestesia regional, y antes del inicio de la cirugía. A las tres horas tras la primera administración recibieron una segunda infusión endovenosa a lo largo de 10 minutos de 10mg/kg de TXA (Amchafibrin®) en 100ml de suero salino al 0,9%.

Grupo CONTROL

Los pacientes asignados a este grupo recibieron una infusión endovenosa a lo largo de 10 minutos de 100ml de suero salino al 0,9%, tras la realización de la anestesia regional, y antes del inicio de la cirugía. A las tres horas tras la primera administración recibieron una segunda infusión endovenosa a lo largo de 10 minutos de 100ml de suero salino al 0,9%.

1.1.4 Variables analizadas

Se realizaron hemogramas antes del inicio de la cirugía. Tras el comienzo de la intervención se realizaron nuevos controles a la 1, 6 y 24 horas, así como los días 2, 4, y 6 tras la intervención y tras cada transfusión.

Las determinaciones del complejo plasmina antipasmina (PAP), Type I plasminogenactivatorinhibitor (PAI) y Dímeros D se realizaron antes del comienzo de la intervención, a la hora y a las 6 horas tras el comienzo de la intervención. En los últimos 8 pacientes reclutados en cada grupo, se realizó la determinación de PAP y Type I plasminogenactivatorinhibitor (PAI-1) y Dímeros D, tras extracción de la muestra de sangre del brazo del paciente, (PAP y PAI1: técnica ELISA, Human Elisa kit, AssayPro; Dímero-D: técnica ELISA, VIDAS D-Dimer, BioMerieux, < 500 ng/mL)

1.1.5 Estimación de Sangrado

“Sangrado Quirófano”: Método Gravimétrico

La estimación de las pérdidas sanguíneas intraoperatorias se realizó mediante la suma del volumen drenado a los sistemas de aspiración y el peso de las gasas utilizadas, y restando el volumen de sueros de lavado utilizados y el peso de las gasas secas.

“Sangrado perioperatorio”

Las pérdidas postoperatorias se determinaron mediante los sistemas de drenaje, a las 2, 6, 24 y 48 horas.

La estimación de las pérdidas sanguíneas perioperatorias se realizó mediante:

- 1- Método Gravimétrico; “Sangrado Perioperatorio Objetivable”:

Al volumen de Sangrado Quirófano se le añadieron las pérdidas postoperatorias, determinado mediante los sistemas de drenaje, a las 2, 6, 24 y 48 horas.

- 2- Método por fórmula hematimétrica “Fórmula día 2”:

Se estimó la pérdida sanguínea total desde el comienzo de la intervención hasta 48 hs postoperatorias mediante la fórmula definida por Camarasa et al⁶².

En caso de realizarse alguna transfusión se recogió el número de paquetes y el momento (día y hora) en el que se realizó.

1.1.6 Detección de trombosis

A todos los pacientes, indistintamente el grupo asignado, se les realizó los días 3 y 21 tras la intervención un eco-doppler de ambas piernas por un radiólogo experimentado. Se realizó un seguimiento a los 3 meses de la intervención mediante el historial médico electrónico (Osabide Global) para detectar posibles trombosis acontecidas no detectadas durante el ingreso ni en las eco-doppler.

Adicionalmente, durante el ingreso se realizaron controles diarios por facultativos ajenos al estudio en busca de los siguientes síntomas: dolor a palpación en pantorrilla, empastamiento/tumefacción, aumento de perímetro y signo de Homans (dolor gemelar con extensión dorsal de los dedos del pie). En caso de presentar dos o más signos se realizó un Eco-doppler adicional manteniendo el calendario de pruebas preestablecidas por protocolo (día 3 y 21 tras la intervención).

Si se confirmaba el diagnóstico, los pacientes eran derivados a la consulta de cirugía vascular quien determinó el tratamiento a seguir siguiendo el protocolo establecido a tales efectos en los centros.

1.1.7 Estadística

Cálculo Tamaño Muestral

Para poder tener un riesgo de alfa de 0,05 y una probabilidad del 90% (potencia) de detectar una diferencia 200ml suponiendo una dispersión alta de los datos ($\mu=\sigma$) se estima que serán necesario 32 pacientes por rama. Asumiendo unas pérdidas del 10%

durante el periodo de seguimiento son necesarios un total de 108 pacientes (36 por rama). Dado la existencia de 3 ramas en el estudio y por ello de 3 hipótesis, para poder mantener un nivel de significación global de 0,05, es necesario realizar el ajuste de Bonferroni de manera que en cada rama el nivel de significación es de 0,017.

Descriptores utilizados

El análisis estadístico se realizó mediante IBM SPSS Statistics v.22. Las variables continuas se describen con su media y desviación estándar y las variables cualitativas con su frecuencia y porcentaje.

Análisis estadístico

El objetivo principal, sangrado total a los 2 días, se evaluó mediante la prueba paramétrica de Anova y ajuste de Bonferroni. Se evaluó el impacto de posibles variables de confusión tales como Hb y INR prequirúrgica y tiempo quirúrgico mediante análisis multivariante de regresión lineal.

Los objetivos secundarios como el porcentaje de trombosis y complicaciones a los 3 y 21 días postintervención, y transfusiones (totales, autólogas y alogénicas) se determinaron mediante la prueba de la Chi-Cuadrado. Para analizar el efecto de las variables confusoras (Hb y INR prequirúrgica y tiempo quirúrgico) en la realización de transfusiones mediante análisis multivariante de regresión logística.

Para determinar las diferencias existentes entre los 3 grupos en los drenajes se utilizó el test de Anova y el ajuste de Bonferroni. Se realizó el mismo análisis para analizar los valores de Hemoglobina (B), hematocrito (Hto), dímeros D, PAP y tPAI.

1.1.8 Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi y Navarra así como por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y

registrado tanto en EudraCT (EudraCT 2010-021497-11) como en clinicaltrials.gov (referencia NCT01199627).

1.2. Aplicación de diferentes fórmulas hematimétricas para la medición del sangrado perioperatorio.

En este segundo estudio nos planteamos, utilizando los datos provenientes del ensayo clínico previo en artroplastia total de cadera, la comparación de los valores estimados de pérdida sanguínea, teniendo en cuenta tanto los métodos directos (gravimétrico: contaje de gasas, drenajes....) como los indirectos (fórmulas) con el fin de determinar si la elección de uno u otro método puede hacer variar la interpretación clínica derivada de los resultados.

1.2.1 Determinación de sangrado objetivable

Para determinar el sangrado objetivable se tuvieron en cuenta el sangrado intraoperatorio y el volumen sanguíneo obtenido mediante los drenajes hasta 48 horas después de finalizar la intervención, o hasta la retirada de los mismos. Para determinar el sangrado intraoperatorio, se contabilizaron el volumen drenado a los sistemas de aspiración y el peso de las gasas utilizadas, y se restó el volumen de sueros de lavado utilizados y el peso de las gasas secas (método gravimétrico).

1.2.2 Fórmulas para la determinación del volumen de pérdida sanguínea perioperatoria

Para la realización del estudio, se realizó una revisión de la bibliografía con el fin de conocer las distintas fórmulas planteadas. De todas ellas, y por consenso de los autores, se eligieron para el estudio las más frecuentemente utilizadas en la bibliografía.

Toda fórmula de cálculo precisa de la estimación del volumen sanguíneo total del paciente. Por tal motivo, describimos por un lado los diferentes métodos de estimación del volumen sanguíneo total del paciente, y por otro, el cálculo global del volumen sangrado, que a su vez integra necesariamente alguna de las fórmulas previas.

Estimación del volumen sanguíneo total del paciente

Fórmula de Moore (1959): para estimar el volumen sanguíneo total se tienen en cuenta el peso, la complejión y el género del paciente⁶³.

Fórmula de Nadler (1962): en su cálculo se integran los valores de peso, altura y género del paciente⁶⁴.

International Council for Standardization in Haematology (ICSH) (1995): fórmula que utiliza la superficie corporal y el género del paciente para su cálculo⁶⁵.

Estimación del volumen sangrado

Bourke and Smith (1974)⁶⁶. Esta propuesta se basa en la anteriormente descrita Ward et al⁶⁷ pero evita la utilización del logaritmo neperiano en la fórmula, realizando una aproximación mediante el producto de 3 menos hematocrito medio. La estimación del volumen sanguíneo total del paciente se basa en la fórmula de Nadler et al.

Gross (1983)⁶⁸: partiendo de las fórmulas propuestas previamente por Bourke and Smith y Ward, simplifica la fórmula estimando la pérdida sanguínea teniendo en cuenta el hematocrito inicial, el hematocrito final a estudio y la media entre estos 2 valores. No tiene en cuenta los volúmenes transfundidos. Para la determinación del volumen sanguíneo total del paciente plantea la utilización de la fórmula propuesta por Moore.

Mercuriali (1996)⁶⁹: se realiza teniendo en cuenta el valor del hematocrito preoperatorio y a los 5 días tras la intervención, asumiendo que dicho día el paciente presenta el menor nivel de hematocritoⁱⁱ. Este autor tuvo en cuenta el volumen sanguíneo transfundido, aunque sin diferenciar entre sangre autóloga u homóloga. El

volumen sanguíneo total del paciente se estima utilizando la fórmula propuesta por Nadler et.

Camarasa (2006)⁶²: esta fórmula propone estimar la pérdida sanguínea teniendo en cuenta los valores de hematocrito preoperatorio y en el momento de la realización de la estimación. Además, tiene en cuenta las transfusiones realizadas. A diferencia de propuestas anteriores, Camarasa et al diferencian las transfusiones autólogas, homólogas o de recuperadores sanguíneos. La estimación del volumen sanguíneo total del paciente se basa en la fórmula propuesta por Moore, pero únicamente basándose en el peso y el género del paciente.

Fórmulas elegidas para la comparación en el estudio

Dado que la fórmula de Camarasa et al tiene en cuenta para la estimación del sangrado tanto los valores de hematocrito inicial y final, como el volumen de la sangre transfundida (homóloga, autóloga o recuperada), elegimos esta fórmula como referencia para comparar con cada una de las restantes.

Igualmente, realizamos la comparación con esta misma fórmula, pero calculando el volumen sanguíneo total del paciente según la estimación propuesta por ICSH, con el fin de comprobar si una determinación, a criterio de los autores de este artículo, a priori más exacta de dicho volumen, podría afectar a los resultados (A esta nueva versión de la fórmula le llamamos Fórmula HUA).

Las determinaciones del sangrado se realizaron intraoperatoriamente, a los dos, y a los cuatro días de la intervención quirúrgica, obteniendo un total de 5 fórmulas, más una determinación del sangrado objetivable, para cada periodo.

Descripción detallada de las Fórmulas:

A continuación describimos de forma detallada el desarrollo de cada fórmula escogida para el análisis, tanto en la estimación del volumen de sangre del paciente, como del sangrado quirúrgico:

1) Estimación del Volumen Sanguíneo Total del paciente (EVST)

a. Moore:

i. Mujer:

$$EVST(ml) = peso(kg) \times 65$$

ii. Hombre:

$$EVST (ml) = peso(kg) \times 70$$

b. Nadler:

i. Women

$$EVST (ml) = 183 + 0,000356 \times altura(cm)^3 + 33 \times peso(kg)$$

ii. Men

$$EVST (ml) = 604 + 0,0003668 \times altura(cm)^3 + 32,2 \times peso(kg)$$

c. International Council For Standardization In Haematology (ICSH)

i. Mujeres

$$\begin{aligned} EVST(ml) &= \text{Volumen plasmático (ml)} + \text{Volumen eritrocitario (ml)} \\ &= [peso (kg)^{0,425} \times altura (cm)^{0,725}] \times 0,007184 \times 2,217 + edad (años) \\ &\quad \times 1,06 \end{aligned}$$

ii. Hombres

$$\begin{aligned} EVST (ml) &= \text{Volumen plasmático (ml)} + \text{Volumen eritrocitario(ml)} \\ &= [peso(kg)^{0,425} \times altura (cm)^{0,725}] \times 0,007184 \times 3,064 - 825 \end{aligned}$$

2) Estimación del Volumen Sangrado (EVS)

a. Bourke:

$$EVS (ml) = EVST \text{ Moore (ml)} \times (Ht \text{ inicial} - Ht \text{ final}) \times (3 - Ht \text{ medio})$$

Ht: hematocrito (entre 0 y 1)

b. Gross:

$$EVS (ml) = EVST \text{ Moore}(ml) \times \left(\ln \frac{Ht \text{ Inicial}}{Ht \text{ Final}} \right)$$

Ht: hematocrito (entre 0 y 1)

c. Mercuriali:

$$EVS (ml) = EVST \text{ Nadler}(ml) \times (\text{hematocrito inicial} - \text{hematocrito día 5}) + \text{volumen eritrocitario transfundido (ml)}$$

Ht: hematocrito (entre 0 y 1)

d. Camarasa:

$$EVS(ml) = \frac{EVST\ Moore \times (hto\ inicial - hto\ final) + VET}{hematocrito\ medio}$$

Ht: hematocrito (entre 0 y 1)

VET: volumen eritrocitario transfundido (ml):

- 1 bolsa de sangre homóloga=170ml
- 1 bolsa de sangre autóloga=140ml
- 100 ml de sangre recuperada= 54 ml

e. Fórmula HUA

$$EVS(ml) = Volumen\ ideal = (EVST_{ICSH}) \times \left(\ln \frac{Ht\ Inicial}{Ht\ Final} \right) + \frac{VET}{(Ht\ Inicial/Ht\ Final)/2}$$

Ht: hematocrito (entre 0 y 1)

VET: volumen eritrocitario transfundido (ml):

- 1 bolsa de sangre homóloga = 450ml X hematocrito de la bolsa transfundida
- 1 bolsa de sangre autóloga= 450ml x hematocrito en la analítica de la consulta anestésica preoperatoria.
- Vol. sangre recuperada=

$$Vol.\ recuperado \times \frac{Ht\ Inicial + Ht\ final}{2}$$

1.2.3 Análisis estadístico

Se describieron las variables cuantitativas mediante su media y desviación estándar, mientras que para las variables cualitativas se utilizaron la frecuencia, porcentaje y el intervalo de confianza del 95%. Para comparar los volúmenes obtenidos en cada grupo se utilizó la prueba paramétrica de análisis de la varianza (ANOVA) tanto con ajuste y sin ajuste de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Para valorar la concordancia entre las distintas fórmulas planteadas se utilizó el coeficiente de correlación intraclass (CCI). Con el fin de facilitar la comprensión de los datos, se consideró los valores iguales o superiores 0,75 como indicativos de

concordancia muy alta, entre 0,4 y 0,75 aceptable y inferior a 0,4 mala, siguiendo lo establecido por otros autores. Adicionalmente, se utilizó el método propuesto por Bland y Altman para el análisis visual de los datos.

1.2.4 Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi y Navarra así como por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), y registrado tanto en EudraCT (EudraCT 2010-021497-11) como en clinicaltrials.gov (referencia NCT01199627).

2. SANGRADO INTRAOPERATORIO

2.1. Pacientes

Se realiza un estudio transversal en el que se evalúan diferentes métodos para determinar el sangrado intraoperatorio en 7 hospitales españoles de distintos niveles (secundarios y terciarios).

Los hospitales incluidos en el estudio fueron:

- Hospital Universitario de Araba (Vitoria – Gasteiz).
- Hospital Clinic de Barcelona.
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander).
- Hospital Universitario Río Ortega (Valladolid).
- Hospital García Orcoyen (Estella, Navarra).
- Hospital Universitario San Pedro (Logroño).
- Hospital Universitario de Burgos.

Se han incluido todos los pacientes sometidos a artroplastias total de cadera y recambios de prótesis de cadera bajo anestesia general o regional en los centros participantes.

Criterios de inclusión:

- cirugía programada

- obtención del consentimiento informado.

Criterio de exclusión: imposibilidad de obtención del consentimiento informado.

El reclutamiento de los pacientes se realizó previo a la intervención, informando al paciente sobre las características del estudio y obteniendo el consentimiento informado. La cirugía, la técnica anestésica, así como las analíticas y demás procedimientos asociados a la intervención se realizaron siguiendo la práctica clínica habitual de los centros participantes.

2.2. Determinación del sangrado

La determinación del sangrado se realizó mediante 2 técnicas:

Estimación de sangrado por Método Gravimétrico:

Para determinar el sangrado se tuvo en cuenta el pesaje de las gasas y compresas con sangre y el volumen recogido por los aspiradores desde el campo quirúrgico hasta final de la cirugía, restando el peso seco de las gasas y compresas y el volumen utilizado sobre el campo quirúrgico de sueros de lavado por parte de los traumatólogos.

Estimación de Sangrado por fórmulas

De cada paciente se recogieron una serie de variables necesarias para el cálculo:

- variables demográficas del paciente: sexo, edad, peso, altura
- hematocrito (muestra analítica enviada al laboratorio del hospital) del día de la donación autóloga (si la hubiera), a puerta de quirófano justo antes del comienzo de la intervención, y al finalizar la cirugía
- volumen de cristaloides y coloides administrados desde el inicio de la cirugía hasta fin de cirugía.
- volumen de sangre transfundida (autóloga y/o homóloga) así como el volumen de otros productos sanguíneos (plasma, plaquetas) transfundidos en el mismo periodo (desde el inicio hasta fin de cirugía).

Se determinaron tres tipos de fórmula de estimación:

- a) **Fórmula CRIS 3,5:** Se tiene en cuenta el aporte de líquidos endovenosos durante la cirugía. 3,5 ml de cristaloides aporta 1 ml de volumen intravascular
- b) **Fórmula CRIS 1,5:** Se tiene en cuenta el aporte de líquidos endovenosos durante la cirugía. 1,5 ml de cristaloides aporta 1 ml de volumen intravascular.
- c) **Fórmula HUA:** No se tiene en cuenta el aporte de líquidos endovenosos durante la cirugía, asumiendo que el volumen intravascular es constante.

Otros parámetros calculados para el estudio fueron el tipo de cirugía (artroplastia primaria o secundaria), riesgo ASA y duración de la intervención. Las extracciones de las muestras sanguíneas se obtuvieron de una extremidad sin acceso venoso canalizado (brazo o de una de las piernas en su defecto).

La recogida de los datos de quirófano fue realizada por un miembro del equipo ajeno a quien realizó el análisis posterior y el cálculo de las estimaciones de sangrado en base a dichos datos.

Fórmulas para la determinación del volumen de pérdida sanguínea intraoperatoria

A continuación, describimos de forma detallada el desarrollo de cada fórmula escogida para el análisis, tanto la Fórmula HUA ya utilizada en el anterior estudio, como las nuevas fórmulas propuestas CRIS 3,5 y CRIS 1,5:

Fórmula HUA

$$EVS(ml) = (EVST_{ICSH}) \times \left(\ln \frac{Ht \text{ Inicial}}{Ht \text{ Final}} \right) + \frac{VET}{(Ht \text{ Inicial}/Ht \text{ Final})/2}$$

EVS = estimación del volumen sangrado.

Ht = haematocrito

EVST_{ICSH} Estimación del Volumen Sanguíneo Total del paciente de acuerdo a las recomendaciones de la International Committee for Standardization in Haematology (ICSH).

$$EVST_{ICSH} \text{ en hombres} = [(Peso^{0,425} \times Altura^{0,725}) \times 0.007184 \times 3064] - 825$$

EVST_{ICSH} en mujeres

$$= [(Peso^{0,425} \times Altura^{0,725}) \times 0.007184 \times 2217] \\ + (Edad \times 1.06)$$

Volumen eritrocitario transfundido (VET)

***VET = Volumen de sangre homóloga + Volumen de sangre autóloga
+ Volumen de sangre recuperada***

- 1 bolsa de sangre homóloga = 450ml X hematocrito de la bolsa transfundida
- 1 bolsa de sangre autóloga= 450ml x hematocrito en la analítica de la consulta anestésica preoperatoria.
- Volumen de sangre recuperada = Volumen recuperado $\times \frac{Ht\ Inicial + Ht\ final}{2}$

Fórmula CRIS 1,5 y CRIS 3,5

Vamos a describir el desarrollo de las fórmulas, tanto CRIS 3,5 como CRIS 1,5, explicando los pasos sucesivos que nos llevan a la fórmula definitiva:

PASO 1:

¿Cuál hubiera sido el reemplazo ideal de volumen, en función del sangrado, para mantener el volumen intravascular constante?

Es decir, si la reposición que se efectúa en quirófano hubiera sido tan exacta, que coincidiera con la pérdida real del volumen del paciente:

$$\mathbf{Volumen\ ideal} = (EVST_{ICSH}) \times \left(\ln \frac{Ht\ Inicial}{Ht\ Final} \right) + \frac{VET}{(Ht\ Inicial/Ht\ Final)/2}$$

Ht = hematocrito

EVST_{ICSH} Estimación del Volumen Sanguíneo Total del paciente de acuerdo a las recomendaciones de la International Committee for Standardization in Haematology (ICSH).

$$EVST_{ICSH} \text{ en hombres} = [(Peso^{0,425} \times Altura^{0,725}) \times 0.007184 \times 3064] - 825$$

EVST_{ICSH} en mujeres

$$= [(Peso^{0,425} \times Altura^{0,725}) \times 0.007184 \times 2217] + (Edad \times 1.06)$$

Volumen eritrocitario transfundido (VET)

$$VET = \text{Volumen de sangre homóloga} + \text{Volumen de sangre autóloga} \\ + \text{Volumen de sangre recuperada}$$

- 1 bolsa de sangre homóloga = 450ml X hematocrito de la bolsa transfundida
- 1 bolsa de sangre autóloga = 450ml x hematocrito en la analítica de la consulta anestésica preoperatoria.
- Volumen de sangre recuperada = Volumen recuperado $\times \frac{Ht \text{ Inicial} + Ht \text{ final}}{2}$

PASO 2:

¿Cuál sería el nuevo volumen de sangre estimado del paciente, teniendo en cuenta el reemplazo real de volumen intravascular de sangre?

Es decir, tratamos de rectificar el volumen estimado final del paciente, partiendo nuevamente del volumen estimado del paciente a través de la fórmula de ICSH, y a partir de la misma, añadimos un balance entre el volumen ideal (en este caso se restaría porque se considera como el volumen sangrado si la reposición hubiera sido exacta para mantener el volumen intravascular constante), y la reposición de volumen que verdaderamente se ha realizado durante el periodo de tiempo en cuestión. Esta última reposición se determina, en función del tipo de líquido repuesto (cristaloide, coloide, productos sanguíneos) y la potencial capacidad de reposición intravascular para cada tipo.

$$\text{Volumen}_{\text{final}} = EVST_{\text{ICSH}} - \text{Volumen Ideal} \\ + [(\text{Vol Crist} / \text{CIV}) + (\text{Vol Col} / 1) + (\text{Vol Prod Sanguíneos} / 1)]$$

$\text{Volumen}_{\text{final}}$ = estimación del volume final del paciente

Vol. de Cristaloides = Volumen de cristaloides administrados en el periodo a estudio (ml)

Vol. de Colides = Volumen de coloides administrado en el periodo a estudio (ml)

Vol. de Prod Sanguíneos = Volumen de plaquetas, plasma y sangre (homóloga, autóloga, sangre recuperada) administrado en el periodo a estudio (ml)

CIV: Factor de estimación de la contribución al volume intravascular por cada ml de cristaloides administrado, aplicando valores de 3,5 y 1,5 para CRIS 3,5 y CRIS 1,5, respectivamente.

PASO 3:

¿Qué volumen de sangre ha perdido el paciente?

Finalmente, y teniendo en cuenta el nuevo volumen estimado de sangre del paciente al final de la intervención, volvemos a calcular la estimación del sangrado:

$$VS = \frac{(EVST_{ICSH} \times Ht \text{ Inicial}) - (Volumen_{final} \times Ht \text{ Final}) + VET}{\frac{Ht \text{ Inicial} + Ht \text{ Final}}{2}}$$

VS= *Volumen de Sangrado*

Unidades:

- *Volumen: mililitros*
- *Hematocrito (Ht): entre 0 y 1*
- *Edad: años*
- *Peso: kilogramos*

2.3 Estudios estadísticos

Cálculo del tamaño muestral

Sabiendo por un estudio previo¹³ que el sangrado objetivable perioperatorio medio de esta cirugía es 718,5ml, y asumiendo que la app estima el sangrado en 905,3ml, si aceptamos que el límite de acuerdo entre las determinaciones es de 250ml para obtener una potencia del 80%, y riesgo del 5%, será necesario obtener información de 88 pacientes.

Análisis Estadístico

Las variables cuantitativas se describieron usando la media y la desviación estándar, mientras que la frecuencia, el porcentaje y el 95% de intervalo de confianza se usaron para las variables cualitativas. La T de Student se utilizó para comparare los volúmenes obtenidos en cada grupo.

El coeficiente de correlación intraclass (CCI) se utilizó para determinar la concordancia entre las diferentes fórmulas estudiadas. Con el fin de conseguir una mejor comprensión

de los datos obtenidos, los resultados de 0,75 o mayores se consideraron indicativos de muy elevada concordancia; valores entre 0,4 y 0,75 se consideraron como aceptables; valores por debajo de 0,4 se interpretaron como pobre concordancia. Además, el método propuesto por Bland y Altman se utilizó para análisis visual de los datos.

Consideraciones Éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de cada hospital participante. Además, se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos en el estudio previa a la recogida de los datos. La información recogida para el estudio fue incluida en una base de datos anonimizada que cumplía la legislación vigente en materia de protección de datos.

RESULTADOS

Vamos a presentar nuestros resultados agrupándolos en dos apartados sucesivos, que se corresponden con los diferentes estudios que conforman nuestro trabajo de Tesis Doctoral. En el primer apartado estudiamos lo que hemos venido en denominar el sangrado perioperatorio. En el segundo, nos ocupamos de los cálculos del sangrado intraoperatorio.

1. SANGRADO PERIOPERATORIO

Este primer apartado recoge nuestras experiencias encaminadas a demostrar que los métodos de cálculo del sangrado perioperatorio presentan imprecisiones importantes.

1.1. Hipótesis: el método gravimétrico y las fórmulas hematimétricas no son equivalentes.

Hemos desarrollado un estudio prospectivo randomizado en 108 pacientes, sometidos todos ellos a artroplastia total de cadera primaria, en los que se ha administrado, de manera aleatoria y doble ciega, dos pautas diferentes del antifibrinolítico ácido tranexámico, comparándose con un tercer grupo al que se le administró placebo.

Durante el periodo del estudio se realizaron un total de 185 artroplastias de caderas en los centros participantes. Se descartaron aquellos pacientes que no cumplían los criterios de inclusión establecidos y se reclutaron de manera consecutiva tras la firma del consentimiento informado, un total de 113 pacientes. Tras la aleatorización, se excluyeron 2 pacientes: 1 paciente del grupo B que finalmente no fue intervenido y un paciente del grupo C al que finalmente se realizó una cirugía mínimamente invasiva. Adicionalmente, dos pacientes (1 del grupo B y otro del C) fueron excluidos tras la administración de la primera dosis debido al fracaso la analgesia regional y por tanto requerir anestesia general. Otro paciente del grupo C (grupo placebo) recibió en la URPA

una dosis de TXA (desviación de protocolo) y por ello fue retirado del estudio. Las principales características de los pacientes se recogen en la tabla 1.

Si analizamos las variables antropométricas de los diferentes grupos, vemos que la distribución por sexos es bastante similar entre ellos, sin que las diferencias observadas alcancen significación estadística. Lo mismo puede decirse de la edad, peso, talla e IMC.

Tabla 1: Características de los grupos de estudio: (A) ac. Tranexámico (15mg/kg + placebo), (B) ac. Tranexámico (2 dosis de 10mg/kg), (C) placebo.

		Grupo A Ac. tranexámico (n=35)	Grupo B Ac. tranexámico (n=36)	Grupo C Placebo (n=37)	Total (n=108)
Sexo (n;%)	Hombre	16 (45,7 %)	20 (55,6 %)	21 (56,8 %)	57 (52,8 %)
	Mujer	19 (54,3 %)	16 (44,4 %)	16 (43,2 %)	51 (47,2 %)
Edad		69,2 ± 10,2	62,5 ± 13,0	67,5 ± 12,1	66,4 ± 12,1
Peso		73,8 ± 13,4	74,5 ± 11,2	72,0 ± 12,0	73,4 ± 12,1
Talla (n=106)		163,6 ± 7,4	164,7 ± 9,4	163,6 ± 6,9	164,0 ± 7,9
IMC (n=106)		22,5 ± 3,5	22,8 ± 2,4	22,0 ± 3,2	22,4 ± 3,0

Si nos centramos en los parámetros clínicos relativos a las cirugías, tampoco se aprecian diferencias relevantes entre los grupos (tabla 2). Así se corresponde tanto en la clasificación de riesgo perioperatorio de la American Society of Anesthesiology (ASA) de los pacientes en cada uno de los grupos, siendo comparables en la distribución de pacientes que se distribuyen entre los riesgos ASA I, II o III en cualquiera de los tres grupos.

Por otro lado, tanto los parámetros correspondientes a la concentración de hemoglobina o hematocrito en la consulta preoperatoria (Hb y Hto pre intervención, respectivamente), las plaquetas y las variables de coagulación (TTPA e INR preintervención), la función renal (creatinina pre intervención) o los valores hematimétricos analizados justo antes de comenzar la intervención quirúrgica (Hb y Hto puerta), no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Y ocurre igual situación en el tiempo que se prolongó la intervención desde el comienzo con el bisturí frío sobre la piel, hasta la colocación de la última grapa en el cierre de la herida quirúrgica (tiempo de quirófano).

Tabla 2: Parámetros clínicos de los grupos de estudio: (A) ac. Traxenámico (15mg/kg + placebo), (B) ac. Traxenámico (2 dosis de 10mg/kg), (C) placebo.

		Grupo A Ac. tranexámico (n=35)	Grupo B Ac. tranexámico (n=36)	Grupo C Placebo (n=37)	Total (n=108)
ASA (n;%)	I	13 (37,2 %)	12 (33,3 %)	12 (32,4 %)	37 (34,3 %)
	II	20 (57,1 %)	24 (66,7 %)	22 (59,5 %)	66 (61,6 %)
	III	2 (5,7 %)	0 (0 %)	3 (8,1 %)	5 (4,6 %)
Hb pre intervención		14,3 ± 1,5	14,5 ± 1,4	14,3 ± 1,4	14,4 ± 1,4
Hto pre intervención		42,4 ± 4,2	43,0 ± 4,3	42,5 ± 4,3	42,6 ± 4,2
Plaquetas pre intervención		225,0 ± 45,4	219,9 ± 39,7	236,7 ± 53,3	227,3 ± 46,7
TTPA pre intervención		28,2 ± 3,2	28,9 ± 3,3	29,3 ± 3,5	28,8 ± 3,4
INR pre intervención		0,95 ± 0,07	0,94 ± 0,07	0,94 ± 0,06	0,94 ± 0,07
Creatina pre intervención		0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2
Hb puerta		13,8 ± 1,7	13,9 ± 1,3	13,6 ± 1,3	13,8 ± 1,4
Hto puerta		40,6 ± 5,0	40,9 ± 3,9	40,0 ± 3,8	40,5 ± 4,3
Tiempo de quirófano (min)		67 ± 19	68 ± 16	65 ± 18	66 ± 17

El objetivo primario, el cálculo del sangrado perioperatorio, entendido este último como la suma del sangrado durante todo el tiempo quirúrgico, hasta 48 h después de la intervención, fue calculado tanto mediante una fórmula hematimétrica **“Sangrado total día 2”** (Fórmula de Camarasa et al, referencia artículo), como mediante el análisis objetivado en la cuantificación del volumen de sangre presente en aspiradores y gasas durante la cirugía, tras descontar el suero lavador utilizado en la cirugía, así como el peso de las gasas secas, y añadiendo la sangre contenida en drenajes durante el postoperatorio, denominado en el estudio **“sangrado perioperatorio objetivable”** (método gravimétrico, referencia artículo).

Así, podemos comprobar (tabla 3) cómo en la cuantificación del sangrado total día 2, existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con tratamiento antifibrinolítico en relación al grupo placebo, sin que se observen diferencias significativas entre ellos. Sin embargo, dichas diferencias no llegan a presentar significación estadística utilizando el método gravimétrico, ni en todo el periodo perioperatorio ($p = 0,07$), ni durante únicamente el periodo intraoperatorio (sangrado quirófano).

Los volúmenes de sangre recogidos a través de los drenajes tras la intervención, tanto a las 2, 6, 24, como 48 horas tras el fin de la misma, presentaron en todos los casos diferencias con significación estadística, de nuevo entre los Grupos A y B (grupos con tratamiento) con respecto al Grupo C (placebo), pero no entre ambos grupos de tratamiento.

Las diferencias de los valores de hemoglobina entre los distintos grupos no presentaron diferencias en la primera hora tras el comienzo de la intervención, pero sí a las 6 horas entre el grupo B y el placebo (grupo C). Sin embargo, a partir de las 24 h, así como a los dos, cuatro y seis días, se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tratamiento y el grupo placebo, pero no entre estos dos (grupo A y B).

Tabla 3: Volúmenes de sangrado (según medidas objetivables y fórmula) y valores bioquímicos del perioperatorio

		Grupo A (n=35)	Grupo B (n=36)	Grupo C (n=37)	p	Total (n=108)
Sangrado	total día 2 (n=108)	1377 ± 689	1308 ± 641	2215 ± 1136	<0,001*	1641 ± 945
	perioperatorio objetivable (n=99)****	897 ± 335	822 ± 223	1003 ± 375	0,07	909 ± 323
	quirófono (n=104)****	470 ± 283	421 ± 199	435 ± 217	0,664	442 ± 235
Drenaje	2 h (n=104)****	102 ± 52	131 ± 63	246 ± 126	<0,001*	160 ± 106
	6 h (n=105)****	237 ± 130	213 ± 91	372 ± 178	<0,001*	274 ± 153
	24 h (n=104)****	400 ± 162	388 ± 165	536 ± 222	0,002*	440 ± 195
	48 h (n=104)****	420 ± 162	415 ± 167	568 ± 267	0,003*	467 ± 214
Hemoglobina	1h	11,8 ± 1,6	12,0 ± 1,5	11,7 ± 1,7	0,587	11,8 ± 1,6
	6h (n=106)****	11,4 ± 1,7	11,7 ± 1,3	10,7 ± 1,6	0,018**	11,3 ± 1,6
	24h (n=106)****	11,3 ± 1,5	11,6 ± 1,4	10,2 ± 1,3	<0,001*	11,0 ± 1,5
	día 2	11,0 ± 1,8	11,2 ± 1,4	9,7 ± 1,4	<0,001*	10,6 ± 1,7
	día 4 (n=107)****	10,9 ± 1,7	11,1 ± 1,2	9,9 ± 1,2	0,001*	10,6 ± 1,7
	día 6 (n=104)****	11,0 ± 1,5	10,8 ± 1,2	10,1 ± 1,1	0,012*	10,6 ± 1,3
Hematocrito	día 4 (n=107)****	32,0 ± 5,1	31,9 ± 3,7	29,0 ± 3,1	0,002***	31,0 ± 4,2
Dímeros D	Basal (n=102)****	821 514-1308	697 413-928	726 414-1335	0,451	726 429-1195
	1 hora (n=96)****	1024 631-2404	906 685-1358	2394 1228-2394	<0,001*	1157 765-2812
	6 hs (n=101)****	4964 3316-7583	5584 2857-7600	13142 6361-18305	<0,001*	6364 3462-9848

(A) Grupo dosis única tranexámico, (B) Grupo doble dosis tranexámico, (C) Grupo Placebo

* Diferencias detectadas entre los dos grupos con tratamiento frente al grupo placebo

**Diferencias detectadas únicamente entre el grupo B y el grupo placebo

*** Diferencias detectadas únicamente entre el grupo A y el grupo placebo

****La n se corresponde al número de pacientes en los que en el apartado correspondiente se obtuvieron resultados, bien porque la medición no se realizó o la muestra analítica fue insuficiente.

Tal y como podemos comprobar en los valores obtenidos por medio de ambos métodos, en los dos grupos con tratamiento existe un sangrado menor al obtenido en el grupo control, si bien con la fórmula hematimétrica (Sangrado total día 2) esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,001$), mientras que con el método gravimétrico no llega a demostrar significación estadística ($p = 0,07$).

Por otro lado, los volúmenes cuantificados en todos y cada uno de los grupos difieren en los valores absolutos, siendo la media del sangrado mediante la fórmula hematimétrica de 1641 ± 945 ml, mientras que en el método gravimétrico se obtuvo 909 ± 323 ml.

La diferencia notable entre los volúmenes estimados entre uno y otro método responde al concepto de “sangre escondida” (referencia artículo), entendida como tal al volumen de sangre que difiere entre el sangrado real del paciente durante el periodo a estudio, y la suma de los volúmenes de sangre transfundidos, reinfundidos (tras ser drenada y filtrada parte de la sangre recogida del propio paciente), o bien recogidos en aspiradores y gasas quirúrgicas. Este volumen de sangre escondida se debe a que una parte no despreciable de la hemorragia del paciente queda oculta en paños quirúrgicos no cuantificados, en el suelo, en los guantes y ropa quirúrgica del personal (cirujanos), así como acumulados en los propios tejidos del organismo.

1.2. Aplicación de diferentes fórmulas hematimétricas para la medición del sangrado perioperatorio.

Con el objetivo de mejorar la exactitud en la medición del sangrado perioperatorio, hemos aplicado las variables obtenidas de los pacientes del estudio, a diferentes

fórmulas hematimétricas utilizadas frecuentemente en la literatura científica con fines de investigación.

A ellas hemos añadido una nueva fórmula (Fórmula del Hospital Universitario Araba, HUA), en la que estimamos el volumen sanguíneo del paciente, mediante la fórmula de estimación de la ICSH (referencia artículo), puesto que esta última ha demostrado una mayor exactitud en su estimación también en pacientes obesos y embarazadas.

Dichas fórmulas se aplicaron en dos periodos diferentes: limitado a las primeras 48 h y extendido a cuatro días. A continuación, exponemos nuestros resultados en ambos periodos de estudio.

1.2.1. Medición del sangrado perioperatorio hasta 48 h tras la intervención quirúrgica

Hemos realizado la estimación del sangrado perioperatorio utilizando las cinco fórmulas recogidas en el apartado de Material y Métodos:

- a) Fórmula de Gross
- b) Fórmula de Bourke and Smith
- c) Fórmula de Camarasa
- d) Método Gravimétrico
- e) Fórmula HUA

Todas las fórmulas utilizadas demuestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratamiento con respecto al grupo control (tabla 4). No así, como comentamos antes, el método gravimétrico ($p=0,07$). Sin embargo, los valores absolutos son muy diferentes para cada uno de los grupos con cada una de las fórmulas.

Gross: 1309 +/- 555

Bourke 1091 +/- 454

Camarasa 1641 +/- 945

Gravimétrico 909 +/- 324

Fórmula HUA: 1511 +/- 919

Por grupos las diferencias se hacen todavía más evidentes, puesto que por ejemplo con Camarasa el grupo control sangró 2215 ± 1136 , y con Gross 1309 +/- 555 ml.

Tabla 4: resultados del estudio según la fórmula utilizada (Día +2 tras la cirugía)

		N	Media \pm DE	P*
Fórmula Gross	A	35	1092 \pm 472	<0,001
	B	35	1150 \pm 396	
	C	36	1669 \pm 592	
	Total	106	1309 \pm 555	
Sangrado objetivable	A	35	897 \pm 335	0,070
	B	35	822 \pm 223	
	C	36	1003 \pm 375	
	Total	106	909 \pm 324	
Fórmula Bourke and Smith	A	35	928 \pm 408	<0,001
	B	35	982 \pm 343	
	C	36	1356 \pm 480	
	Total	106	1091 \pm 454	
Fórmula Camarasa	A	35	1377 \pm 689	<0,001
	B	35	1308 \pm 641	
	C	36	2215 \pm 1136	
	Total	106	1641 \pm 945	
Fórmula HUA	A	35	1264 \pm 684	<0,001
	B	35	1188 \pm 621	
	C	36	2066 \pm 1105	
	Total	106	1511 \pm 919	

(A) Grupo dosis única tranexámico, (B) Grupo doble dosis tranexámico, (C) Grupo Placebo

* El valor de la p se refiere a la comparación de los grupos A o B frente al placebo (C).

1.2.2. Medición del sangrado perioperatorio hasta 4 días tras la intervención quirúrgica

Hemos realizado la estimación del sangrado perioperatorio ampliado a 4 días postintervención utilizando las cinco fórmulas recogidas en el apartado de Material y Métodos: Fórmula de Gross , Fórmula de Bourke and Smith, Fórmula de Camarasa, Fórmula de Mercuriali, Fórmula HUA.

En este caso todas las fórmulas volvieron a demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tratamiento con respecto al grupo control.

Y de nuevo los valores absolutos son muy diferentes:

Gross: 1191 \pm 574

Bourke: 1120 \pm 541

Camarasa: 1746 ± 1080

Mercuriali: 524± 282

Fórmula HUA: 1576 ± 927

Cabe resaltar resultados aparentemente sorprendentes, puesto que mediciones en el grupo placebo con una misma fórmula, han obtenido volúmenes de sangrado menores a los 4 días, comparando con el sangrado a los dos días, como ocurre tanto con la fórmula de Gross, Bourke and Smith, Camarasa y Fórmula HUA, en probable relación con un mayor porcentaje de transfusiones recibidas durante los días +2 y +3, unido a la respuesta fisiológica que tiende a restaurar la homeostasia.

Tabla 5: resultados del estudio según la fórmula utilizada (Día +4 tras la cirugía)

		N	Media ± DE	P*
Fórmula_Mercuriali	A	35	465 ± 207	0,001
	B	35	458 ± 245	
	C	35	680 ± 329	
	Total	105	534 ± 282	
Fórmula Gross	A	35	1035 ± 504	0,01
	B	35	1114 ± 597	
	C	35	1424 ± 556	
	Total	105	1191 ± 574	
Fórmula Bourke and Smith	A	35	984 ± 483	0,032
	B	35	1068 ± 571	
	C	35	1308 ± 526	
	Total	105	1120 ± 541	
Fórmula Camarasa	A	35	1438 ± 689	0,017
	B	36	1648 ± 1323	
	C	36	2142 ± 1027	
	Total	107	1746 ± 1080	
Fórmula HUA	A	35	1323 ± 691	0,004
	B	35	1415 ± 958	
	C	35	1990 ± 982	
	Total	105	1576 ± 927	

(A) Grupo dosis única tranexámico, (B) Grupo doble dosis tranexámico, (C) Grupo Placebo
 * El valor de la p se refiere a la comparación de los grupos A o B frente al placebo (C).

En este caso todas las fórmulas volvieron a demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tratamiento con respecto al grupo control.

1.3. Nueva Fórmula. Correlación con fórmulas clásicas

Por otro lado, y considerando que la fórmula que hemos propuesto es más exacta en la medición, puesto que estima de un modo más preciso el volumen intravascular, evaluamos el grado de correlación entre cada fórmula y la Fórmula HUA a través del coeficiente de correlación intraclase (CCI), cuyos resultados consideran que:

>0,75: correlación excelente.

0,4 a 0,75: de regular a bueno

<0,4: pobre correlación.

Así, a las 48 horas de la intervención, Camarasa presentó una excelente correlación con Fórmula HUA, Gross y Bourke and Smith regular, mientras que el sangrado objetivable presentó una pobre correlación.

Tabla 6: Día +2 tras la intervención: Valoración de la concordancia entre la Fórmula HUA y las otras técnicas para la estimación del volumen sangrado

	CCI (IC 95%)	Media de las diferencias	DE de las diferencias	Límites de la concordancia	Grado Concordancia
Camarasa	0,992 <i>0,98 - 0,99</i>	142	120	-382 — 98	Excelente
Gross	0,593 <i>0,44 - 0,69</i>	344	679	1702 — 1928	Regular
Bourke and Smith	0,472 <i>0,31 - 0,61</i>	420	744	-1069 — 1909	Regular
Sangre objetivable	0,313 <i>0,21 - 0,54</i>	-516	1747	-4009 — 2977	Pobre

A los 4 días de la intervención, Camarasa volvió a presentar una excelente correlación, Gross y Bourke and Smith regular, y finalmente Mercuriali una pobre correlación con la Fórmula HUA.

Tabla 7: Día +4 tras la intervención: Valoración de la concordancia entre la Fórmula HUA y las otras técnicas para la estimación del volumen sangrado

	CCI (IC 95%)	Media de las diferencias	DE de las diferencias	Límites de la concordancia	Grado Concordancia
Camarasa	0,956 <i>0,94 - 0,97</i>	-182	300	-783 — 418	Excelente
Gross	0,501 <i>0,34 - 0,63</i>	385	725	-1065 — 1835	Regular
Mercuriali	0,396 <i>0,22 - 0,55</i>	1042	677	-313 — 2396	Pobre
Bourke and Smith	0,442 <i>0,27 - 0,58</i>	456	766	-1074 — 1988	Regular

Por otro lado, tanto a las 48 h como a los 4 días, los diagramas de Bland-Altman mostraron, salvo en el caso de Camarasa y Fórmula HUA donde hubo buena correlación, una gran dispersión de los resultados cuando el volumen de sangrado aumentaba, tanto en la comparación de Gross, Bourke and Smith o Mercuriali, con respecto a la nueva fórmula.

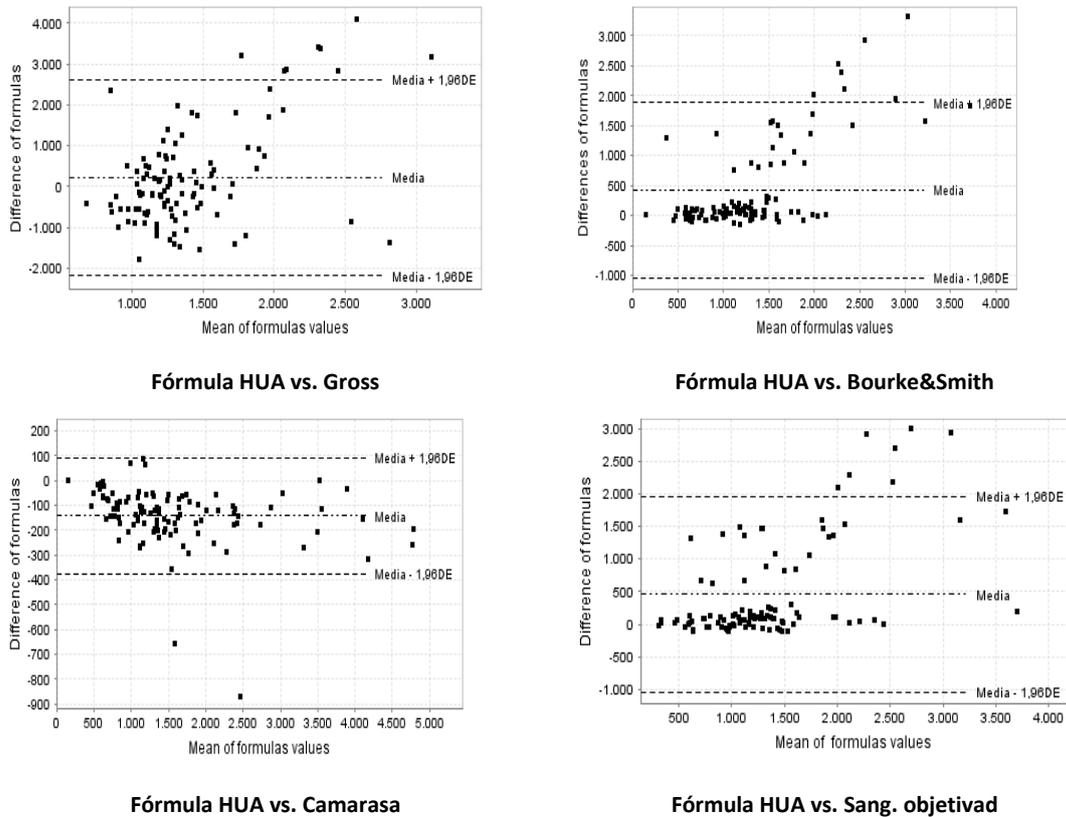
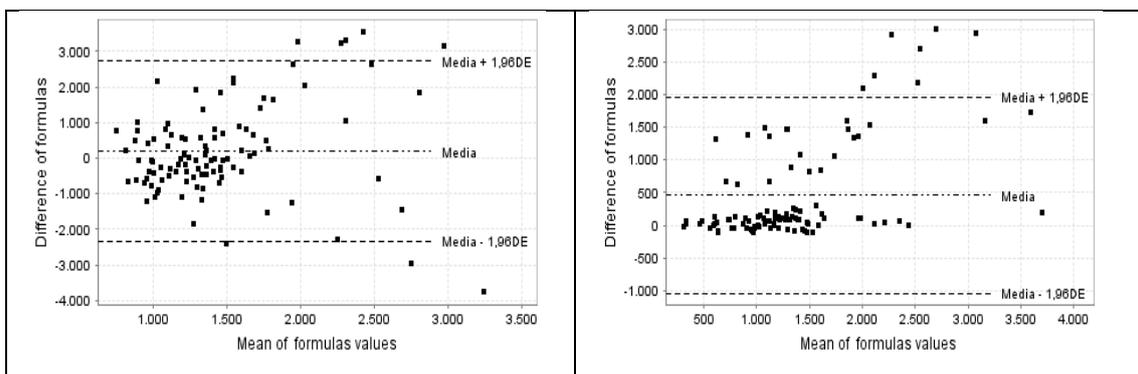


Figura 1: Correlación el día +2.



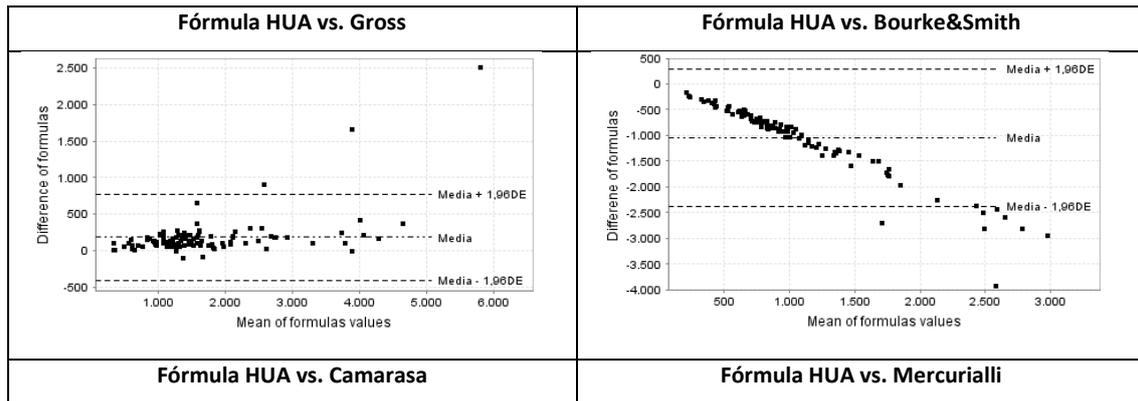


Figura 2: Correlación el día +4.

2. SANGRADO INTRAOPERATORIO

2.1. Propuesta de nuevas fórmulas hematimétricas para la medición del sangrado intraoperatorio

Hemos desarrollado un estudio transversal en el que se evalúan diferentes métodos para determinar el sangrado intraoperatorio en 7 hospitales españoles de distintos niveles (secundarios y terciarios), en cirugía de artroplastia total de cadera.

La tabla 8 recoge las características de los pacientes incluidos en el estudio donde se constata que la mayoría de ellos eran hombres (62,5%; n=55) con una edad media de $67,3 \pm 10,5$, ASA I-II (84,1%; n=74) sometidos a una prótesis primaria (84,1%; n=74) mediante anestesia neuroaxial (80,7%; n=71).

En el presente estudio, y tal y como se detalla en el apartado de material y métodos, se analizaron y compararon los resultados de volúmenes de sangrado obtenidos mediante la Fórmula HUA (propuesta en el anterior apartado), así como dos nuevas fórmulas propuestas, en las que se tuvo en cuenta la reposición de líquidos del paciente. En unas de ellas a los cristaloides se les estimó una capacidad de reposición de volumen intravascular de 3,5:1 (CRIS 3,5), mientras que en la otra fue de 1,5:1 (CRIS 1,5). Todas se compararon con el sangrado objetivable (método gravimétrico).

Tabla 8: características de los pacientes.

		n	%
Sexo	Hombre	55	62,5 %
	Mujer	33	37,5 %
		M	DE
Edad		67,3	10,5
Peso		75,7	12,8
Altura		167	9

		n	%
ASA	I	14	15,9 %
	II	60	68,2 %
	III	14	15,9 %
Tipo de cirugía	Prótesis primaria	74	84,1 %
	Recambio prótesis	14	15,9 %
Tipo de anestesia	Neuroaxial	71	80,7 %
	General	17	19,3 %

Respecto al sangrado y a las transfusiones, ningún paciente incluido en el estudio requirió transfusión autóloga, y sólo dos (2,3%) recibieron transfusión homóloga (Tabla 9). La media del sangrado objetivable fue de $513,7 \pm 421,7$ mientras que en el caso de la fórmula CRIS 3,5, CRIS 1,5 y HUA fueron de $737,2 \pm 627,4$, $420,8 \pm 636,2$ y $603,4 \pm 386,3$ ml respectivamente, lo cual demuestra cierto grado de variabilidad en la determinación del sangrado según la fórmula utilizada.

Tabla 9: Datos de sangrado

Hcto donación (n=26)		41,9 \pm 3,7
Hcto puerta		42,7 \pm 4,2
Hcto fin de cirugía		37,7 \pm 5,0
Hcto + 4 horas		37,2 \pm 3,8
Volumen cristaloides cirugía		893,6 \pm 357,3
Volumen cristaloides postcirugía		700,1 \pm 331,7
Volumen coloides cirugía		0 (0-400)
Volumen coloides postcirugía		0 (0-0)
Transfusión auto	No	88 (100)
	Si	0 (0)
Transfusión homóloga	No	86 (97,7)
	Si	2 (2,3)
Sangrado objetivable	media \pm DE	513,7 \pm 421,7
Sangrado CRIS 3,5	media \pm DE	737,2 \pm 627,4
Sangrado CRIS 1,5	media \pm DE	420,8 \pm 636,2
Sangrado Fórmula HUA	media \pm DE	603,4 \pm 386,3

De hecho, se detectaron diferencias estadísticamente significativas para las diferencias de las medias entre los valores obtenidos con sangrado objetivo y la fórmula sangrado CRIS 3,5 ($p=0,005$). Sin embargo, en el caso de la fórmula CRIS 1,5 y fórmula HUA las diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0,088$ y $p=0,237$ respectivamente) con respecto al sangrado objetivo, tal y como se observa en la tabla 10.

Tabla 10: Comparación entre el volumen de sangrado estimado por el método gravimétrico (objetivo) y las tres nuevas fórmulas propuestas

	Diferencia media	p (IC 95%)	ICC (IC 95%)	Límite de acuerdo
CRIS 3,5	218,2 ± 719,4	0,005 -369,8 - 66,7	0,174 -0,258 - 0,458	-1221 - 1657
CRIS 1,5	-98,2 ± 778,7	0,088 -181,7 - 12,9	-0,083 -0,650 - 0,289	-1656 - 1459
HUA	84,4 ± 462,0	0,237 -65,9 - 262,2	0,517 0,264 - 0,683	-840 - 1008

En cuanto a la correlación entre el sangrado objetivo y las tres fórmulas propuestas en este estudio, no se detectó correlación estadísticamente significativa entre el sangrado objetivo y la fórmula CRIS 3,5 ($p=0,186$) y la fórmula CRIS 1,5 ($p=0,646$) siendo la correlación baja en ambos casos (0,174 y -0,083 para la fórmula CRIS 3,5 y CRIS 1,5 respectivamente). Por el contrario, en el caso de la fórmula HUA, se detectó una correlación moderada ($ICC=0,517$) y estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Por último, en las figuras de Bland-Altman (Figura 3) se observa que el límite de acuerdo entre el sangrado objetivo y las fórmulas estudiadas se encuentra entre -98,2 y 218,2 ml. El grado de acuerdo fue relativamente bajo en todos los casos. Sin embargo, se observó un patrón en todos ellos, ya que se produjo un menor acuerdo cuando el volumen sanguíneo era mayor.

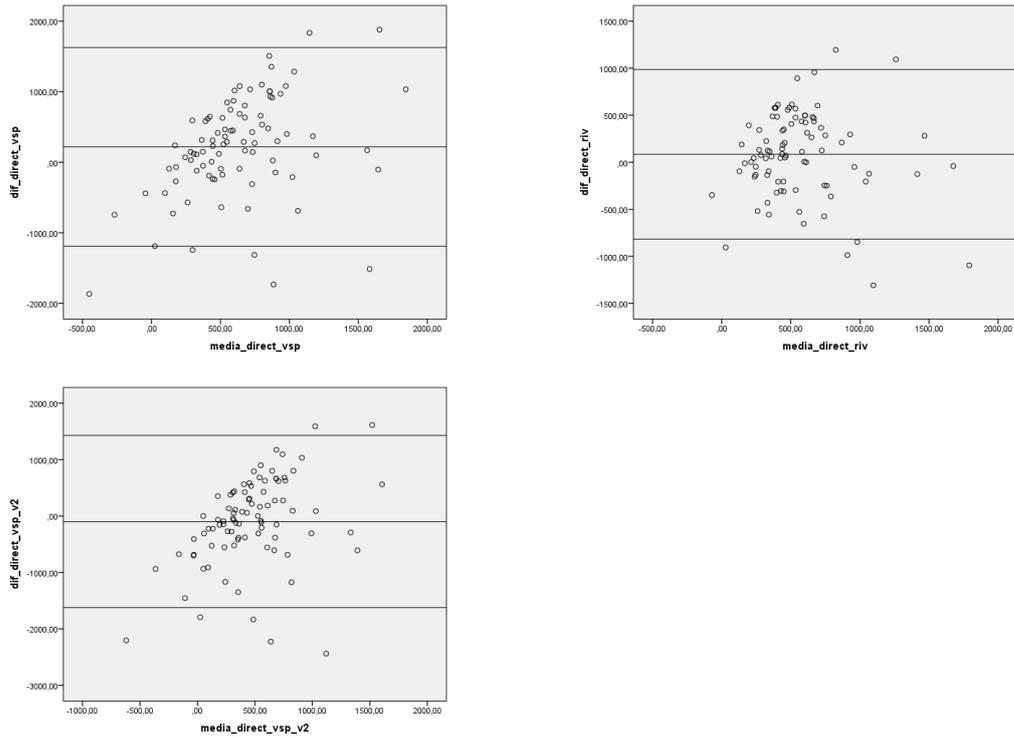


Figura 3: Análisis de correlación

2.2. Elaboración de una calculadora de sangrado intraoperatorio con moderada correlación con el método gravimétrico

No habiendo encontrado una correlación suficiente con el método gravimétrico, hemos decidido en el presente estudio, recorrer el camino en sentido contrario.

De este modo, hemos utilizado de nuevo todos los resultados de todos los parámetros incluidos en el estudio previo, y tomando como referencia los volúmenes de sangrado del método gravimétrico para cada uno de los 88 pacientes, hemos elaborado un modelo de regresión lineal, en colaboración con profesorado del Departamento de Fisiología de la UPV/EHU de la Facultad de Farmacia, para construir una calculadora de sangrado intraoperatorio, en base a aquellos parámetros que al modelo le resulten necesarios, y que nos permitan un grado de correlación moderado con dicho método gravimétrico.

La precisión del modelo propuesto presenta un coeficiente de predicción del 79,86%.

De todos los parámetros ofrecidos para la predicción, fueron incluidos para el cálculo en el algoritmo:

- Volumen de coloides
- Volumen de cristaloides.
- Sexo, Edad, Altura, Escala de gravedad ASA.
- Tipo de cirugía, tiempo de cirugía en minutos.
- Hematocrito inicial, Hematocrito final.

Los resultados del modelo cumplían los criterios de ajuste establecidos.

Existe una correlación positiva y significativa entre las variables “volumen de coloides” y “sangrado en quirófano”, de tal manera que aquellos pacientes con una mayor administración de coloides, presentaron a su vez un mayor sangrado.

Existe igualmente una correlación positiva y significativa entre las variables “volumen de coloides” y “Descenso en el hematocrito”.

En base al algoritmo elaborado, se ha definido nuestra “calculadora de sangrado”, que permite obtener una estimación muy exacta del volumen que ha sangrado un determinado paciente, introduciendo los parámetros necesarios (bien cuantitativos o cualitativos).

Tabla X. Parámetros a introducir en la “calculadora” para obtener la estimación de volumen de sangrado.

Parámetro	Valor introducido	Variable dep.	Coficiente
Sexo	Hombre / Mujer	Hombre (0) ; Mujer (1)	165,05
Edad	<i>Número entero (sin decimales)</i>	<i>= valor introducido</i>	6,029
Altura en cm	<i>Número entero (sin decimales)</i>	<i>= valor introducido</i>	11,782
Escala de gravedad	1 / 2 / 3	<i>= valor introducido</i>	95,182
Hematocrito inicial	<i>Número, con un decimal</i>	<i>= valor introducido</i>	-17,259
Hematocrito final	<i>Número, con un decimal</i>	<i>= valor introducido</i>	17,738
Tipo de cirugía	Prótesis primaria / Recambio	Primaria (0) ; Recambio (1)	177,206

Tiempo cirugía (min.)	Número entero (sin decimales)	= valor introducido	2,728
Vol. cristaloides (ml)	Número entero (sin decimales)	= valor introducido	0,781
Vol. coloides (ml)	Número entero (sin decimales)	= valor introducido	0,337
Término fijo en la fórmula		1	-3018,435

La estimación del sangrado se deriva del Sumatorio de (variable dep.) * (Coeficiente)

DISCUSIÓN

Para discutir los resultados obtenidos en nuestro trabajo vamos a proceder en dos partes: primero los resultados del estudio sobre sangrado perioperatorio, y, en un segundo lugar, los obtenidos en el estudio sobre el sangrado intraoperatorio.

DISCUSIÓN DEL ESTUDIO SOBRE SANGRADO PERIOPERATORIO

Nos hemos centrado inicialmente en la discusión de los resultados obtenidos en el primer estudio, en relación a la cuantificación del sangrado perioperatorio en tres grupos de pacientes, sometidos todos a cirugía de artroplastia total de cadera (ATC), pero aleatorizados a dos regímenes diferentes de administración endovenosa de ácido tranexámico (TXA) en los dos primeros grupos, o a la administración de placebo en el tercero.

Dicho estudio mostró que la utilización de TXA, bien mediante una única administración preoperatoria, o bien una dosis preoperatoria más reducida y repetida a las tres horas, disminuye el sangrado perioperatorio de los pacientes sometidos a ATC. Entre ambos grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas. El descenso en el sangrado se observó tanto en la estimación del volumen de sangre perdida en base al hematocrito del paciente, como mediante la cuantificación del volumen de sangre obtenido en los drenajes y compresas. Este último método suele tender a infraestimar el sangrado real en casi todos los casos, o cuando menos ser muy inexacto⁷⁰.

De este modo, los resultados del estudio fueron en la línea que ya han sugerido otros ensayos clínicos en los que la utilización de TXA previo a la incisión quirúrgica fue más eficaz que la administración al final de la cirugía^{71, 72}. Sin embargo, no encontramos diferencias entre la administración de una única dosis preincisional con respecto a una doble dosis (preincisional más reducida y repetida a las 3 horas). Estos resultados se mantuvieron aun cuando estratificásemos los pacientes según valores de INR preoperatorio, hemoglobina preoperatoria o duración de la intervención, tratando de eliminar así posibles factores de confusión no controlados.

Tanto el sangrado cuantificado intraoperatorio como la Hb 1 hora después del comienzo de la intervención (que coincide habitualmente con el final de la misma) no difirieron entre los tres grupos, lo cual sugiere que las diferencias se obtuvieron a expensas de un significativo descenso del sangrado postoperatorio en los dos grupos tratados con TXA, como se comprobó en el volumen de los drenajes recogidos. Este dato no coincide con el de algunos estudios previos en los que el TXA provocó un descenso del sangrado intraoperatorio^{72, 73} si bien también existen otros en los que tampoco disminuyó el sangrado intraoperatorio⁷⁴.

Además, el descenso en el sangrado en ambos grupos de tratamiento se produjo más intensamente en el postoperatorio inmediato (primeras 6hs), pero también fue menor que el grupo control en el periodo posterior (de las 6 a las 48 hs postoperatorias), y no existiendo de nuevo diferencias entre las dos estrategias de tratamiento. Estos resultados están en consonancia con otros estudios en escenarios similares⁷⁵.

No obstante, nos llamó la atención que la cuantificación de los Dímeros D sí presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento con respecto al grupo control, incluso en la primera medición al final de la cirugía, y pudiéramos suponer por tanto un diferente estado fibrinolítico de los pacientes en función de la administración inicial de TXA endovenoso durante la propia intervención. Sin embargo, la cuantificación del sangrado intraoperatorio, como hemos comentado, no presentó diferencias entre los grupos. Podemos interpretar por un lado que la mayor fibrinólisis del grupo control no se traduce en un mayor sangrado intraoperatorio, o bien podemos sospechar que los métodos de cuantificación del sangrado no son demasiado eficaces en este intervalo intraoperatorio, como ya se ha sugerido en otros estudios. El método gravimétrico es un procedimiento limitado, tanto porque exige un riguroso y a veces farragoso cálculo de pesajes y volúmenes en quirófano, como porque en todo caso deja de cuantificar eventuales sangrados en el propio lecho quirúrgico, que no hayan sido aspirados, o que se acumulen en paños quirúrgicos, e incluso en el suelo del quirófano, lo cual puede llevar a infraestimar la cuantificación⁴⁵. Esta reflexión nos llevó

a trabajar sobre propuestas de medición del sangrado intraoperatorio, que discutimos más adelante en el texto.

Para el estudio descrito con TXA, elegimos el método gravimétrico por un lado, y la fórmula hematimétrica de Camarasa et al⁶², pues nos pareció la más adecuada, puesto que tiene en cuenta todos los posibles productos sanguíneos transfundidos (sangre autóloga, homóloga y recuperada). No obstante, quisimos analizar qué pasaría si la elección de las fórmulas hubiera variado. Comprobamos que la utilización de uno u otro método (bien sea mediante fórmulas basadas en parámetros antropométricos y analíticos, o bien mediante la medición objetivable de sangre perdida, es decir, gravimétrico) para la estimación del sangrado de los pacientes en nuestro estudio, no alteró las conclusiones clínicas derivadas de los resultados, puesto que en todos los casos, los pacientes tratados con TXA (Grupos dosis única y doble dosis) tuvieron un sangrado estadística y significativamente menor que el del grupo placebo, sin existir diferencias entre ambos grupos tratados. Dichos resultados son congruentes con estudios publicados en otros tipos de cirugía⁷⁶.

Por otro lado, las estimaciones de los volúmenes sanguíneos totales de los pacientes por medio de uno u otro método propuesto, no presentó diferencias significativas, indicándonos que la elección de este parámetro, necesariamente presente en todas las fórmulas de cálculo del volumen sangrado, no es lo más determinante a la hora de encontrar diferencias en el resultado global.

Ahora bien, los valores absolutos de sangrado que se calculan por medio de uno u otro método sí difirieron, y en algunos de los casos las variaciones pueden ser tan relevantes, que podrían hacer variar las decisiones clínicas derivadas del cálculo del sangrado de un paciente. Además, el grado de concordancia que se obtuvo entre el método elegido para comparar (Fórmula HUA) con el resto, es en general muy bajo, lo cual nos sugiere que la validez clínica de un dato aislado, de cada una de las determinaciones de estimación del sangrado para un paciente, es muy pobre. Esta situación deriva en que no sean herramientas válidas para tomar decisiones clínicas en situaciones individuales, como puede ser decidir transfundir o no a un paciente concreto. Aunque no obstante la

indicación de una transfusión se basa en otros criterios diferentes al del sangrado, como puede ser el estado hemodinámico. Sin embargo, sería muy útil a la hora de determinar el sangrado de un nuevo procedimiento quirúrgico o anestésico⁴¹.

La inexistencia a día de hoy de una estimación suficientemente exacta para ser considerada como gold estándar⁷⁷, ha provocado que los autores eligieran una de las fórmulas como referencia de comparación, en tanto en cuanto Camarasa et al⁶² incorpora los valores hematimétricos de la sangre del paciente al comienzo y final del periodo a estudio, así como hemos comentado, los eventuales volúmenes transfundidos de sangre homóloga, autóloga o recuperada.

Por otro lado, hemos modificado dicha fórmula sustituyendo la estimación del volumen sanguíneo del paciente en base al cálculo de Moore⁶³ por la propuesta por la ICSH⁶⁵, dado que de este modo se introduce en el cálculo todos los datos antropométricos del paciente (peso, altura, género), tratando de conseguir una mayor exactitud en la estimación de dicho cálculo, sobre todo evitando discrepancias con respecto al valor real en casos de pacientes obesos. Bien es verdad que Pearson et al⁶⁵, sugieren incorporar un intervalo de $\pm 25\%$ sobre el resultado del volumen sanguíneo estimado por este método, para asegurar que el cálculo real quede incluido en un 98% de los casos. Si bien este intervalo puede ser útil para valorar el resultado en un paciente concreto, creemos que con fines de investigación para comparar volúmenes de sangrado, se puede eliminar.

Debemos tener en cuenta además que una premisa necesaria en cualquiera de los métodos elegidos es que el paciente se encuentre en situación normovolémica, o al menos que la volemia del paciente sea similar al comienzo y al final del periodo de cálculo. Esta situación es probable que en condiciones normales se produzca en el cuarto día postoperatorio, pero puede que afecte los resultados obtenidos en el día +2⁶² y probablemente invalide su uso de estas fórmulas en el intraoperatorio o en el postoperatorio inmediato, puesto que la reposición del volumen puede ser insuficiente o desmesurada⁷⁸. A día de hoy, en el entorno perioperatorio, aunque la terapia guiada

por objetivos, basados en parámetros hemodinámicos avanzados, ha demostrado disminuir la morbimortalidad en pacientes de alto riesgo, no nos indica la situación exacta de la volemia del paciente, sino más bien si el estado hemodinámico del paciente es optimizable con fluidoterapia y /o fármacos vasoactivos³⁸. No obstante, existen dispositivos de cálculo de bioimpedancia que pueden representar un futuro esperanzador en el intento de determinar el porcentaje de volumen intravascular⁷⁹.

Existen propuestas muy interesantes de sistemas validados para la estimación de la sangre acumulada en gasas quirúrgicas, mediante el fotografiado y digitalización de las imágenes⁸⁰. Incluso algoritmos de machine-learning para un mejor cálculo del sangrado⁴⁴.

En el presente estudio, hemos incluido las fórmulas de cálculo más utilizadas en la literatura, en relación a la estimación del sangrado perioperatorio. No obstante, existen muchas otras que no se detallan⁸¹.

En conclusión, y aunque no existe ningún método de referencia para la cuantificación del sangrado perioperatorio, la utilización de fórmulas que incorporen valores antropométricos y analíticos puede ser válida para la valoración de la eficacia de fármacos en la disminución del sangrado, si bien no aseguran que los valores absolutos que proporcionan dichas fórmulas sean suficientemente exactos. Se hace necesario el desarrollo de técnicas que permitan una cuantificación más precisa del volumen intravascular, así como del sangrado de los pacientes.

DISCUSIÓN DEL ESTUDIO SOBRE SANGRADO INTRAOPERATORIO

Una vez analizado el primer estudio en relación al cálculo del sangrado perioperatorio, vamos a analizar el segundo estudio, en esta ocasión centrado en el cálculo del sangrado intraoperatorio.

Dicho estudio no consigue demostrar que la estimación del sangrado intraoperatorio, en artroplastia primaria de cadera o recambio de prótesis de cadera, pueda determinarse con suficiente exactitud mediante la utilización de fórmulas basadas en el

hematocrito del paciente a lo largo de la cirugía. Lo contrario (es decir, que las fórmulas no sean suficientemente exactas) tampoco puede afirmarse, puesto que la inexistencia de un sistema de medición suficientemente fiable con el que compararse impide extraer conclusiones definitivas.

No habiendo un *gold estándar* ideal, el método gravimétrico es a día de hoy considerado, en un escenario clínico real, el más aproximado, y por tanto, elegimos dicho método como referencia para poder establecer la validez clínica de las fórmulas propuestas⁴⁸. Pero aun cuando tratáramos de cuantificar todo el volumen de sangre perdido por el paciente (gasas quirúrgicas, drenaje en aspiradores...) sería absolutamente imposible asegurar que no existiera sangre no cuantificada en otras superficies (sábanas y guantes quirúrgicos, suelo de quirófano, el propio campo quirúrgico...), también denominado "sangrado escondido"⁵⁷.

A pesar de que existen diferentes fórmulas de estimación del sangrado aplicables al periodo perioperatorio, bien con fines clínicos o de investigación, (pasados 2 a 4 días de la intervención quirúrgica^{76, 77} es deseable encontrar un sistema de medición óptimo intraoperatorio.

Dado que las diferentes fórmulas clásicas de estimación del sangrado asumen que el volumen intravascular de los pacientes es constante a lo largo de una intervención quirúrgica, independientemente de la magnitud del sangrado, y ello puede provocar su inexactitud⁸² hemos tratado de rectificar la fórmula, teniendo en cuenta la administración real de los diferentes tipos de líquidos infundidos (cristaloides, coloides, productos hemáticos), y de este modo estimar de un modo más exacto el volumen sanguíneo final del paciente. Sin embargo, ninguna de las fórmulas presenta una correlación suficiente con el método gravimétrico. Estos resultados van en consonancia con estudios previos, en los que la Fórmula HUA de López-Picado et al. presentó la mejor correlación con el método gravimétrico⁷⁶. Es más, la rectificación de la fórmula según los líquidos administrados ha presentado peores coeficientes de correlación que la Fórmula HUA, ya sea sobreestimando el sangrado (ratio volumen cristaloides: sangre a 3,5:1), ya sea infraestimándolo (ratio 1,5:1).

Esta última circunstancia puede estar relacionada con la dificultad que supone establecer, en un entorno clínico, la verdadera permanencia intravascular de los sueros cristaloides administrados. Por un lado, teniendo en cuenta la farmacocinética de los cristaloides quienes alargan su vida media de modo significativo en el intraoperatorio, y por tanto permaneciendo durante mayor tiempo en el espacio intravascular⁸³. Por otro lado, la revisión actual de la Ley de Starling sobre la permeabilidad vascular⁸⁴, también parece inclinar la balanza hacia una mayor permanencia intravascular de los cristaloides, si bien sensible al contexto, que la postulada clásicamente sobre su distribución extracelular^{85, 86}.

Existen otros factores que pueden influir en la inexactitud de la estimación del sangrado a través de fórmulas. La medición del hematocrito está supeditada a su vez por la exactitud del dispositivo de análisis de laboratorio con el que se realiza⁸⁷. Puede también estar influenciada por una incorrecta técnica de obtención de la muestra sanguínea, si ésta se extrae por ejemplo del brazo del paciente donde a su vez se están infundiendo sueros, puesto que inevitablemente alteraría las cifras reales de concentración. Si bien en el presente estudio hemos tratado de evitar dicha circunstancia, llevando a cabo la extracción siempre desde una extremidad no portadora de acceso vascular alguno, en la práctica clínica puede afectar en numerosas ocasiones.

Tanto el hematocrito como la hemoglobina pueden variar su resultado: hacia cifras menores, debido a la hemodilución si el volumen intravascular es mayor del normal; o hacia cifras mayores, debido a la hemoconcentración si el volumen intravascular es menor del normal para un determinado paciente. Esta circunstancia puede tener un potencial impacto en la indicación de transfusión en caso de anemia dilucional iatrogénica⁸⁸.

El hecho de no conseguir demostrar la validez de las fórmulas basadas en valores hematimétricos para estimar el sangrado quirúrgico nos lleva a reflexionar sobre la verdadera debilidad de las cifras de hematocrito o hemoglobina como parámetros

indicadores de trigger transfusional^{89, 90} o simplemente como estimadores de volumen de sangrado permisible en el entorno quirúrgico⁹¹ a pesar de que actualmente y de modo extendido, sea un factor fundamental a la hora de ejecutar la decisión clínica de transfundir o no a nuestros pacientes.

A día de hoy, no existen métodos alternativos de estimación global del sangrado que resulten aplicables a un entorno quirúrgico, ni es aceptable la estimación visual de los profesionales^{92, 93}, aunque sí hay propuestas reales que ayudan a estimaciones parciales del volumen sanguíneo en gasas o aspiradores⁹⁴.

En conclusión, las fórmulas basadas en valores hematimétricos, teniendo o no teniendo en cuenta los diferentes sueros administrados al paciente, analizadas en el presente estudio, no demuestran suficiente correlación con la estimación del sangrado intraoperatorio mediante el método gravimétrico. Se hacen necesarias nuevas propuestas que permitan estimar con suficiente exactitud el sangrado intraoperatorio de nuestros pacientes.

Finalmente, y en relación a la aplicación del método de regresión lineal para elaborar una calculadora de sangrado intraoperatorio, en base a la utilización de todos los parámetros incluidos en el estudio previo, y tomando como referencia los volúmenes de sangrado del método gravimétrico para cada uno de los 88 pacientes, conseguimos una capacidad de predicción muy elevada, y con esperable gran utilidad práctica en la asistencia clínica de nuestros pacientes en quirófano.

Este modelo, no sólo tuvo en cuenta parámetros antropométricos y hematimétricos del paciente, sino que incluyó aspectos tan interesantes como la escala de gravedad ASA, la duración y tipo de procedimiento y, sobre todo, el volumen de reposición de líquidos (cristaloides o coloides) administrados.

Dado que el estudio fue multicéntrico, incluyendo 7 centros hospitalarios diferentes, con diferentes entornos quirúrgicos, cirujanos ortopédicos, anestesiólogos... podemos sospechar de su aplicabilidad en la práctica clínica habitual, con independencia de que la calculadora sea mejorable en la correlación de su algoritmo, en la medida que se añadieran nuevos datos de pacientes.

El presente estudio propone un modelo basado en una calculadora utilizable a pie de paciente, que permite la obtención de volúmenes de sangrado intraoperatorio.

Nuestro estudio trae consigo dos limitaciones principales. Por un lado, representa un modelo aplicable a una cirugía concreta, como es la artroplastia primaria de cadera, por lo que queda por averiguar si una calculadora similar a esta podría ser utilizada en otras intervenciones. Por otro, pese a presentar una elevada correlación con el método gravimétrico, sufre de las mismas limitaciones comentadas para dicho método, si bien con la practicidad que supone el evitar el pesaje preciso de gasas y el cálculo de volúmenes de aspirado.

Hasta el momento actual, existen diferentes propuestas para el cálculo del sangrado intraoperatorio, cada una con sus propias limitaciones⁷⁰ pero representa el primer modelo validado clínicamente para el cálculo del sangrado intraoperatorio en cirugía programada de artroplastia total de cadera mediante un algoritmo propuesto.

Entendemos que son objetivo de desarrollo en el futuro a partir de esta propuesta, modelos extensibles y aplicables en otros tipos de cirugías, así como la estimación continua del sangrado, incorporando parámetros de estimación de hemoglobina continua.

CONCLUSIONES

De acuerdo a lo expuesto en el presenta trabajo, podemos concluir:

- 1- Aunque no existe ningún método de referencia para la cuantificación del sangrado perioperatorio, la utilización de fórmulas que incorporen valores antropométricos y analíticos puede ser válida para la valoración de la eficacia de fármacos en la disminución del sangrado, si bien no aseguran que los valores absolutos que proporcionan dichas fórmulas sean suficientemente exactos. Se hace necesario el desarrollo de técnicas que permitan una cuantificación más precisa del volumen intravascular, así como del sangrado de los pacientes.

- 2- Las fórmulas basadas en valores hematimétricos, teniendo o no teniendo en cuenta los diferentes sueros administrados al paciente, analizadas en el presente estudio, no demuestran suficiente correlación con la estimación del sangrado intraoperatorio mediante el método gravimétrico. Se hacen necesarias nuevas propuestas que permitan estimar con suficiente exactitud el sangrado intraoperatorio de nuestros pacientes.

- 3- No obstante, proponemos una calculadora de sangrado para un entorno quirúrgico específico (artroplastia total de cadera) que presenta muy buena correlación con el método gravimétrico.

BIBLIOGRAFIA

1. Flores ROI. Principios de la Práctica Transfusional. En: Carrillo ER, Pérez C, AA. Medicina Transfusional en el Perioperatorio Clínicas Mexicanas de Anestesiología. Editorial Alfi I México, 2016;28:1-12
2. Izaguirre AR, De Michelli A. En torno a la Historia de las Transfusiones Sanguíneas. Rev Invest Clin. 2002; 54:552-558
3. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. Lancet. 2013;381(9880):1845-54.
4. Beeson PB. Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma. JAMA. 1943; 121:1332-1334
5. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. Lancet 2007; 370:415-26
6. Pommergaard, H.C., Nørgaard, A., Burcharth, J., Larsen, R., & Rosenberg, J. Adverse effects to transfusion with red donor blood cells are frequent. Ugeskrift for laeger. 2014; 176(7).
7. Dasararaju, R., & Marques, M.B. Adverse effects of transfusion. Cancer control : Journal of the Moffitt Cancer Center. 2015; 22(1), 16-25.
8. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine. Blackwell Science, 10th edition, 1997.
9. Estándares de acreditación en Transfusión Sanguínea. Comité de acreditación Transfusional (AEHH/SETS), mayo 2002.
10. Kaufman RM, Anderson KC. Transfusion-Related Infectious Diseases (Table 149-6) In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.
11. Allain JP, Stramer SL, Carneiro-Proietti AB, Martins ML, Lopes da Silva SN, Ribeiro M, Proietti FA, Reesink HW. Transfusion-transmitted infectious diseases. Biologicals. 2009 Apr;37(2):71-7. doi: 10.1016/j.biologicals.2009.01.002.
12. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014;311:1317---26.
13. Informe de Actividad Centros y Servicios de Transfusión 2021. Sistema de información del Sistema Nacional para la Seguridad Transfusional. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España.
14. G. Cortel, Ll. Puig, E. Serra, E. Villamayor. Evolución de la donación de sangre. ¿Quién da sangre en la actualidad, quién son los futuros donantes y cómo acceder a ellos? Programa educacional "Sangre suficiente y segura". 20 Congreso Nacional de la SETS
15. A. Gratwohl. The role of the EBMT activity survey in the management of hematopoietic stem cell transplantation. European Group for Blood Marrow Trnsplantation. International Journal of Haematology 2002; 76 (suppl 1): 386-392.
16. T.J. Cobain et al. A survey of the demographics of blood use. Transfusion Medicine 2007; 17: 1-15.

17. A.W. Wells et al. Where does blood go ? Prospective observational study of red cell transfusion in north England. *British Medical Journal* 2002; 325: 803-806.
18. C. Beguin et al. Concentration of transfusion resources on a few pathologies and a few patients: analysis of the coimprehensive in-hospital patient database. *Transfusion* 2007; 47: 217-227.
19. A. Greinacher et al. Impact of demographic changes on the blood supply: Mecklenburg-West Pomerania as a model region for Europe. *Transfusion* 2007; 47: 395-401.
20. Albinarrate, A.; Lopez-Picado, A.; Oiartzabal, I.; Lopez-Ariznabarreta, C.; Molano, J.; Barrachina, B. Assessment of the introduction of a blood management program in orthopaedic surgery. *Rev. Española De Anestesiología y Reanimación*. 2015, 62, 443-449.
21. Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *Lancet*. 2012;381:1855-65.
22. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 12;10(10):CD002042.
23. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García- Erce JA, Llau JV, et al. Documento Sevilla de consenso sobre Alternativas a la transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del documento Sevilla. *Rev. Esp Anestesiología y Reanimación* 2013; 60: 263.e1-263.e25.
24. Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Guallar E. Preoperative acute normovolemic hemodilution: A meta-analysis. *Transfusion*. 2004;44:632-44
25. Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: A systematic review of their efficacy. *TransfusMed*. 2004;14:123-44
26. Cardone D, Klein AA. Perioperative blood conservation. *Eur J Anaesthesiology*2009;26:722-9
27. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: A systematic review of randomized trials. *Transfus Med*. 1998;8:309-17.
28. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Cardona R, Pérez- Serrano L, Muñoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *Int J Surg*. 2007;5:89-94.
29. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiology*. 2013;30:270-382.
30. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, Bernard GR, Croce MA, Holcomb JB, et al., CONTROL Study Group. Results of the CONTROL trial: Efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma*. 2010;69:489-500.
31. Kotzé A, Carter LA, Scally AJ. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. *Br J Anaesth*. 2012;108:943-52
32. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007; 356: 2301-11

33. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 2006; 105:1034-46
34. Blanié A, Bellamy L, Rhayem Y, Flaujac C, Samama CM, Fontenay M, et al. Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study. *Thromb Res.* 2013;131:e6-e11.
35. Edelstein A, McDonald J, Lachance AD, Giro ME, Lee W. The efficacy and safety of tranexamic acid utilization in total ankle arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2024 Feb;144(2):641-649. doi: 10.1007/s00402-023-05126-z. Epub 2023 Nov 25. PMID: 38006436.
36. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS et al (2018) The safety of tranexamic acid in total joint arthroplasty: a direct meta-analysis. *J Arthroplasty* 33(3070–3082):e3071
37. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. *Crit Care.* 2011;15:229. 20.
38. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, et al. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care.* 2013;17:209.
39. Gerdessen L, Meybohm P, Choorapoikayil S, Herrmann E, Taeuber I, Neef V, Raimann FJ, Zacharowski K, Piekarski F. Comparison of common perioperative blood loss estimation techniques: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput.* 2021 Apr;35(2):245-258.
40. William Thomson, Lord Kelvin (1883). Lecture on "Electrical Units of Measurement". *Popular Lectures Vol. I*, p. 73.
41. Goodnough LT, Panigrahi AK. Estimating Blood Loss. *Anesth Analg.* 2017 Jul;125(1):13-14. doi: 10.1213/ANE.0000000000002121.
42. Moore RC Jr, Canizaro PC, Sawyer RB, Darin JC, Moncrief JA. An evaluation of methods for measuring operative blood loss. *Anesth Analg.* 1965;44:130-4.
43. Bai J, Jin Q, Zheng Q, Zhang L, Guo T, Wang G, Wang Z. IN VITRO EVALUATION OF A NOVEL AUTOMATIC INTRAOPERATIVE BLOOD LOSS MONITOR. *Shock.* 2024 May 1;61(5):740-747.
44. Gupta A, Wrench IJ, Feast MJ, Alderson JD. Use of the HemoCue near patient testing device to measure the concentration of haemoglobin in suction fluid at elective caesarean section. *Anaesthesia.* 2008 May;63(5):531-4. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05400.x. PMID: 18412653.
45. Rothermel LD, Lipman JM. Estimation of blood loss is inaccurate and unreliable. *Surgery.* 2016 Oct;160(4):946-953. doi: 10.1016/j.surg.2016.06.006. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27544540.
46. Toledo P, Eosakul ST, Goetz K, Wong CA, Grobman WA. Decay in blood loss estimation skills after web-based didactic training. *Simul Healthc* 2012; 7:18-21.
47. Ram GG, Suresh P, Vijayaraghavan PV. Surgeons often underestimate the amount of blood loss in replacement surgeries. *Chin J Traumatol.* 2014;17(4):225-8. PMID: 25098850.

48. Johar RS, Smith RP. Assessing gravimetric estimation of intraoperative blood loss. *J Gynecol Surg.* 1993 Fall;9(3):151-4. doi: 10.1089/gyn.1993.9.151. PMID: 10171989.
49. Piekarski F, Wunderer F, Raimann FJ, Neef V, Peuckert M, Brenner T, et al. Quantification of intraoperative blood loss: Results of a multi-center survey and overview of current methods for the quantification of blood loss *Anästhesiologie & Intensivmedizin.* 2020;61:110–6.
50. Zhang Q, Zhang Q, Guo W, Liu Z, Cheng L, Zhu G. No need for use of drainage after minimally invasive unicompartmental knee arthroplasty: a prospective randomized, controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135:709–713.
51. Damén T, Reinsfelt B, Redfors B, Nygren A. Pressure-dependent changes in haematocrit and plasma volume during anaesthesia, a randomised clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60:560–8.
52. Iijima T. Complexity of blood volume control system and its implications in perioperative fluid management. *J Anesth.* 2009;23:534–42.
53. Chen Y, Hong C, Pinsky MR, Ma T, Clermont G. Estimating Surgical Blood Loss Volume Using Continuously Monitored Vital Signs. *Sensors (Basel).* 2020 Nov 17;20(22):6558.
54. Cowley, J.; Luo, X.; Stewart, G.D.; Shu, W.; Kazakidi, A. A Mathematical Model of Blood Loss during Renal Resection. *Fluids* 2023, 8, 316.
55. König G, Waters JH, Javidroozi M, Philip B, Ting V, Abbi G, Hsieh E, Tully G, Adams G. Real-time evaluation of an image analysis system for monitoring surgical hemoglobin loss. *J Clin Monit Comput.* 2018 Apr;32(2):303-310. doi: 10.1007/s10877-017-0016-0. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28389913; PMCID: PMC5632100.
56. Muñoz Gómez M, Páramo Fernández JA. [Intravenous administration of tranexamic acid to decrease bleeding and transfusion in knee and hip prosthetic surgery: is it safe and cost-effective?]. *Med Clin (Barc)* 2013;141:207–9
57. Sehat K.R., Evans R.L., Newman J.H. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(4):561–565.
58. Billote DB, Glisson SN, Green D, Wixson RL (2002) A prospective, randomized study of preoperative autologous donation for hip replacement surgery. *J Bone Joint Surg Am* 84-A:1299–1304
59. Memtsoudis SG, Pumberger M, Ma Y, Chiu YL, Fritsch G, Gerner P. Epidemiology and risk factors for perioperative mortality after total hip and knee arthroplasty. *J Orthop Res* 2012;30:1811-21
60. Kirksey M1, Chiu YL, Ma Y, Della Valle AG, Poultsides L, Gerner P, Memtsoudis SG. Trends in in-hospital major morbidity and mortality after total joint arthroplasty: United States 1998-2008. *Anesth Analg.* 2012;115:321-7.
61. Culliford D, Maskell J, Judge A, et al. Future projections of total hip and knee arthroplasty in the UK: results from the UK Clinical Practice Research Datalink. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(4):594–600.

62. Camarasa, MA, Ollé, G, Serra-Prat, M, et al. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth* 2006;96:576–82
63. Moore FD. *Metabolic care of the surgical patients*. Philadelphia. WB Saunders, 1959p, p146
64. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*. 1962;51:224–232
65. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults. *Br J Haematol*. 1995;89:748–756
66. Bourke DL, Smith TC. Estimating allowable hemodilution. *Anesthesiology* 1974;41:609-12
67. Ward CF, Meathe EA, Benumof JL, Trusdale F. A computer nomogram for loss replacement. *Anesthesiology* 1980;53:S126.
68. Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology* 1983;58:277-80.
69. Mercuriali F, Inghilleri G. Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy. *Curr Med Res Opin* 1996;13:465-78
70. Schorn MN. Measurement of blood loss: review of the literature. *J Midwifery Womens Health*. 2010 Jan-Feb;55(1):20-7. doi: 10.1016/j.jmwh.2009.02.014. PMID: 20129226.
71. Gandhi R, Evans HM, Mahomed SR, Mahomed NN. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res Notes* 2013;7:184
72. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:39–46
73. Clavé A, Fazilleau F, Dumser D, Lacroix J. Efficacy of tranexamic acid on blood loss after primary cementless total hip replacement with rivaroxaban thromboprophylaxis: a case-control study in 70 patients. *Orthop Traumatol Surg Res* 2012;98:484–90
74. Imai N, Dohmae Y, Suda K, Miyasaka D, Ito T, Endo N. Tranexamic acid for reduction of blood loss during total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2012;27:1838–43
75. Hai FZZJY. Effect of tranexamic acid on the hidden blood loss after total hip arthroplasty. *J Chongqing Med Univ* 2012;37:359
76. Jaramillo S, Montane-Muntane M, Capitan D, et al. Agreement of surgical blood loss estimation methods. *Transfusion* 2019; 59: 508-15.
77. Jaramillo S, Montane-Muntane M, Gambus PL, Capitan D, Navarro-Ripoll R, Blasi A. Perioperative blood loss: estimation of blood volume loss or haemoglobin mass loss? *Blood Transfus*. 2020 Jan;18(1):20-29. doi: 10.2450/2019.0204-19. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31855150; PMCID: PMC7053522.
78. Strunden MS, Heckel K, Goetz AE, Reuter DA: Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. *Ann Intensive Care* 2011, 1:2
79. Montgomery LD, Gerth WA; Montgomery RW, Lew SQ, Klein MM, Stewart JM, Medow MS, Velasquez MT Monitoring intracellular, interstitial, and intravascular volume changes during fluid management procedures *Med Biol Eng Comput*. 2013;51:1167-75

80. Konig G, Holmes AA, Garcia R, Mendoza JM, Javidroozi M, Satish S, Waters JH. In vitro evaluation of a novel system for monitoring surgical hemoglobin loss. *Anesthesia & Analgesia*. 2014;119:595-600.
81. Gibon E; Courpied JP; Hamadouche M. Total joint replacement and blood loss: what is the best equation?. *International Orthopaedics*. 2013;37:735-9
82. Eipe N, Ponniah M. Perioperative blood loss assessment-how accurate?. *Indian J. Anaesth*. 2006;50:35-38
83. Hahn RG, Lyons G. The half-life of infusion fluids-An educational review. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33:475-82
84. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;108:384-94.
85. Silva AM,Wang J, Pierson RN Jr, Wang Z, Spivack J, Allison DB, et al. Extracellular water across the adult lifespan: reference values for adults. *Physiol Meas* 2007; 28: 489–502.
86. Iijima T, Brandstrup B, Rodhe P, Andrijauskas A, Svensen CH. The maintenance and monitoring of perioperative blood volume. *Perioper Med (Lond)*. 2013 May 7;2:9.
87. Kim WH, Lee H-C, Ryu H-G, Chung EJ, Kim B, Jung H, et al. Reliability of point-of-care hematocrit measurement during liver transplantation. *Anesth Analg*. 2017;125:2038–2044.
88. Perel A. Iatrogenic hemodilution: a possible cause for avoidable blood transfusions?. *Crit Care*. 2017;21:291
89. Hagaman D, Pilla MA, Ehrenfeld JM. Intraoperative Transfusion Guidelines: Promoting Clinician Adherence in the Operating Room. *Anesth Analg*. 2018;127:596-597.
90. Ripollés-Melchor J, García-Erce JA, Vincent JL. Transfusion thresholds and red blood cells transfusionfocused on tissue oxygenation. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2018;65:363-365.
91. Budair B, Ahmed U, Hodson J, David M, Ashraf M, McBride T. Are we all guilty of underestimating intra-operative blood loss during hip fracture surgery? *J Orthop*. 2016 Oct 28;14(1):81-84. doi: 10.1016/j.jor.2016.10.019. PMID: 27829730; PMCID: PMC5094288.
92. Adkins AR, Lee D, Woody DJ, White WA Jr. Accuracy of blood loss estimations among anesthesia providers. *AANA J*. 2014;82:300-6.
93. Rothermel LD, Lipman JM. Estimation of blood loss is inaccurate and unreliable. *Surgery*. 2016;160:946-953
94. Holmes AA, Konig G, Ting V, Philip B, Puzio T, Satish S, Waters JH. Clinical Evaluation of a Novel System for Monitoring Surgical Hemoglobin Loss. *Anesth Analg*. 2014; 119:588-94.