UNIVERSITAT DE BARCELONA

Repercusión de la hiperglicemia en el postoperatorio de pacientes operados de artroplastia total de rodilla

Diego Artemio Reátegui Villegas

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (**www.tdx.cat**) i a través del Dipòsit Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (**www.tdx.cat**) y a través del Repositorio Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (**www.tdx.cat**) service and by the UB Digital Repository (**diposit.ub.edu**) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE CIRUGIA I ESPECIALITATS QUIRÚRGIQUES

TESIS DOCTORAL

“Repercusión de la hiperglicemia en el postoperatorio de pacientes operados de artroplastia total de rodilla”

Autor: Diego Artemio Reátegui Villegas

Barcelona, Noviembre de 2016

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE CIRUGIA I ESPECIALITATS QUIRÚRGIQUES

TESIS DOCTORAL

“Repercusión de la hiperglicemia en el postoperatorio de pacientes operados de artroplastia total de rodilla”

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Autor: Diego Artemio Reátegui Villegas

Director: Dr. Luis Lozano Lizarraga

Tutor: Dr. Santiago Suso Vergara

Barcelona, Noviembre de 2016

Los Doctores Luis Lozano Lizarraga y Santiago Suso Vergara informan que la tesis titulada **“Repercusión de la hiperglicemia en el postoperatorio de pacientes operados de artroplastia total de rodilla”**, realizada bajo su dirección, tiene las exigencias metodológicas y científicas para ser presentada en el tribunal legalmente constituido.

Luis Lozano Lizarraga Santiago Suso Vergara

Barcelona, Octubre de 2016

Agradecimientos

Quisiera dedicar este trabajo en primer lugar a mis padres que me dieron la posibilidad de estudiar la carrera de medicina. A mi querido padre Artemio que que me enseñó lo que significa la dedicación y determinación. A mi madre Marlene que me enseñó a hacer las cosas con emoción y a ser ordenado. A mi novia Karolin que me acompañó y apoyó en los últimos años de la especialización y con la que he vivido momentos muy especiales, como la culminación de este trabajo.

Un agradecimiento especial a mi tutor, el Dr. Luis Lozano que me convenció de la posibilidad de llegar realizar el doctorado y me apoyó y guió en todo momento desde que decidimos emprender este viaje hacia la obtención de mi grado de doctor.

A mis compañeros de residencia con los que he vivido muchas experiencias, aprendido mucho de ellos y mantengo una buena amistad. Entre ellos, en especial, a Eduard Tornero que ha sido parte importante de la publicación de los artículos de mi tesis. Quiero agradecer a Montserrat Nuñez y a Ester Nuñez que colaboraron con la valoración de los resultados y la publicación de los artículos de la tesis doctoral. A todos los adjuntos del Hospital Clínic de Barcelona de la sección de Cirugía Ortopédica y Traumatología, porque a través de cada uno de ellos he podido aprender y valorar mucho más a los pacientes, las intervenciones quirúrgicas y nuestra especialidad. A las compañeras enfermeras que hacen nuestro trabajo en el hospital mucho más

sencillo y ameno, en especial al grupo de enfermería de hospitalización de protesis total de rodilla que jugó un rol imprescindible en la culminación de mi tesis doctoral, entre ellas a Gracia Gines y a Rafaela Aiza que me ayudaron en la recopilación de datos.

Quiero agradecer también al Dr. Santiago Suso Vergara, Dr. Andrés Combalía, Dr. Francisco Maculé y Dr. Josep Mª Segur que como respectivos jefes de los respectivos departamentos y secciones del Hospital Clínic de Barcelona, me han sabido guiar y apoyar durante los cinco años de residencia y han intercedido para que esta tesis doctoral sea posible.

Índice

Índice de abreviaciones **6**

Resumen **8**

Introducción **10**

1. Definición de la diabetes mellitus **10**

1.1. Incidencia de la diabetes mellitus en la población. 12

1.2. Complicaciones de la diabetes mellitus 14

1.3. Coste económico de la diabetes mellitus 15

1.4. Diabetes mellitus y síndrome metabólico 17

1.5. Diabetes mellitus y artrosis 20

2. Artroplastia total de rodilla **21**

2.1. Incidencia de artroplastia total de rodilla 21

2.2. Complicaciones en artroplastia total de rodilla 22

2.3. Infección en artroplastia total de rodilla 24

3. Diabetes mellitus y artroplastia total de rodilla **27**

3.1. Incidencia de complicaciones en diabéticos sometidos a artroplastia total de rodilla 28

3.1. Infecciones en pacientes diabéticos sometidos a artroplastia total de rodilla 30

4. Hiperglicemia de estrés durante el período postoperatorio **31**

Hipótesis **34**

Objetivos **35**

Objetivo 1: **37**

Material y método: 37

Resultados 39

Objetivo 2 ..... **43**

Material y método 44

Resultados 48

Discusión **59**

Discusión del objetivo 1: **59**

Discusión del objetivo 2: **63**

Conclusiones **70**

Bibliografía **72**

Apéndice: artículos publicados **81**

Índice de abreviaciones

AAD:	Asociación Americana de Diabetes
AR:	Artritis Reumatoide
ATC:	Artroplastia Total de Cadera
ATR:	Artroplastia Total de Rodilla
AVC:	Accidente Vascular Cerebral
HbA1c:	Hemoglobina glicada
BGL1:	Nivel de glucosa preoperatorio
BGL2:	Nivel de glucosa intraoperatorio
BGL3:	Nivel de glucosa postoperatorio
DE:	Desviación Estandar
DLP:	Dislipemia
DM:	Diabetes Mellitus
ECV:	Enfermedad Cardio Vascular
EEUU:	Estados Unidos de América
GAA:	Glicemia Alterada en Ayunas
GPA:	Glucosa Plasmática en Ayunas
HTA:	Hipertensión Arterial
IAM:	Infarto Agudo de Miocardio
IC:	Intervalo de Confianza
IR:	Insuficiencia Renal
ITU:	Infección del Tracto Urinario
KSS:	Knee Society Functional Score
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	Odds Ratio

PTOG:	Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa
RIC:	Rango Intercuartil
SiMe:	Síndrome Metabólico
TDG:	Tolerancia Disminuida a la Glucosa
TVP:	Trombosis Venosa Profunda
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos

Resumen

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica cuya prevalencia va en aumento debido a los cambios en los hábitos de vida en la sociedad actual. En España se estimó en el 2006, que la prevalencia de la DM tipo 2 variaba entre el 4,8% y el 18,7%. En EEUU la prevalencia de la DM es de 9,3%. A nivel mundial, la prevalencia de la DM se estimó que era de 2,8% en el año 2000 y la previsión se elevaba a un 4,4% en el 2030.

Esta enfermedad está fuertemente vinculada al síndrome metabólico (SiMe), a la obesidad, la hipertensión arterial (HTA) y la dislipemia (DLP), que a su vez son factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular (ECV) y para el infarto agudo de miocardio (IAM). Debido a estas asociaciones, y a las complicaciones que genera la DM, los pacientes diabéticos suponen un gran gasto sanitario para el presupuesto destinado a la salud en cualquier sociedad. El coste aproximado global a nivel mundial de la DM para el 2015 fue de $673 billones, que corresponde a un 11,6% del gasto estimado en salud a nivel mundial. Se prevee que para el año 2040 esta cantidad será de $802 billones.

La artroplastia total de rodilla (ATR) es un procedimiento de reemplazo articular utilizado actualmente como estándar internacional para el tratamiento de la degeneración articular de la rodilla causada por problemas artrósicos, reumatológicos y de algunas fracturas. Es una de las intervenciones más frecuentes en los servicios de cirugía ortopédica y traumatología.

Cada vez existen más casos de pacientes diabéticos o con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado que se someten a este tipo de intervenciones. Se ha descrito que aproximadamente el 52% de pacientes con DM padecen de artrosis y que eventualmente necesitarán algún procedimiento de reemplazo articular. También existe mucha evidencia de que estos pacientes sufren mayor incidencia de complicaciones médicas, infecciosas y relacionadas al implante que los no diabéticos.

Además de los pacientes diabéticos, existe otro grupo de pacientes con alteraciones de la glicemia (hiperglicemia de estrés o diabéticos no conocidos) que están en riesgo de sufrir mayores complicaciones al ser sometidos a cirugía de reemplazo articular.

El propósito de esta tesis doctoral es el estudio de pacientes con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (diagnosticados o no de DM) que son sometidos a ATR. Se estudiará y determinará en que momento del período perioperatorio la hiperglicemia se relaciona con complicaciones post-quirúrgicas (médicas, infecciosas o mecánicas). Se detectará precozmente a aquellos pacientes con DM y con alteraciones de la glicemia (hiperglicemia de estrés o diabéticos no conocidos) durante el período postoperatorio de ATR y a través de una intervención realizada por el médico de atención primaria se estudiará si es posible la disminución de las complicaciones en este grupo de pacientes de riesgo.

Introducción

1. Definición de la diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica caracterizada por una alteración metabólica (hiperglicemia) que a su vez se acompaña de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos. Esta alteración metabólica tiene origen y causas diversas que conllevan a la existencia de alteraciones en la secreción de insulina, de la sensibilidad a la acción de la hormona o de ambas [1].

Según la Asociación Americana de Diabetes (AAD), la enfermedad incluye cuatro clases clínicas: DM tipo 1 (resultado de la destrucción de células beta del páncreas que implica una deficiencia absoluta de insulina, común en población pediátrica); DM tipo 2 (resultado de una deficiente secreción de insulina debido a un estado de resistencia tisular a la acción de la misma); DM gestacional (diagnosticada durante el embarazo); otros tipos específicos de diabetes causados por defectos genéticos en la función de células beta pancreáticas, en la acción de insulina a nivel tisular, enfermedades exocrinas pancreáticas (fibrosis quística), o inducidas por drogas [2–4].

Los criterios diagnósticos de la DM no gestacional en adultos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de la DM

1.	HbA1c ≥ 6.5 %. ó
2.	GPA ≥ 126 mg/dl (ayunas definida como no ingesta calórica por 8 h) ó
3.	Síntomas de hiperglicemia (polidipsia, poliuria, pérdida no explicada de peso) y glucosa plasmática casual (en cualquier momento del día sin importar ingesta calórica) ≥ 200 mg/dl. ó
4.	Glucosa plasmática a las 2 horas de la PTOG ≥ 200 mg/dl. La prueba se debe realizar de acuerdo a lo descrito por la OMS utilizando una carga de glucosa equivalente a 75g de glucosa anhidrosa disuelta en agua.

HbA1c, Hemoglobina glicada; GPA, Glucosa plasmática en ayunas; PTOG, Prueba de tolerancia oral a la glucosa; OMS, Organización mundial de la salud

Existe también un grupo de pacientes que no llegan a cumplir estos criterios, sin embargo presentan valores alterados de hemoglobina glicada (HbA1c) y de glicemia tanto en ayunas como durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Estos pacientes han sido categorizados como pacientes con glicemia alterada en ayunas (GAA) y pacientes con tolerancia disminuida a la glucosa (TDG):

- GAA = GPA 100 mg/dl - 125 mg/dl
- TDG = glicemia a las 2 h de la PTOG de 140 mg/dl - 199 mg/dl
- HbA1c = 5,7% - 6,4%

Estos pacientes han sido oficialmente llamados prediabéticos, están generalmente relacionados con la obesidad (especialmente abdominal o

visceral), la dislipemia (DLP) e hipertensión arterial (HTA) y son un factor de riesgo para desarrollar DM y presentar enfermedades cardiovasculares [2,3].

La DM afecta de manera sistémica la salud del paciente. Hasta un 50% de los pacientes con diabetes presentan HTA y DLP. En el momento del diagnóstico un 40% presenta una microangiopatía establecida, 35% presenta micro- o macroalbuminuria y un 15% retinopatía, todas manifestaciones de enfermedad microvascular característica de DM [5].

Los pacientes con DM tienen una mayor mortalidad que los pacientes no diabéticos debido a que presentan una mayor incidencia de complicaciones, sobre todo de enfermedad isquémica coronaria [6].

1.1. Incidencia de la diabetes mellitus en la población.

En España, se ha estimado en el 2006, que la prevalencia de la DM tipo 2 varía entre el 4,8% y el 18,7%. La incidencia anual de la DM tipo 2 se estima entre 146 y 820 por 100.000 habitantes [6].

Según el Di@bet.es Study publicado en 2012, casi un 30% de la población de España presentaba alteraciones de los niveles de glicemia. La prevalencia de la DM ajustada por edad y sexo fue de 13,8%. La mitad de estos pacientes fueron nuevos diagnósticos. La prevalencia de pacientes prediabéticos fue: pacientes con GAA 3,4%, pacientes con TDG 9,2%, y pacientes con ambas alteraciones GAA/TDG 2,2%. En este estudio, la prevalencia de la DM y de

alteraciones en los niveles de glicemia aumentaba significativamente con la edad de los pacientes y fue mayor en varones que en mujeres [7].

En Cataluña, en un estudio publicado en 1999, la prevalencia de la DM en pacientes entre 30 y 89 años fue de 10,3%. Un 40% de estos pacientes desconocían que padecían la enfermedad [8]. En Portugal, país de nuestro entorno, la prevalencia de la DM fue de 11,7%, similar a la de la población española [9].

En EEUU existe un total de 29.1 millones de personas con DM; de las cuales 21 millones están diagnosticadas y 8.1 millones sin diagnosticar (27,8% de las personas con DM no estan diagnosticadas). La prevalencia de la DM es de 9,3% [10], similar a la de España.

A nivel mundial, la prevalencia de la DM se estimó de 2,8% en el año 2000 y la previsión es de 4,4% en el 2030. En números absolutos, la cantidad de personas con DM está previsto que se incremente de 171 millones en el año 2000 a 366 millones en el año 2030. La prevalencia de la DM es mayor en hombres que en mujeres, sin embargo existen más mujeres con DM que hombres. Se estimó también que el cambio demográfico más importante que afecta la prevalencia de la DM es el incremento de proporción de pacientes mayores de 65 años [11].

1.2. Complicaciones de la diabetes mellitus

Las complicaciones de la DM se dividen en enfermedades cardiovasculares (ECV) y complicaciones microvasculares. Las ECV son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con DM. Dentro de esta patología coexisten dos condiciones comunes que se suman al riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular que son la HTA y la DLP. Asimismo la DM es un factor de riesgo independiente para padecer ECV [4].

Existen diversos estudios que demuestran la eficacia que tiene controlar cada uno de estos factores de riesgo para disminuir la incidencia de ECV en pacientes diabéticos, por lo que existen recomendaciones en cuanto a diagnóstico, objetivos y tratamiento tanto de la HTA como de la DLP en pacientes con DM. El buen manejo individual de cada uno de estos parámetros, ha evidenciado una mejora en los índices de enfermedad coronaria de pacientes con DM en los últimos 10 años [12–14].

En cuanto a las complicaciones microvasculares, estas se pueden diferenciar en aquellas que implican afectación renal (nefropatía), afectación ocular (retinopatía), y afectación nerviosa (neuropatía). Cada una de ellas puede presentarse de manera aislada aunque comúnmente subsiste algún grado de ellas en el individuo diabético. Estas complicaciones presentan también recomendaciones específicas en cuanto a su diagnóstico, objetivo y tratamiento, establecidos por la AAD [15].

La Nefropatía o enfermedad renal por DM está presente en aproximadamente un 20% a 40% de pacientes con DM y es la causa principal de enfermedad renal terminal o insuficiencia renal (IR).

La retinopatía diabética es una complicación vascular específica tanto para DM tipo 1 como para DM tipo 2, su prevalencia se relaciona directamente con la duración de la enfermedad y es la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera en personas entre los 20 y 74 años. El glaucoma, las cataratas y otras enfermedades oculares ocurren de manera precoz y con más frecuencia en pacientes con DM [15].

Las neuropatías diabéticas son heterogéneas y presentan diversas manifestaciones clínicas. Pueden aparecer de forma local o difusa. La más común es la neuropatía periférica que se presenta como parestesias, disestesias o anestesia. Muchas veces es asintomática y es imprescindible hacer un cribado en el momento del diagnóstico de pacientes con DM tipo 2 y a los 5 años del diagnóstico en pacientes con DM tipo 1. El segundo tipo es la neuropatía cardiovascular autónoma que aparece normalmente cuando la enfermedad es avanzada, se manifiesta con taquicardia en reposo y ortostatismo y es un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular [15–17].

1.3. Coste económico de la diabetes mellitus

El coste estimado del paciente con DM se divide en tres categorías: coste directo de la DM, que es causado por la hospitalización, tratamiento y coste

derivado de tratar las complicaciones de la misma; coste indirecto, derivado del ausentismo laboral, pensión prematura o muerte prematura; y coste intangible, producto de ansiedad, depresión o discriminación por la enfermedad que puede afectar la calidad de vida del paciente [18]. Como resultado, la DM es una gran carga económica individual para las familias, para los sistemas de salud y para los países tanto desarrollados como en vías de desarrollo [19]. El coste de la salud de una persona diabética es dos a tres veces más alto que el de una persona sana [18,20–24].

Según el informe del 2015 de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), el coste aproximado global a nivel mundial de la DM para el 2015 fue de $673 billones, que corresponde a un 11,6% del gasto estimado en salud a nivel mundial. Se ha previsto que para el año 2040 esta cantidad será de $802 billones [19].

La Asociación Americana de Diabetes (AAD) publicó en Marzo del 2013 que el gasto estimado total en los diabéticos diagnosticados se había incrementado en los EEUU de $174 billlones en el 2007 a $245 billones en el 2012, lo que representa un incremento de un 40% a lo largo de un período de cinco años. Del importe total en el 2012, $176 billones de dólares se derivaron a gastos médicos directos de la DM y $69 billones en productividad reducida [25]. Según la IDF el coste de la DM en el 2015 en los EEUU fue de $320 billones.

En España existe un estudio publicado en el 2013 que indica que el coste de la DM fue de €5.809 millones y representó el 8,2% del gasto sanitario global. Los

costes farmacológicos fueron la categoría con mayor peso sobre el coste directo total (38%), seguido por los costes hospitalarios (33%) [26].

1.4. Diabetes mellitus y síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SiMe) se caracteriza por una combinación de factores de riesgo, que cuando están presentes en un paciente, evolucionan a patologías que incluyen DM tipo 2, enfermedad cardiovascular y por lo tanto un riesgo incrementado de mortalidad [27].

Los componentes que definen al SiMe son: obesidad (central o abdominal), resistencia a la insulina (pacientes prediabéticos), HTA y DLP [28]. La obesidad central o abdominal sería fundamental para la existencia del SiMe ya que precede a los demás componentes de riesgo [29].

Actualmente existe un consenso que el SiMe evoluciona a DM tipo 2 y a enfermedad cardiovascular. Sin embargo los criterios diagnósticos de SiMe varían y se sobreponen entre la OMS, el grupo europeo de estudio de la resistencia a la insulina (EGIR), el panel de tratamiento del adulto-programa de educación del colesterol (NCEP:ATPIII), la asociación americana de endocrinología clínica (AACE) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF). Finalmente en el 2009 se realizó una publicación conjunta entre diferentes organizaciones dedicadas a enfermedades metabólicas. Se llegó a la conclusión de que la obesidad y la resistencia a la insulina no son prerrequisitos para desarrollar SiMe, pero que tres de los cinco componentes son suficientes para realizar el diagnóstico. Además en cuanto a la

circunferencia abdominal se acordó una tabla que contempla etnicidad y nacionalidad [30].

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de SiMe según organizaciones a nivel mundial.

OMS (1998)	EGIR (1999)	NCEP:ATPIII (2001)	AACE (2003)	IDF (2009)
GAA, TDG ó DM tipo 2	GAA ó TDG	Diagnóstico, si se cumplen tres de los siguientes:	GAA, o TDG	Obesidad central = CC (específica para etnicidad y género)
+ dos de lo siguiente:	+ dos de lo siguiente:		+ dos de lo siguiente:	+ dos de lo siguiente:
1. Obesidad abdominal: ICC > 0,9 (H); >0,85 (M); y/o IMC > 30 kg/m^2	1. CC ≥ 94 cm (H) ≥80 cm (M)	1. CC > 102 cm (H) >88 cm (M)	1. IMC ≥ 25 kg/m^2	1.Triglicéridos ≥150 mg/dl Colesterol – LAD <40 mg/dl (H) <50 mg/dl (M)
2. Triglicéridos >150 mg/dl Colesterol - LAD <35 mg/dl (H), <39 mg/dl (M)	2.Triglicéridos>150 mg/dl Colesterol - LAD < 39 mg /dl	2. Triglicéridos ≥150 mg/dl Colesterol – LAD <40 mg/dl (H) <50 mg/dl (M)	2. Triglicéridos ≥150 mg/dl Colesterol – LAD <40 mg/dl (H) <50 mg/dl (M)	2. PA ≥ 130/85 mm Hg
3. PA ≥ 140/90 mm Hg	3. PA ≥ 140/90 mm Hg ó medicación anti-hipertensiva	3. PA ≥ 130/85 mm Hg	3. PA ≥ 130/85 mm Hg	3. Glucosa plasmática en ayunas ≥100 mg/dl ó DM tipo 2
4. Microalbuminuria	4. GAA o TDG (no necesario DM tipo 2)	4. Glucosa plasmática en ayunas ≥110 mg/dl		

OMS, Organización mundial de la salud; AACE, Asociación americana de endocrinología clínica; IMC, índice de masa corporal; PA, presión arterial; EGIR, Grupo europeo de estudio de la resistencia a la insulina; LAD, lipoproteína de alta densidad; IDF, Federación Internacional de Diabetes; NCEP:ATPIII, panel de tratamiento del adulto- programa de educación del colesterol; SiMe, síndrome metabólico; DM, diabetes mellitus; (H), hombres; (M), mujeres; ICC, índice cintura cadera; CC, circunferencia de cintura; GAA, glucosa alterada en ayunas; TDG, tolerancia disminuída a la glucosa

Se ha visto que el presentar un numero acumulativo mayor de componentes de SiMe, la HTA y la obesidad central, se asocian con la aparición de artrosis severa de rodilla independientemente del IMC del paciente. [31].

Existen varios autores que afirman que el SiMe aumenta el riesgo de presentación de TVP y tromboembolismo pulmonar (TEP) en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo articular [32,33].

Un estudio reciente investigó la relación que existe entre el diagnóstico de SiMe y la presencia de complicaciones perioperatorias y postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía de artroplastia de cadera y rodilla. Encontraron que las complicaciones fueron mayores en el grupo de pacientes con SiMe y que la obesidad (determinada por IMC) fue el elemento que más influyó en la elevación de estas complicaciones [34]. Otro estudio corrabora esta asociación y afirma que el SiMe es un factor de riesgo independiente de complicaciones tempranas post-quirúrgicas de reemplazos articulares de cadera y rodilla (30 días post intervención) y que además está asociado con mayor estancia hospitalaria, readmisiones y complicaciones de la herida quirúrgica [35].

El SiMe y la DM (como criterio diagnóstico del mismo y de manera independiente) son entidades que están relacionadas con la obesidad, con la patogénesis de la artrosis de rodilla y además con el incremento de las complicaciones médicas e infecciones en pacientes operados de artroplastias [34,36–39].

1.5. Diabetes mellitus y artrosis

Existen diversas manifestaciones de la DM en el sistema musculoesquelético. Estas se han clasificado en no articulares, articulares y óseas.

En cuanto a las manifestaciones articulares, se sabe que la artrosis es frecuente y de manifestación temprana en pacientes con DM. Esto puede estar relacionado con que la obesidad, que es un factor de riesgo reconocido para artrosis, es un componente esencial de SiMe y muy frecuente en pacientes diabéticos [40].

Por otro lado se conoce que la artritis reumatoide (AR) y la DM tipo 1, poseen un antecedente genético común, por lo que los pacientes diabéticos presentan una evolución acelerada y desfavorable de AR. Se ha descrito también la asociación entre DM y aumento de prevalencia de artrosis de la mano en un grupo de pacientes entre 55 y 62 años que estaba ausente en otro grupo de no diabéticos de la misma edad, en especial cuando se asociaba a obesidad e hipertensión [41].

A nivel de metabolismo óseo, los pacientes con DM tipo 1 padecen de osteopenia y osteoporosis de una manera precoz. Sin embargo en los pacientes con DM tipo 2, la densidad mineral es similar o en ocasiones superior a pacientes no diabéticos, probablemente debido a su estado de hiperinsulinemia [42].

En cuanto a manifestaciones no articulares, la neuropatía periférica presente en pacientes diabéticos puede incrementar el riesgo de formas avanzadas y agresivas de artrosis. En un estudio reciente se encontró asociación entre artrosis de rodilla y percepción vibratoria disminuida en extremidades inferiores [43].

A pesar de todo esto no existe hoy en día evidencia concreta que constate que la DM o el SiMe sean factores de riesgo para desarrollar artrosis temprana o severa de la cadera o rodilla [44].

2. Artroplastia total de rodilla

La artroplastia total de rodilla (ATR) es un procedimiento de reemplazo articular utilizado actualmente como estándar internacional para el tratamiento de la degeneración articular de la rodilla causada por problemas artrósicos, reumatológicos y de algunas fracturas [45].

2.1. Incidencia de artroplastia total de rodilla

Según un estudio publicado en el 2011, en donde se incluyeron 18 países (EEUU, Canada, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Holanda, Portugal, España, Rumanía, Suiza, Dinamarca, Inglaterra y Gales, Noruega, Escocia, Suecia, Australia y Nueva Zelanda) se realizaron 1.324.000 ATR primaria o una cirugía de revisión protésica de rodilla en un año. La tasa media de ATR primaria y de cirugía de revisión protésica (combinada) fue de 149/100.000 habitantes y el rango varió desde 8.8 a 234/100.000 habitantes para Rumanía y

EEUU respectivamente. Observaron también que existió un incremento de los procedimientos realizados en los países donde disponían de registros históricos y que el incremento anual de procedimientos varió entre 5,3% en Francia a 17% en Portugal [46]. Concluyen que existe un aumento en la realización de estos procedimientos en los países estudiados.

Se han estudiado también las características demográficas de los pacientes sometidos a ATR primarias y se ha encontrado que existe un mayor número de pacientes jóvenes que están siendo sometidos a estas intervenciones y que la proporción de comorbilidades va en aumento [47]. En la mayoría de estudios sobre las tendencias del uso de ATR y artroplastia total de cadera (ATC) se ha evidenciado una elevación de la incidencia de estos procedimientos para todos los grupos de edad y se predice que seguirán en aumento [46–49].

2.2. Complicaciones en artroplastia total de rodilla

La cirugía de reemplazo articular es un procedimiento quirúrgico seguro y efectivo para el tratamiento de la artrosis ya sea de rodilla o cadera. Sin embargo no esta exenta de complicaciones y efectos adversos.

Se ha demostrado que la incidencia de complicaciones en los pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo articular es mayor en: ATR, cirugía simultanea bilateral y cirugía de revisión [50].

En un estudio que recolectó datos de manera prospectiva sobre 15.383 artroplastias durante su período de hospitalización, se observaron 22 muertes de pacientes (0,16%). Se identificaron 486 (3,15%) complicaciones sistémicas mayores, de las cuales la más común fue TEP (152), seguido de taquiarritmia (92) e IAM (36). Se produjeron 109 (0,70%) complicaciones locales mayores incluyendo 16 lesiones vasculares, 29 lesiones de nervios periféricos, 25 fracturas periprotésicas y 18 luxaciones. Al separar por tipo de artroplastia se evidenció una incidencia de 2,02% y 4,91% de complicaciones sistémicas mayores para ATC y ATR respectivamente. Mientras que la incidencia de complicaciones locales mayores fue de 0,48% para ATC y de 0,83% para ATR [50].

Un estudio reciente realizado prospectivamente sobre una cohorte de 260 pacientes sometidos a ATR, encontró una incidencia de eventos adversos del 21% (cualquier incidencia médica inesperada en el paciente sometido a cirugía que no necesariamente se relaciona de manera causal con su tratamiento). Además fue detectada una incidencia de 6% de eventos adversos serios (cualquier incidencia médica durante el período operatorio que resultara en muerte, fuera una amenaza para la vida, requiriera prolongar la hospitalización, o resultara en discapacidad persistente o significativa para el paciente) [51].

Otro estudio realizado en pacientes mayores de 80 años sometidos a cirugía de reemplazo articular con un seguimiento de 18 meses, encontró una incidencia de 14% en el grupo de ATC y 13% en el de ATR de complicaciones sistémicas mayores. La incidencia de complicaciones locales mayores fue de

1% tanto para el grupo de ATC como el de ATR. Este grupo etáreo presentó una incidencia de complicaciones mucho más elevada que la población general sometida a cirugía de artroplastia [52].

2.3. Infección en artroplastia total de rodilla

La infeccion en cirugía de reemplazo articular de extremidades inferiores (cadera y rodilla) es una de las complicaciones más frecuentes y temidas para el paciente, el cirujano y el hospital debido a su difícil tratamiento, largas estancias hopitalarias, reingresos y gasto económico.

La infección de una artroplastia, también llamada infección periprotésica (IP), se define como una infección de la protesis implantada y de los tejidos adyacentes a la misma [53].

Debido al aumento en la incidenica de reemplazos articulares a nivel mundial, no se tiene un valor exacto de la incidencia de IP. Muchos autores afirman que hay un aumento de incidencia de las mismas en ATC y ATR. En EEUU se ha econtrado un aumento de la incidencia de IP de 1,99% a 2,18% para ATC y de 2,05% a 2,18% para ATC desde el año 2001 hasta el 2009 [54].

Algunos factores de riesgo para padecer una IP están muy bien definidos. La obesidad grave (definida con un IMC >35 kg/cm^2) por ejemplo ha sido valorada como un factor de riesgo importante para presentar un infección periprotésica por muchos autores [55–59]. Sin embargo no todos han encontrado esta asociación [60,61].

Algunas razones de la asociación entre obesidad e IP serían el largo tiempo operatorio y la presencia de comorbilidades en este tipo de pacientes que podrían intervenir como cofactores que influyen en el desarrollo de una infección. A pesar de estas covariables, la obesidad se ha mantenido como factor de riesgo independiente en distintos estudios [55,57].

Por otro lado un IMC bajo (<25 kg/cm^2) también ha sido relacionado con un riesgo incrementado de IP, debido a deficiencias nutricionales, inmunosupresión o asociación con artritis reumatoide [62].

La DM también ha sido asociada significativamente a mayor riesgo de presentar IP según muchos estudios [55,56,63–65]. Recientemente se ha estudiado que no solo la DM sino la presencia de hiperglicemia perioperatoria en pacientes diabéticos y no diabéticos también esta asociada a mayor incidencia de IP en ATC y ATR [64,66]. Esta asociación puede ser debida a la formación incrementada de biofilm en la presencia de niveles elevados de glucosa visto en modelos in vitro [67], función leucocitaria alterada [37], o cambios microvasculares en los pacientes diabéticos que pueden influir en la cicatrización de las heridas y el desarrollo de infecciones superficiales.

El diagnóstico de IP se basa en una combinación de hallazgos clínicos, resultados de laboratorio de sangre y de líquido sinovial, hallazgos microbiológicos, análisis histológico de tejido periarticular, inspección intraoperatoria y en algunos casos en resultados radiográficos. Debido a la complejidad de criterios de cada uno de estos hallazgos, no existe ninguna prueba que sea 100% específica y sensible para el diagnóstico de IP [53].

Durante muchos años el diagnóstico de IP tuvo diferentes criterios según los grupos y sociedades que estudiaban y trataban esta entidad. Sin embargo recientemente la Sociedad Europea de infecciones óseas y articulares, la Sociedad Americana de Infección Musculoesquelética y otras organizaciones alrededor del mundo crearon un consenso y definieron el concepto y criterios diagnósticos de la IP [68].

Según este consenso los citerios diagnósticos de IP son:

1. Presencia de una fístula comunicante con la prótesis; o
2. Un patógeno aislado por cultivo de por lo menos dos muestras separadas de tejido o líquido articular obtenidos de la articulación afectada; o
3. Presencia de cuatro de los siguientes seis criterios diagnósticos:
    1. Elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la concentración sérica de proteína C reactiva (PCR)
    2. Recuento sinovial leucocitario elevado
    3. Porcentaje sinovial de polimorfonucleares elevado (PLM%)
    4. Presencia de pus en la articulación afectada
    5. Aislamiento de un microorganismo en un cultivo de tejido o líquido periprotésico
    6. Presencia de más de cinco neutrofilos por campo de alto poder en cinco campos de alto poder en el análisis histológico de tejido periarticular con una magnificación de X400.

En un estudio sobre el impacto económico que presenta una infección de prótesis de rodilla se encontró que los pacientes infectados presentaban mayor estancia hospitalaria (5,3 vs. 3 días), más readmisiones (3,6 vs. 0,1), y mayor número de visitas clínicas (6,5 vs. 1,3) en comparación al grupo control.

El coste anual fue significativamente mayor para el grupo infectado ($116.383; rango de $44.416 a $269.914) comparado con el grupo control ($28.249; rango de $20.454 a $47.957) [69].

A pesar de los avances realizados en los últimos años para definir y manejar esta complicación, todavía no se llega a conocer un esquema y/o enfoque específico definitivo para su diagnóstico y tratamiento. Se sabe mucho hoy en día sobre la epidemiología de esta entidad y se debe usar este conocimiento para, de manera prospectiva, estudiar a los pacientes que presentan mayor riesgo de presentarla [53].

3. Diabetes mellitus y artroplastia total de rodilla

Al existir una tendencia al aumento de comorbilidades y de pacientes que son sometidos a ATR, se ha evidenciado también un incremento de pacientes con diagnóstico de DM que precisan una intervención de reemplazo articular de cadera o rodilla.

Se ha estimado que más del 8% de pacientes intervenidos de ATR o ATC primarias o de revisión en EEUU son diabéticos. Se ha descrito que

aproximadamente 52% de pacientes con DM padecen de artrosis y que eventualmente necesitarán algún procedimiento de reemplazo articular [70].

En España la incidencia de pacientes diabéticos sometidos a reemplazo articular de cadera o rodilla ha ido en aumento. En un período comprendido entre el año 2001 al año 2008 se identificaron 250.205 pacientes sometidos a ATR, de los cuales 12% (29.752) fueron clasificados como diabéticos. El porcentaje de pacientes diabéticos intervenidos de ATR se incrementó de 10% a 16% en 7 años [71].

3.1. Incidencia de complicaciones en diabéticos sometidos a artroplastia total de rodilla

Debido al aumento de pacientes diabéticos que se someten a reemplazos articulares, existe mucho interés en dilucidar si estos pacientes presentan mayor incidencia de complicaciones durante el período postoperatorio, mayor índice de mortalidad o mayor período de hospitalización.

Los pacientes diabéticos que se someten a cirugías de reemplazo articular presentan generalmente algún grado de sobrepeso u obesidad, tienen una prevalencia elevada de riesgo cardiovascular y son más propensos a sufrir enfermedades musculoesqueléticas crónicas o a presentar lesiones traumáticas que los no diabéticos. La hospitalización de estos pacientes obliga en algunas ocasiones a un cambio en el tratamiento habitual de la diabetes, lo que puede conllevar a variaciones en los niveles de glicemia (hiper o hipoglicemias) y causar complicaciones o agravar enfermedades

concomitantes. Existe evidencia de que el diagnóstico de DM en pacientes sometidos a reemplazo articular de cadera y rodilla se asocia a mayor incidencia de complicaciones sistémicas (neumonía, accidente vascular cerebral (AVC) y transfusión), que tienen una mayor estancia hospitalaria y que utilizan más recursos sanitarios. [72,73].

Existe un estudio que no encontró asociación entre diagnóstico de DM en pacientes sometidos a ATR con riesgo de cirugía de revisión, infección periprotésica o trombosis venosa profunda (TVP). Este estudio fue realizado basándose en códigos diagnósticos de una base de datos electrónica y con un seguimiento de sólo 90 días tras la intervención quirúrgica [74].

Otro estudio realizado recientemente encontró que la incidencia de TVP en las siguientes dos semanas postoperatorias de pacientes sometidos a ATR fue significativamente mayor en pacientes diabéticos que no diabéticos [75].
Un meta-análisis del 2015 determinó que los pacientes diabéticos sometidos a ATR presentaban mayor riesgo de infección profunda (OR=1,61, 95% IC: 1,38 a 1,88), TVP (OR=2,57, 95% IC: 1,58 a 4,20), fractura periprotésica (OR=1,89, 95% IC: 1,04 a 3,45), aflojamiento aséptico (OR=9,36, 95% IC: 4,63 a 18,90), y peor Score funcional (KSS) (DE = -5,86, 95% IC: -10,27 a -1,46) [38].

Otro estudio analizó la incidencia de mortalidad a los 30 días de pacientes sometidos a ATR sobre una muestra de 15.321 pacientes y encontraron que el diagnóstico de DM era un factor independiente predictor de mortalidad (OR=2,99, 95% IC: 1,35 a 6,62) [36].

Se ha intentado estudiar más a fondo esta patología y hay evidencia de que los pacientes diabéticos mal controlados (basados en la presencia de complicaciones como cetoacidosis, hiperosmolaridad o coma diabético en su historial), presentan una mayor incidencia de AVC, infección del tracto urinario (ITU), íleo paralítico, hemorragia postoperatoria, transfusión, infección de herida quirúrgica y muerte. Además presentaron también aumento de la estancia hospitalaria y mayor gasto sanitario en comparación a los pacientes diabéticos controlados y a los no diabéticos [73,76].

En España se han encontrado resultados similares. La mortalidad intrahospitalaria de pacientes sometidos a ATR y ATC es mayor en pacientes diabéticos (ATR 0,16% diabéticos vs 0,12% no diabéticos; ATC 0,37% diabéticos vs 0,18% no diabéticos $p<0,05$). Además la estancia hospitalaria fue mayor para pacientes diabéticos sometidos a ATC que para los no diabéticos (10,5 días DE 6,9 diabéticos vs 10,2 días DE 5,9 no diabéticos $p<0,05$). Finalmente el gasto hospitalario entre los diabéticos fue mayor en comparación a los no diabéticos para ambos procedimientos: un gasto de €7.233 (DE 1.436) en los pacientes diabéticos vs €7.088 (DE 1.299) en no diabéticos sometidos a ATR y un gasto de €7.228 (DE 4.840) en los pacientes diabéticos vs €6.917 (DE 4.110) en los pacientes diabéticos sometidos a ATC ($p<0,05$) [71].

3.1. Infecciones en pacientes diabéticos sometidos a artroplastia total de rodilla

Las infecciones son complicaciones serias y muy frecuentes en pacientes diabéticos. Un buen control metabólico es indispensable para limitar y prevenirlas. Se sabe que los pacientes con DM presentan factores que los

predisponen a infecciones. Entre estos factores destacan: susceptibilidad genética, alteraciones humorales y celulares del sistema inmune y factores locales a nivel de herida como pobre irrigación sanguínea y daño nervioso [37].

Un estudio realizado con 4.241 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo articular de cadera y rodilla mostró una tasa de infección de 3,4% (12/350) para los pacientes diabéticos vs una tasa de 0,87% (34/3891) para los no diabéticos (p=0,000001). Por lo que concluyen que los pacientes con DM tienen un riesgo cuatro veces mayor que los no diabéticos de presentar una infección (superficial de herida o profunda periprotésica) [77].

Maradit Kremers y col. determinaron que, en un grupo de 20.171 pacientes sometidos a reemplazo articular, el diagnóstico de DM incrementaba el riesgo de infección periprotésica de manera significativa con un hazard ratio (HR) de 1,55 (95% IC: 1,11 a 2,16) [63].

Debido a la evidencia científica, se ha determinado bajo consenso que la DM es un factor de riesgo establecido para infección periprotésica, tras cirugías de reemplazo articular [68].

4. Hiperglicemia de estrés durante el período postoperatorio

Por su parte otros estudios han determinado que pacientes no diabéticos sometidos a una cirugía de reemplazo articular presentan un incremento significativo de los niveles de glucosa durante los dos primeros días post-

quirúrgicos probablemente inducido por el estrés de la cirugía [78]. Este estado hiperglicémico en pacientes no diabéticos se ha asociado a aumento de incidencia de infección y peores resultados quirúrgicos y funcionales en pacientes de cirugía cardíaca, general, colorectal, espinal, mastectomía y pacientes sometidos a cirugía traumatológica admitidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) [79–84].

A la luz de estos resultados, tanto el ser diagnosticado de diabetes como también la hiperglicemia de estrés relacionada con la cirugía, se han relacionado con complicaciones quirúrgicas e infección en cirugía ortopédica de reemplazo articular [73,85].

Existe un estudio que concluye que la hiperglicemia preoperatoria ≥126 mg/dl (promedio de 6 semanas antes de la cirugía) es la que significativamente se asocia a infección periprotésica de rodilla [85]. Otro estudio realizado en pacientes sometidos a reemplazos articulares de rodilla y cadera encontró que los no diabéticos que presentaban hiperglicemia durante el período postoperatorio >140 mg/dl (glicemia de la mañana en ayunas) eran más propensos a desarrollar una infección periprotésica [66].

La evidencia científica no es definitiva en cuanto a si es el progreso de la DM, la DM mal controlada o el control de hiperglicemia perioperatoria el factor que modifica el riesgo de la infección de la herida quirúrgica [86].

El control estricto de glicemias con teràpia con insulina ha sido propuesto por algunos autores para reducir la incidencia de complicaciones en otras especialidades quirúrgicas como neurocirugía, cirugía cardíaca y cirugía pediátrica cardíaca; sin embargo los resultados de estos estudios no son concluyentes. Algunos presentan mejores resultados, menores tasas de infección y mortalidad, en cambio otros no encontraban cambios en la mortalidad ni la tasa de infección y presentaban complicaciones como eventos hipoglicémicos y cardiovasculares [79,87,88].

No existe ningún estudio a nivel de cirugía de reemplazo articular que proponga alguna intervención sobre este tipo de pacientes de riesgo y que tenga como objetivo disminuir las complicacions post-quirúrgicas.

Hipótesis

El mal control de la glicemia durante el período postoperatorio de ATR está relacionado con mayor incidencia de complicaciones. La detección precoz de estos pacientes y el ser enviados para valoración por el médico de atención primaria disminuye la incidencia de estas complicaciones.

Objetivos

1. Determinar si existe asociación entre hiperglicemia perioperatoria y complicaciones postoperatorias tras un año de seguimiento en pacientes sometidos a ATR.

2. Detectar precozmente a pacientes con alteraciones no conocidas del metabolismo hidrocarbonado durante el período de hospitalización tras una ATR y disminuir la incidencia de complicaciones en este grupo de pacientes de riesgo.

Para la realización de esta tesis doctoral se han publicado dos artículos. El primero en la revista “Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy” con un factor de impacto 3,097 (2015), primer cuartil, categoría cirugía ortopédica y medicina del deporte. El segundo artículo en la revista “The Knee”, con un factor de impacto 1,446 (2015), primer cuartil, categoría cirugía ortopédica y medicina del deporte.

Objetivo 1:

“Perioperative hyperglycemia and incidence of post-operative complications in patients undergoing total knee arthroplasty”. Reátegui D, Sanchez-Etayo G, Núñez E, Tió M, Popescu D, Núñez M, Lozano L. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2015 Jul;23(7):2026-31.

Objetivo 2:

“Postoperative hyperglycaemia control reduces postoperative complications in patients subject to total knee arthroplasty”. Diego Reátegui, Eduard Tornero, Dragos Popescu, Sergi Sastre, Miquel Camafort, Gracia Gines, Andrés Combalía, Luis Lozano. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2016.09.011

Objetivo 1:

Determinar si existe asociación entre hiperglicemia perioperatoria y complicaciones postoperatorias tras un año de seguimiento en pacientes sometidos a ATR.

Material y método:

Se recogieron los datos de todos los pacientes que fueron intervenidos de ATR en nuestro centro, Hospital Clínic de Barcelona (hospital terciario universitario con un equipo quirúrgico especializado en reemplazo articular de rodilla exclusivamente) desde Noviembre de 2009 hasta Julio de 2011. Los criterios de exclusión fueron: pacientes sometidos a artroplastias de revisión y los pacientes con datos incompletos. Todos los pacientes fueron operados de manera consecutiva y por el mismo equipo quirúrgico siguiendo un protocolo estándar del hospital. La anestesia utilizada fue regional (epidural) con bloqueo periférico nervioso (ciático y femoral) para el control post operatorio del dolor. Se utilizó manguito de isquemia en el muslo del paciente. Se realizó un abordaje medial con incisión parapatelar interna con eversión patelar. Se utilizaron distintos modelos protésicos. El componente femoral de la prótesis fue cementado y el tibial fue cementado o no dependiendo de las preferencias del cirujano y características del paciente. Se realizó pateloplastia sin componente protésico para la rotula. Se realizó la intervención con isquemia, se revisó la hemostasia antes del cierre de la herida. Se utilizaron dos drenajes que se mantuvieron hasta el segundo día postoperatorio. La profilaxis antibiótica se realizó con dos dosis de 1g de cefuroxima. Se realizó profilaxis

antitrombótica oral y se mantuvo durante seis semanas tras la cirugía. Los pacientes realizaron un protocolo de fisioterapia postoperatoria y fueron dados de alta al cuarto día postoperatorio si no presentaron complicaciones.

Los siguientes datos se recolectaron del informe de anestesiología realizado dos meses previos a la cirugía: información demográfica (edad, sexo), índice de masa corporal (IMC: kg/m^2), la clasificación de estado físico según la asociación americana de anestesiólogos (ASA I, II, III, IV), diagnóstico y tipo de DM.

De la analítica preoperatoria se obtuvo: hemoglobina glicada (HbA1c %), como indicador de control glicémico en los paciente diabéticos y el nivel de glucosa preoperatorio (BGL1 mg/dl) (dos meses previos a la cirugía). El nivel de glucosa intraoperatorio (BGL2 mg/dl) se midió mediente un BM test durante la cirugía y se obtuvo de la hoja de control de anestesiología durante el acto quirúrgico. El nivel de glucosa postoperatorio (BGL3 mg/dl) se midió la mañana siguiente a la operación y se obtuvo de los datos de laboratorio durante la hospitalización. Todas las determinaciones de niveles de glucosa se realizaron con los pacientes en ayunas. Los pacientes diabéticos fueron tratados con una solución glucosada al 5% antes de la cirugía y control móvil de insulina dependiendo de control glicémico cada 6 horas. Los pacientes no diabéticos fueron tratados con solución de cloruro de sodio al 0,9%. El número de días de estancia hospitalaria (EH) fue recolectado del informe de alta de los pacientes.

Tras un año de seguimiento se recogieron todas las complicaciones ocurridas. Clasificamos estas complicaciones postoperatorias como médicas, infecciosas y mecánicas con necesidad de reintervención.

El estudio fue aprobado por el comite de ética del Hospital (Hospital Clínic, Universidad de Barcelona. ID: 2012/8037)

Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo utilizando tablas de frecuencia para variables categóricas o valores de media y desviación estandar (DE) para variables continuas. Para la comparación entre grupos se utilizaron test T-Student independientes para variables continuas y Chi-cuadrado para variables categóricas. Los niveles de glucosa fueron analizados como variables continuas y categóricas.

Para este estudio, la hiperglicemia fue definida como un nivel de glucosa ≥126 mg/dl en cualquier momento perioperatorio. DM no controlada fue definida como HbA1c ≥6,5%. Se decidió utilizar ese parámetro acorde a la definición de la AAD [3]. El intervalo de confianza se estableció a 95% y la significancia estadística con una p=0,05.

Resultados

Desde Noviembre del 2009 hasta Julio del 2011, 922 pacientes fueron sometidos a ATR. De estos pacientes, 833 cumplían los criterios de inclusión.

La edad media fue de 71,3 años, la mayoría fueron mujeres 624 (74,9%) vs hombres 209 (25,1%). Ciento treinta pacientes (15,6%) eran diabéticos. La mayoría de pacientes (667, 80%) tenían un score preoperatorio ASA de I o II. La media de IMC fue 31,1 kg/m^2 (DE 4,8). La media de BGL1 fue de 106,1 md/dl (DE 29), la media de BGL2 fue 93,5 mg/dl (DE 24,4) y la media de BGL3 fue de 134,2 mg/dl (DE 45,95). La media EH fue de 6,7 días (DE 2,5) (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos y perioperatorios

N	833
Edad: Media (DE)	71,3 años (8,6).
Sexo: n (%)	
Hombres	209 (25,1 %)
Mujeres	624 (74,9 %)
DM: n (%)	130 (15,6 %)
ASA: n (%)	
I	71 (8,5 %)
II	596 (71,5 %)
III	161 (19,3 %)
IV	5 (0,6 %)
IMC: Media (DE)	31,1 kg/m^2 (4,8)
BGL1: Media (DE)	106,1 mg/dl (29)
BGL2: Media (DE)	93,5 mg/dl (24,4)
BGL3: Media (DE)	134,2 mg/dl (45,9)
EH: Media (DE)	6,7 días (2,5)

N, población; DM, Diabetes mellitus; ASA, Asociación americana de anestesiólogos; IMC, Índice de masa corporal; BGL1, nivel de glucosa preoperatorio ;BGL2, nivel de glucosa intraoperatorio ;BGL3, nivel de glucosa postoperatorio ;EH, Estancia hospitalaria.

Tras un año de seguimiento, 173 (20,8%) de los pacientes presentaron alguna complicación. De estos, 48 (27,7% de los pacientes complicados; 5,8% del total) presentaron una complicación médica: IAM, TVP, TEP, arritmia cardíaca, encefalopatía hepática o AVC. Una infección se presentó en 94 pacientes (54,3% de los pacientes complicados; 11,3% del total): ITU, infección superficial de herida, infección protésica profunda, flebitis o sepsis. Presentaron complicaciones mecánicas 31 pacientes (18% de los pacientes complicados; 3,7% del total): aflojamiento aséptico protésico, rigidez articular, dolor femoropatelar, inestabilidad, fractura periprotésica, neuroma y ruptura del aparato extensor. Se realizó cirugía de revisión en 78 casos (45,1% de los pacientes complicados; 9,4% del total) debido a una de las complicaciones mencionadas anteriormente.

En cuanto al control glicémico, 110 pacientes (13,2%) presentaron una BGL1 ≥126 mg/dl. Presentaron BGL2 ≥126 mg/dl 67 (8%) y BGL3 ≥126 mg/dl 391 (46,9%) de los pacientes.

No encontramos una relación estadísticamente significativa entre hiperglicemia preoperatoria e intraoperatoria con complicaciones postoperatorias. Tampoco encontramos asociación entre diagnóstico de DM y complicaciones. La DM no controlada, no estuvo asociada a ninguna complicación o mayor EH.

Encontramos asociación estadísticamente significativa entre el valor de BGL3 ≥126 mg/dl y complicaciones (OR 1,95, $p<0,001$) (Figura 1), complicaciones

médicas (OR 3,98, p<0,001) (Figura 2) y complicaciones infecciosas (OR 1,76, p<0,006) (Figura 3).

Figura 1. Relación entre hiperglicemia postoperatoria (BGL3) y complicaciones

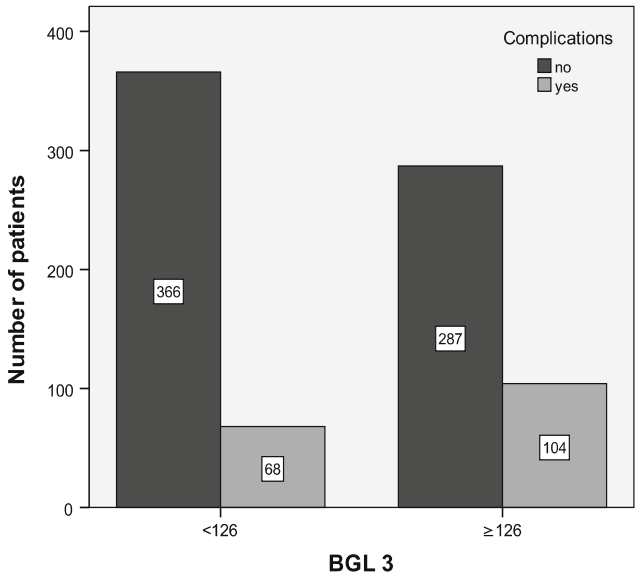


Figura 2. Relación entre hiperglicemia postoperatoria (BGL3) y complicaciones médicas

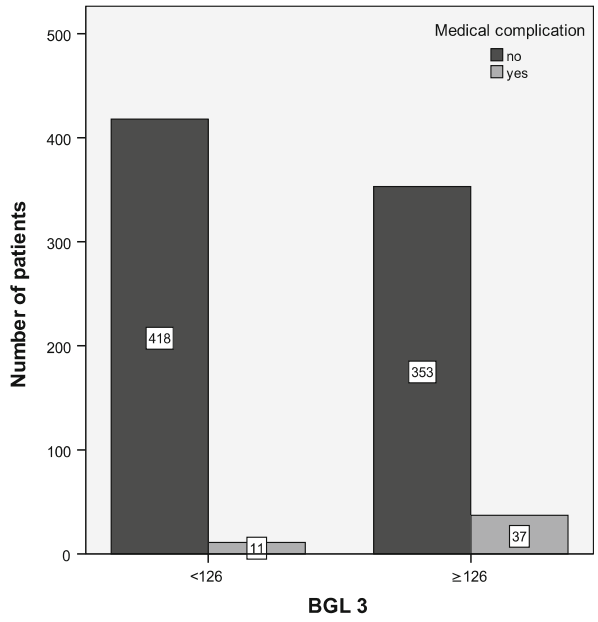
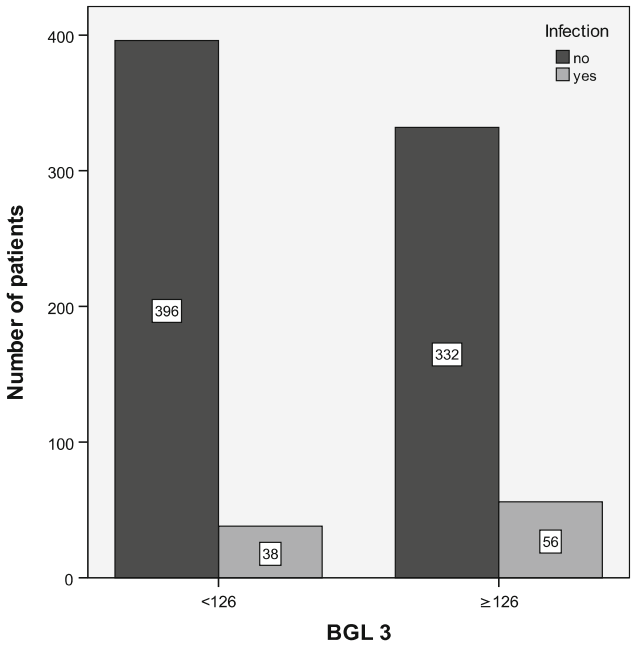


Figura 3. Relación entre hiperglicemia postoperatoria (BGL3) e infección



Los datos demográficos de los pacientes como el IMC, edad y género no se asociaron estadísticamente de manera independiente con complicaciones postoperatorias.

Los pacientes con DM presentaron mayor EH (7,1 días, DE 2,9) en comparación a los no diabéticos (6,6 días, DE 2,4) (p=0,026).

Objetivo 2

Detectar precozmente a pacientes con alteraciones no conocidas del metabolismo hidrocarbonado durante el período de hospitalización tras una ATR y disminuir la incidencia de complicaciones en este grupo de pacientes de riesgo.

Material y método

Se realizó un estudio prospectivo observacional. Se siguieron a todos los pacientes intervenidos de ATR en el Hospital Clínic de Barcelona desde Enero hasta Julio de 2014. Se excluyeron a los pacientes sometidos a artroplastias de revisión y aquellos que rechazaron participar en el estudio.

De la hoja de visita pre-anestésica realizada tres semanas antes de la intervención se recogieron datos sociodemográficos (edad, sexo, IMC y comorbilidades) y analíticos (determinación de glicemia y hemoglobina glicada (HbA1c) en el caso de pacientes diabéticos conocidos).

Todos los pacientes fueron operados de manera consecutiva y por el mismo equipo quirúrgico de cirujanos expertos en cirugía protésica de rodilla siguiendo un protocolo estándar de la unidad de rodilla del hospital. La anestesia utilizada fue regional (epidural). Se utilizó manguito de isquemia en el muslo del paciente. Se realizó un abordaje medial con incisión parapatelar interna y eversión patelar. Se utilizaron distintos modelos protésicos con el componente femoral de la prótesis cementado y el tibial cementado o no dependiendo de las características del paciente. En la mayoría de los casos se realizó pateloplastia sin implantación de componente protésico para la rótula. Se infiltró ropivacaina y epinefrina a nivel de capsula articular posterior y componentes ligamentosos laterales de la rodilla como parte de protocolo “FAST TRACK” de cirugía protésica de rodilla. Antes de cerrar la herida se liberó el manguito de isquemia y se revisó la hemostasia. No se colocaron drenajes. Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica perioperatoria con

ceftriaxona 2 g y teicoplanina 800 mg en la inducción anestésica. No se utilizaron infusiones intravenosas con dextrosa u otros derivados de glucosa durante la intervención o en el postoperatorio. Se realizó profilaxis antitrombótica oral y se mantuvo durante seis semanas tras la cirugía. Los pacientes deambularon a las 12 horas después de la intervención y a las 48 horas fueron dados de alta si no presentaban ninguna complicación.

Asimismo, de la determinación analítica realizada durante el ingreso, se recogieron datos de glicemia en ayunas posterior a la intervención quirúrgica (mañana siguiente de la cirugía). Se realizó una medición de glucosa única con el test rápido de glicemia (GLUCOCARD^{TM} G+ meter). En aquellos pacientes con glicemia ≥126 mg/dl se realizó una determinación de HbA1c a fin de distinguir entre pacientes diabéticos no conocidos (HbA1C ≥6,5%) de los que habían presentado una hiperglicemia de estrés (HbA1 <6,5%) [4]. También se determinaron valores de HbA1c en los pacientes diabéticos.

De esta manera se dividieron a los pacientes en 3 grupos:

1) Pacientes diabéticos conocidos y aquellos pacientes aún no diagnosticados de DM con glicemia ≥126 mg/dl y una HbA1c ≥6,5% (pacientes diabéticos).
2) Pacientes no diabéticos con glicemia ≥126 mg/dl y una HbA1c <6,5% (hiperglicemia de estrés).
3) Pacientes no diabéticos con glicemia postoperatoria <126 mg/dl (grupo control).

No se realizaron extracciones de muestras adicionales a lo estandarizado para los pacientes sometidos a ATR. Se consideraron candidatos para revaloración y tratamiento por médico de atención primaria (MAP) aquellos que presentaron una glicemia elevada postoperatoria (≥126 mg/dl). En el informe de alta de estos pacientes se incorporó una nota indicando el diagnóstico de DM no conocida o hiperglicemia de estrés y se pidió valoración y/o tratamiento a través de su MAP. Todos los pacientes del estudio siguieron control en las consultas externas del hospital según el protocolo de la unidad con visitas a los 15 días, a los 3 meses, a los 6 meses y al año tras la cirugía. Los pacientes con glicemia ≥126 mg/dl fueron citados al cuarto mes post-quirúrgico para constatar el inicio o no de algún tipo de tratamiento a través del MAP y se recogió un nuevo valor de HbA1c. Posteriormente se realizó una entrevista telefónica constatando nuevamente que fueron seguidos por el MAP y si habían presentado complicaciones. Se recogieron las complicaciones de todos los pacientes del estudio al año, siguiendo la historia clínica y la historia clínica compartida entre el hospital y área básica de atención primaria.

Finalmente se compararon los tres grupos de pacientes en cuanto a la aparición de complicaciones postoperatorias. Se catalogaron las complicaciones como:

1) Complicaciones médicas sistémicas (infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, ictus, cólico nefrítico, insuficiencia renal aguda, desprendimiento de retina, hiponatremia, reagudización de enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, arritmia cardíaca, toxicodermia, hemorragia digestiva alta, neumonía, infección urinaria y pericarditis)

2) Complicaciones infecciosas quirúrgicas (categorizadas como "complicación superficial de cicatrización de la herida" o "infección profunda periprotésica") de acuerdo a los criterios recientes de la Musculoskeletal Infection Society y The Knee Society Complications Workshop [89,90]
3) Complicaciones mecánicas del implante o relacionadas a la cirugía con necesidad de reintervención (fractura periprotésica, lesión nerviosa, lesión ligamentosa, dolor femoropatelar, aflojamiento aséptico y luxación de rótula).

Las complicaciones del grupo 1 y 2 fueron tomadas en cuenta en relación directa con estados hiperglicémicos mientras que las complicaciones del grupo 3 estan asociadas a retinopatía, vasculopatía, neuropatía y osteopenia que pueden causar caídas, dolor y finalmente una reintervención en estos pacientes. Se compararon también los grupos en cuanto a disminución o aumento de niveles de HbA1c e incidencia de complicaciones.

Este estudio fue valorado y aprobado por el comité de ética hospitalario (Hospital Clínic, Universidad de Barcelona. ID: 2014/0033). Se solicitó consentimiento informado por escrito a todos los pacientes incluidos en este estudio.

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron descritas en frecuencias absolutas y porcentajes que se compararon con el test Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Las variables continuas se expresaron con medias y desviación estándar (DE) o medianas y rangos intercuartiles (RIC) y se compararon mediante el test T-Student o el de Mann-Whitney U de acuerdo al test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables continuas se categorizaron como edad ≤70 o >70 años, IMC >30 o >35 Kg/m^2, glicemia ≥126 mg/dl o <126 mg/dl y HbA1c ≥6,5% o <6,5%. Se utilizó un modelo de regresión logística para identificar variables asociadas de manera independiente con cualquier complicación, complicación médica sistémica, complicación infecciosa quirúrgica o complicación mecánica. La bondad de ajuste se exploró en base al test de Hosmer-Lemeshow. La significancia estadística se definió como una $p<0,05$ de dos colas. El análisis se realizó utilizando el programa SPSS, versión 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

Durante el período estudiado (Enero-Julio de 2014), se incluyeron 228 pacientes sometidos consecutivamente a ATR en el análisis. La edad media (RIC) de la cohorte fue de 71 (65-75 min-max) años y 158 (57,5%) fueron mujeres. Ciento noventa y dos pacientes (84,2%) fueron sometidos a una ATR y 36 (15,8%) a una artroplastia parcial de rodilla. La media (DE) de duración de

la cirugía (definida como el tiempo que el paciente permaneció en la sala de operación) fue de 163,5 minutos (9,3). La media (DE) de IMC de la cohorte fue de 30,4 kg/m^2 (4,9) y la media (RIC) del valor de glicemia al segundo día postoperatorio fue de 122 mg/dl (107-146). Un total de 56 (24,6%) de los pacientes presentaron algún tipo de complicación durante el postoperatorio inmediato o durante el año de seguimiento. Del total de 228 pacientes, 28 (12,3%) presentaron una complicación médica sistémica, 6 (2,6%) desarrollaron una infección profunda periprotésica y 15 (6,3%) mostraron una complicación de cicatrización superficial de la herida, mientras que 16 (7%) experimentaron una complicación mecánica de la prótesis (en tres casos se presentaron ambas, complicación médica sistémica y mecánica, en dos casos complicación médica sistémica y complicacion infecciosa quirúrgica y en dos casos complicación infecciosa quirúrgica y mecánica). La tabla 1 muestra las características basales de los pacientes incluidos en el estudio con respecto a complicaciones.

Tabla 1. Características basales de los pacientes (N=228) en relación a complicaciones

	Sin complicación (N=172)	**Cualquier complicación (N=56)**	**Valor p**	**Complicación médica sistémica (N=28)**	**Valor p**	**Complicación infecciosa quirúrgica (N=21)**	**Valor p**	**Complicación mecánica (N=16)**	**Valor p**
Media (RIC) Edad (años)	71 (65-76)	72 (65-75)	0,542	72 (68-79)	0,166	72 (64-74)	0,578	72 (64-74)	0,788
Edad > 70 años, n (%)	93 (54,1)	38 (67,9)	0,070	21 (75,0)	**0,045**	12 (57,1)	0,976	10 (62,5)	0,672
Sexo, n (%)									
Hombre	49 (28,5)	21 (37,5)	0,204	13 (46,4)	0,054	7 (33,3)	0,784	5 (31,2)	1.000
Mujer	123 (71,5)	35 (62,5)		15 (53,6)		14 (66,7)		11 (68,8)	
Comorbilidades, n (%)									
Hipertensión	95 (55,2)	39 (69,6)	0,057	22 (78,6)	**0,023**	12 (57,1)	0,874	11 (68,8)	0,400
Diabetes Mellitus	24 (14,0)	10 (17,9)	0,476	5 (17,9)	0,640	2 (9,5)	0,467	3 (18,8)	0,714
Insuficiancia Renal Crónica	5 (2,9)	1 (1,8)	1.000	1 (3,6)	0,740	0 (0)	1.000	0 (0)	1.000
Dislipemia	27 (15,7)	10 (17,9)	0,703	8 (28,6)	0,095	2 (9,5)	0,541	1 (6,2)	0,480
Enfermedad coronaria	6 (3,5)	5 (8,9)	0,144	5 (17,9)	**0,005**	1 (4,8)	1.000	1 (6,2)	1.000
Hepatopatía	1 (0,6)	3 (5,4)	**0,047**	2 (7,1)	0,075	0 (0)	1.000	1 (6,2)	0,254
EPOC	17 (9,9)	14 (25,0)	**0,004**	7 (25,0)	0,076	5 (23,8)	0,177	1 (6,2)	0,704
Artritis Reaumatoide	2 (1,2)	3 (5,4)	0,063	0 (0)	1.000	2 (9,5)	0,068	2 (12,5)	**0,041**
Hipotiroidismo	13 (7,6)	6 (10,7)	0,420	1 (3,6)	0,481	3 (14,3)	0,395	2 (12,5)	0,532
Neoplasia	2 (1,2)	2 (3,6)	0,253	1 (3,6)	0,410	1 (4,8)	0,322	0 (0)	1.000
Depresión	23 (13,4)	10 (17,9)	0,391	4 (14,3)	0,976	5 (23,8)	0,202	4 (25,0)	0,260

	Sin complicación (N=172)	Cualquier complicación (N=56)	Valor p	Complicación médica sistémica (N=28)	Valor p	Complicación infecciosa quirúrgica (N=21)	Valor p	Complicación mecánica (N=16)	Valor p
Media (DE) IMC (kg/m^2)	30,1 (4,7)	31,3 (5,3)	0,100	31,2 (5,1)	0,320	32,3 (6,1)	0,053	29,9 (3,7)	0,725
IMC <30, n (%)	86 (50,0)	22 (39,3)		10 (35,7)		8 (38,1)		8 (50,0)	
IMC 30 a 35, n (%)	58 (33,7)	25 (44,6)	0,300	14 (50,0)	0,271	8 (38,1)	0,533	6 (37,5)	0,915
IMC >35, n (%)	28 (16,3)	9 (16,1)		4 (14,3)		5 (23,8)		2 (12,5)	
Media (DE) duración de cirugía (min)	163,5 (9,7)	163,6 (8,1)	0,948	165,5 (2,6)	0,249	162,3 (11,6)	0,543	161,4 (7,9)	0,364
Media (RIC) glicemia 2do día (g/dl)	118 (102-139)	141 (126-158)	**<0,001**	144 (134-158)	**<0,001**	140 (120-148)	**0,026**	140 (120-148)	**0,010**
Glicemia <126 mg/dl, n (%)	109 (63,4)	12 (21,4)	**<0,001**	3 (10,7)	**<0,001**	5 (23,8)	**0,005**	4 (25,0)	**0,020**
Glicemia ≥126 mg/dl, n (%)	63 (36,6)	44 (78,6)		25 (89,3)		16 (76,2)		12 (75,0)	
Tipo de prótesis, n (%)									
Artroplastia total de rodilla	140 (81,4)	52 (92,9)	**0,041**	27 (96,4)	0,092	19 (90,5)	0,542	15 (93,8)	0,478
Artroplastia parcial de rodilla	32 (18,6)	4 (7,1)		1 (3,6)		2 (9,5)		1 (6,2)	

RIC, Rango intercuartil; EPOC; Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DE, Desviación estándar; IMC, Índice de masa corporal.

Existían en nuestra cohorte 34 pacientes con diagnóstico previo de DM. Todos ellos padecían de DM tipo 2, seis eran tratados con insulina y 28 con antidiabéticos orales.

Los pacientes con glicemia ≥126 mg/dl, presentaron una tasa de complicación general elevada (41% vs 9,9%, p<0,001), en su mayoría explicada por una elevada tasa de complicación sistémica médica (23,4% vs 2,5%, p<0,001), elevada tasa de infección quirúrgica (15,0% vs 4,1%, p=0,005) y elevada tasa de complicación mecánica (11,2% vs 3,3%, p=0,020) en comparación con los pacientes con glicemia <126 mg/dl.

En todos los pacientes con glicemia ≥126 mg/dl (107 casos, 46,9%), se realizó una determinación de HbA1c y agrupamos a los pacientes en tres tipos:

1) Pacientes con glicemia ≥126 mg/dl y valor de HbA1c ≥6,5% (N=35) y pacientes con glicemia <126 mg/dl, pero con diagnóstico previo de DM (N=5) fueron categorizados como “pacientes diabéticos” (N=40, 17,5%).
2) Pacientes con glicemia ≥126 mg/dl y un valor de HbA1c <6,5% se categorizaron como “hiperglicemia de estrés” (N=72, 31,6%).
3) Pacientes con glicemia <126 mg/dl fueron categorizados como “grupo control” (N=116, 50,0%).

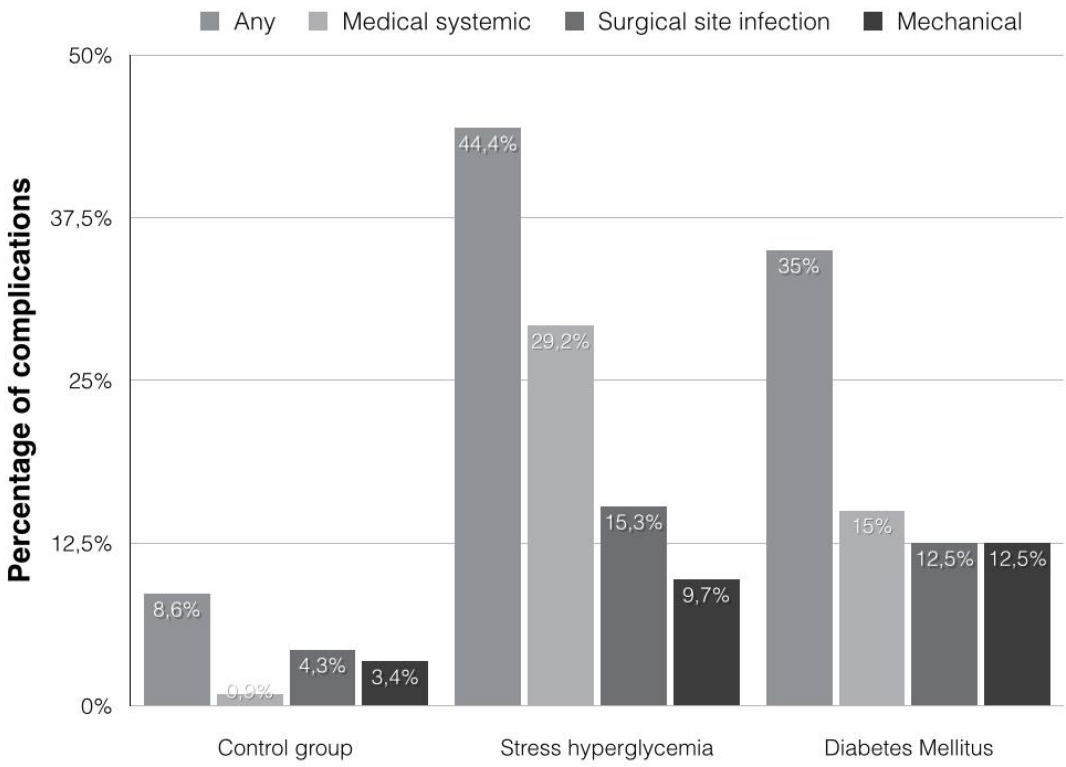
La tabla 2 muestra las características principales de todos los grupos y la figura 1 muestra el porcentaje y tipo de complicaciones en cada uno de los tres grupos.

Tabla 2. Características basales de los pacientes en relación a los tres grupos.

	Grupo Control (N=116)	Hiperglicemia de estrés (N=72)	Diabetes Mellitus (N=40)	Valor p
Media (RIC) Edad (años)				
Edad > 70 años, n (%)	59 (50,9)	47 (65,3)	25 (62,5)	0,118
Sexo, n (%)				
Hombre	32 (27,6)	27 (37,5)	11 (27,5)	0,319
Mujer	84 (72,4)	45 (62,5)	29 (72,5)	
Comorbilidades, n (%)				
Hipertensión	45 (38,8)	52 (72,2)	37 (92,5)	**<0.001**
Insuficiencia renal crónica	2 (1,7)	1 (1,4)	3 (7,5)	0,105
Dislipemia	11 (9,5)	15 (20,8)	11 (27,5)	**0,013**
Enfermedad coronaria	3 (2,6)	6 (8,3)	2 (5,0)	0,202
Hepatopatía	1 (0,9)	3 (4,2)	0 (0)	0,159
EPOC	11 (9,5)	13 (18,1)	7 (17,5)	0,182
Artritis Reaumatoide	3 (2,6)	0 (0)	2 (5,0)	0,205
Hipotiroidismo	7 (6,0)	6 (8,3)	6 (15,0)	0,209
Neoplasia	1 (0,9)	3 (4,2)	0 (0)	0,159
Depresión	13 (11,2)	14 (19,4)	6 (15,0)	0,294
Media (DE) IMC (Kg/m2)				
IMC <30, n (%)	61 (52,6)	31 (43,1)	16 (40,0)	
IMC 30 a 35, n (%)	41 (35,3)	31 (43,1)	11 (27,5)	**0,024**
IMC >35, n (%)	14 (12,1)	10 (13,9)	13 (32,5)	
Tipo de protesis, n (%)				
Artroplastia total de rodilla	91 (78,4)	67 (93,1)	34 (85,0)	**0,028**
Artroplastia parcial de rodilla	25 (21,6)	5 (6,9)	6 (15,0)	
Resultado, n (%)				
Cualquier complicación	10 (8,6)	32 (44,4)	14 (35,0)	**<0,001**
Complicación médica	1 (0,9)	21 (29,2)	6 (15,0)	**<0,001**
Complicación infecciosa quirúrgica	5 (4,3)	11 (15,3)	5 (12,5)	**0,030**
Complicación mecánica	4 (3,4)	7 (9,7)	5 (12,5)	0,086

RIC, Rango intercuartil; EPOC; Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DE, Desviación estándar; IMC, Índice de masa corporal.

Figura 1. Porcentaje y tipo de complicaciones de acuerdo a los tres grupos.



La tasa de complicación fue mayor en el grupo de “hiperglicemia de estrés” que en el de “pacientes diabéticos” (44% vs. 35%), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=0,423). Las diferencias entre tasas de complicación fueron estadísticamente significativas solo al ser comparadas con el “grupo control” (8,6%, p<0,001).

A todos los pacientes con valor de glicemia ≥126 mg/dl, tanto el grupo de “pacientes diabéticos” y al de “hiperglicemia de estrés”, se les recomendó consultar con su MAP al ser dados de alta. Los pacientes que siguieron la recomendación y consultaron con el MAP presentaron, tras 4 meses de la intervención quirúrgica, una media (RIC) de disminución del valor de HbA1c de

-2% (0% a -5%), mientras que aquellos que no consultaron con el MAP presentaron una media (RIC) de aumento en el valor de HbA1c de 1% (0% a 2%) (p<0,001). Para valorar el efecto del asesoramiento realizado por el MAP, los pacientes con complicaciones previas al alta fueron excluidos de este análisis. Un total de 34 pacientes (31,8%) presentaron una complicación médica sistémica, infección quirúrgica o complicación mecánica tras el alta y durante los 365 días de seguimiento. La tabla 3 muestra las características basales de estos pacientes en relación a las complicaciones.

Los pacientes que siguieron el consejo de visitar a su MAP mostraron una menor tasa de complicación médica sistémica en comparación con los que no visitaron al MAP (9,2% vs 26,4%, p=0,020). De manera similar, una disminución en el valor de HbA1c durante el seguimiento se relacionó con menor tasa de complicaciones médicas sistémicas (7,3% vs 24,2%, p=0,035).

La figura 2 muestra el porcentaje y tipo de complicaciones tras el alta en relación con i) pacientes con glicemia <126 mg/dl, ii) pacientes con glicemia ≥126 mg/dl atendidos por el MAP y iii) pacientes con glicemia ≥126 mg/dl que no fueron atendidos por el MAP.

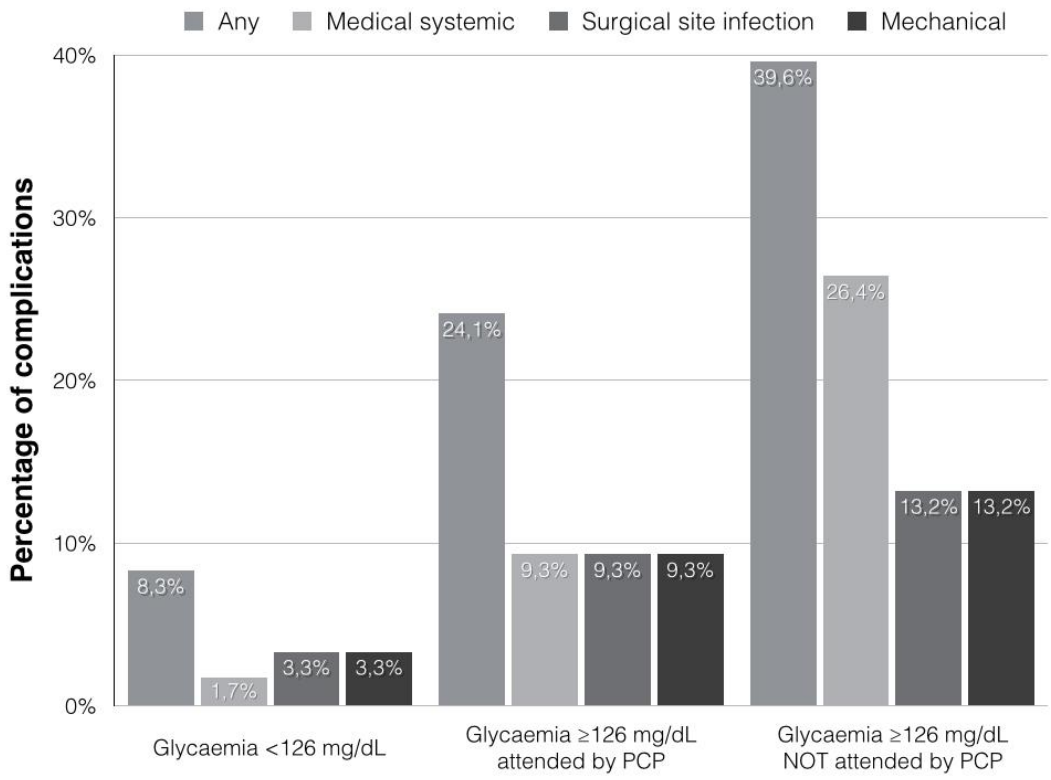
Las variables estudiadas en el análisis univariado (edad >70, sexo masculino, IRC, DLP, ECV, enfermedad hepática, EPOC, AR, hipotiroidismo, cáncer, depresión, IMC, tipo de prótesis y grupo de pacientes categorizados como en la figura 2, fueron incluidos en un análisis multivariado para determinar el efecto independiente del asesoramiento del MAP en pacientes con hiperglicemia.

Tabla 3. Características basales de los pacientes con glicemia ≥126 mg/dl (N=107) con relación a complicaciones.

	Sin complicación (N=73)	Cualquier complicación (N=34)	p	Complicación médica sistémica (N=19)	p	Complicación infecciosa quirúrgica (N=12)	p	Complicación mecánica (N=12)	p
Media(RIC) 3er día HbA1c (%)	5,9 (5,6-6,5)	6,0 (5,6-6,4)	0,968	5,9 (5,6-6,1)	0,216	6,1 (5,5-6,5)	0,906	6,2 (5,5-6,5)	0,358
HbA1c ≥6,5%, n (%)	20 (27,4)	8 (23,5)	0,814	2 (10,5)	0,148	3 (25,0)	1.000	6 (18,8)	0,326
Media(RIC) 4to mes HbA1c (%)	5,9 (5,5-6,5)	6,0 (5,8-6,4)	0,440	5,8 (5,7-6,1)	0,651	6,2 (5,8-6,6)	0,534	6,2 (5,7-6,6)	0,162
HbA1c ≥6,5%, n (%)	20 (27,8)	6 (18,8)	0,326	2 (11,1)	0,229	4 (33,3)	0,489	3 (30,0)	0,708
Media (RIC) diferencia 3er día – 4to mes HbA1c	0 (-0,2-0,2)	0,1 (-0,3-0,3)	0,156	0,15 (0-0,22)	**0,049**	0,15 (-0,2-0,4)	0,131	0,2 (-1,2-2,3)	0,803
Diferencia 3er día - 4to mes < 0, n (%)	32 (44,4)	9 (28,1)	0,116	3 (16,7)	**0,035**	3 (25,0)	0,357	4 (40,0)	1.000
Atendidos por MAP									
Si, n (%)	41 (56,2)	13 (38,2)	0,084	5 (26,3)	**0,020**	7 (58,3)	0,518	7 (58,3)	0,518
No, n (%)	32 (43,8)	21 (61,8)		14 (73,7)		5 (41,7)		5 (41,7)	
Modificación de tratamiento									
Si, n (%)	32 (43,8)	11 (33,3)	0,308	4 (21,1)	0,072	4 (33,3)	0,758	5 (45,5)	0,754
No, n (%)	41 (56,2)	22 (66,7)		15 (78,9)		8 (66,7)		6 (54,5)	

HbA1c, Hemoglobina glicada; RIC, Rango intercuartil; MAP, médico de atención primaria.

Figura 2. Porcentaje y tipo de complicaciones tras ser dados de alta en relación al seguimiento a través del MAP.



Como se puede observar en la tabla 4, el haber presentado una glicemia post operatoria ≥126 mg/dl y no ser atendido por el MAP era un factor predictivo independiente de complicación sistémica médica (OR=21,3; 95% IC: 4,6 a 98,5), de complicación infecciosa quirúrgica (OR=4,1; 95% IC: 1,1 a 15,0) y de complicación mecánica (OR=5,0; 95% IC: 1,3 a 18,8) en comparación con pacientes con glicemia <126 mg/dl.

Tabla 4. Resultados del modelo de regresión logística de acuerdo a las complicaciones estudiadas.

	Cualquier complicación			**Complicación médica sistémica**			**Complicación infecciosa quirúrgica**			**Complicación mecánica**		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Pacientes con glicemia ≥126 mg/dl atendidos por el MAP	3,52	1,43-8,65	0,006	5,61	1,05-30,3	0,045	2,83	0,72-11,1	0,136	3,3	0,81-13,4	0,096
Pacientes con glicemia ≥126 mg/dl NO antendidos por el MAP	7,29	3,12-17,04	<0,001	21,28	4,60-98,5	<0,001	4,14	1,15-15,0	0,030	5	1,33-18,8	0,017
Paciente con glicemia <126 mg/dl (Referencia)	-	-	<0,001	-	-	<0,001	-	-	0,091	-	-	0,056
Hosmer-Lemeshow test valor-p		1.000			0,865			0,602			0,748	

MAP, Médico de atención primaria; OR; Odds ratio; 95% IC; Intervalo de confianza 95%

Discusión

Discusión del objetivo 1:

El hallazgo más importante del primer estudio fue que la hiperglicemia durante el período inmediato postoperatorio (BGL3) de ATR afecta a las complicaciones médicas e infecciosas.

La media de BGL1 y BGL2 estuvieron por debajo del nivel diagnóstico de DM según la definición de la AAD en pacientes en ayunas [3]. La media de BGL3 se mantuvo sobre este nivel de diagnóstico de DM tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. Estos hallazgos se correlacionan con los de otros estudios, en los cuales los pacientes no diabéticos presentaron también niveles elevados de glicemia postoperatoria, debido probablemente a una respuesta fisiológica a una agresión que aumenta la producción sérica de cortisol, la resistencia a la insulina y que conlleva a una hiperglicemia [91].

Debido a que incluimos complicaciones médicas, infecciosas y mecánicas relacionadas a la cirugía tras un año de seguimiento, nuestra tasa de complicaciones postoperatorias fue elevada. En otros estudios solo se valoraron complicaciones infecciosas o médicas [56,72,92,93]. El diseño de nuestro estudio explica también porque un gran número de pacientes requirió cirugía de revisión. Otra razón de la alta tasa de complicaciones puede ser la media de IMC, que sugiere un alto riesgo de síndrome metabólico, disbalances glicémicos y complicaciones [94–97].

A diferencia de otros estudios, no encontramos relación entre diagnóstico de DM y complicaciones. Igualmente los pacientes con DM no controlada no presentaron mayor tasa de complicaciones ni aumento en la EH. Estos resultados pueden ser controvertidos, algunos autores han encontrado un aumento significativo de complicaciones quirúrgicas y sistémicas, alto índice de mortalidad y mayor EH en pacientes con DM no controlada [76], mientras otros han encontrado que no hay relación entre los niveles de HBA1C y complicaciones postoperatorias como infección [77].

Solo los pacientes con diagnóstico de DM presentaron mayor EH. Este resultado concuerda con el de otros estudios que encontraron mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas y sistémicas, aumento de la mortalidad y aumento de la EH en pacientes diabéticos mal controlados sometidos a cirugía de reemplazo articular de extremidades inferiores [76]. Probablemente los pacientes con DM de larga evolución presentaban asociadas mayor número de comorbilidades y requirieron mayor tiempo de hospitalización.

A diferencia de otros autores, en nuestro estudio no encontramos asociación significativa entre BGL1, BGL2 y complicaciones postoperatorias [66,77,79,82,83,85,88,98]. Una explicación puede ser que la duración de la intervención quirúrgica es menor en ATR que en intervenciones cardíacas o neurológicas por lo que el estrés inducido en el organismo no es el suficiente para producir una hiperglicemia durante el período intraoperatorio.

El control estricto de glicemias con terapia con insulina ha sido propuesto por algunos autores para reducir la incidencia de complicaciones en otras intervenciones quirúrgicas como neurocirugía, cirugía cardíaca y cirugía pediátrica cardíaca; sin embargo los resultados de estos estudios no son concluyentes, algunos presentan mejores resultados, menores tasas de infección y mortalidad, en cambio otros no encontraban cambios en la mortalidad ni la tasa de infección y presentaban complicaciones como eventos hipoglicémicos y cardiovasculares [88,98,99].

El análisis estadístico demostró que la BGL3 ≥126 mg/dl en pacientes diabéticos o no diabéticos fue la que se relacionaba con complicaciones postoperatorias (médicas e infecciosas). Otros estudios utilizaron un punto de corte de glicemia de 140 mg/dl que asociaron a infección tras una cirugía de reemplazo articular de extremidad inferior [66].

Pocos pacientes en el estudio presentaron hiperglicemia pre- o intraoperatoria, sin embargo casi la mitad de la muestra desarrolló hiperglicemia en el período postoperatorio. Esto se puede explicar con la teoría de hiperglicemia inducida por estrés ya descrita anteriormente [91]. La presencia de pacientes con DM no diagnosticada puede ser otra explicación de la alta tasa de hiperglicemia en el postoperatorio de ATR.

Los pacientes con hiperglicemia postoperatoria desarrollaron más complicaciones médicas, algunas de ellas graves y potencialmente mortales. La mayoría de estudios realizados en cirugía ortopédica en relación a este

tema analizan solo infección postoperatoria. Tres de estos estudios analizaron infecciones que precisaron cirugía de revisión, y uno de ellos incluyó neumonía, infección del tracto urinario (ITU) y sepsis [66,77,85,95]. Nosotros quisimos analizar también complicaciones médicas que pudieran tener un impacto negativo en el pronóstico del paciente.

Como en otros estudios, encontramos una asociación significativa entre hiperglicema postoperatoria e infección [66,85,95]. Sin embargo nosotros incluimos no solamente infección profunda periprotésica que requirió revisión sino también infección superficial de herida, ITU, flebitis y sepsis. Nuestros resultados se pueden atribuir a que la hiperglicemia afecta a todos los componentes del sistema immune innato y perjudica la habilidad del paciente para combatir una infección [91].

Una limitación del estudio es su diseño retrospectivo, que disminuye la cantidad de datos disponibles y algunos pacientes pueden haberse perdido durante el seguimiento. Su mayor fortaleza es el alto volumen de pacientes estudiados, que fue realizado en un centro ortopédico altamente especializado y que todos los pacientes fueron sometidos a un protocolo perioperatorio similar.

La relevancia clínica de este estudio radica en que una detección temprana de hiperglicemia o de DM no conocida en pacientes sometidos a ATR, podría reducir la incidencia de complicaciones médicas e infecciosas.

Discusión del objetivo 2:

El hallazgo más importante de este estudio fue que los pacientes con hiperglicemia postoperatoria, que no fueron valorados por el MAP tras el alta hospitalaria, presentaron más complicaciones médicas sistémicas, infecciosas y mecánicas del implante, en comparación a los que sí fueron valorados por el MAP durante el período postoperatorio de ATR.

Además aquellos que lograron una disminución de la HbA1c a los cuatro meses presentaron menor tasa de complicaciones médicas sistémicas.

La DM ha sido establecida como un factor de riesgo para infecciones en ATC y ATR, además algunos estudios han establecido que estos pacientes presentan mayor riesgo de sufrir complicaciones postoperatorias como infarto agudo de miocardio, presentan peores resultados funcionales, estancias hospitalarias prolongadas y tasas de mortalidad elevadas.

Existe un estudio que no encontró asociación entre diagnóstico de DM en pacientes sometidos a ATR, con riesgo de cirugía de revisión, infección periprotésica o trombosis venosa profunda (TVP) [74]. Este estudio fue realizado basándose en códigos diagnósticos de una base electrónica y con un seguimiento de solo 90 días tras la intervención quirúrgica.

Nuestros resultados muestran una asociación entre los pacientes que presentaron hiperglicemia postoperatoria, independientemente del diagnóstico previo de diabetes, y la presencia de complicaciones postoperatorias; esto se

puede deber a la existencia de pacientes diabéticos no diagnosticados, pacientes diabéticos mal controlados y al estado de estrés postoperatorio que puede conllevar a una hiperglicemia.

En España, casi un 6,9% de la población son diabéticos no conocidos [7]. En Estados Unidos, 27,8% de las personas con DM no están diagnosticadas [10]. En otros estudios de pacientes sometidos a reemplazos articulares de rodilla y cadera no se ha llegado a valorar la incidencia de diabéticos no conocidos, sin embargo comentan que durante este periodo de hospitalización presentan una gran oportunidad de ser diagnósticados [63,71]. En nuestro estudio encontramos que seis pacientes con DM no diagnosticada (2,6%) se sometieron a una cirugía de reemplazo articular de rodilla. Estos pacientes pueden llegar a presentar una enfermedad evolucionada y presentar una más grave y mayor incidencia de complicaciones.

La hiperglicemia inducida por estrés es una respuesta fisiológica reconocida en respuesta a un procedimiento quirúrgico. La hiperglicemia se ha correlacionado con disminución de la actividad del sistema inmune contra las bacterias, tanto en la actividad bactericida de los neutrofilos como la inmunidad mediada por células [37]. Además un estado hiperglicémico impide la síntesis de colágeno y aumenta las complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica [37,100].

Entre pacientes diabéticos y no diabéticos sometidos a reemplazos articulares, se han encontrado valores elevados de glicemia (hiperglicemia) durante el período postoperatorio en porcentajes desde 26% hasta 46,9% [63,101]. En

pacientes no diabéticos sometidos a cirugía ortopédica los porcentajes de hiperglicemia durante el postoperatorio varían desde 23,4% hasta 75% [78,84,95].

En nuestro estudio encontramos que 72 pacientes no diabéticos (31,6%) presentaron hiperglicemia postoperatoria. Este grupo ("hiperglicemia de estrés") presentó mayor tasa de complicaciones en comparación con el grupo de diabéticos y el grupo control. Este hecho se puede sustentar con publicaciones recientes que afirman que es el estado hiperglicémico postoperatorio y no un valor elevado de HbA1c lo que se asocia con un riesgo incrementado de complicaciones [102]. Además la mayoría de pacientes con diagnóstico previo de DM estaban bien controlados y mostraron un valor glicémico postoperatorio <126 mg/dl.

Respecto al interés de determinar el valor de la glicemia independientemente del diagnóstico previo de diabetes del paciente, existe un estudio que concluye que la hiperglicemia preoperatoria ≥126 mg/dl (promedio de 6 semanas antes de la cirugía), es la que se asocia significativamente a infección periprotésica de rodilla [85]. Otro estudio realizado en pacientes sometidos a reemplazos articulares de rodilla y cadera encontró que los pacientes no diabéticos que presentaban hiperglicemia >140 mg/dl durante el período postoperatorio (glicemia de la mañana en ayunas) eran más propensos a desarrollar una infección periprotésica [66]. En el estudio realizado por nuestro equipo anteriormente encontramos que un nivel de hiperglicemia ≥126 mg/dl en el postoperatorio inmediato de ATR se asociaba a mayor incidencia de

complicaciones, médicas e infecciosas [101]. Esta relación ha vuelto a aparecer en este trabajo; en donde encontramos que se asocia a complicaciones médicas sistémicas, complicaciones infecciosas quirúrgicas (complicación superficial de cicatrización de la herida e infección profunda periprotésica) y además a complicaciones mecánicas del implante.

Al haber incluido en nuestro estudio complicaciones médicas, infecciosas, mecánicas o relacionadas a la cirugía, nuestra tasa de complicaciones global fue elevada. En otros estudios solo se recogieron complicaciones médicas o infecciones [56,72,92,93]. Otra razón de la elevada tasa de complicaciones puede ser la media de IMC (30,4) de nuestra cohorte, lo cual sugiere un riesgo alto de síndrome metabólico (SiMe), alteraciones en el metabolismo glicémico y complicaciones [94–96].

En nuestro trabajo, la tasa de infección periprotésica tras un año de seguimiento (2,6%) fue similar a la reportada por otros autores [103,104], sin embargo observamos un alto porcentaje de pacientes (6,4%) con complicaciones superficiales de cicatrización de la herida que fueron tratados, con éxito, con curas de la herida y antibióticos.

Un factor a tener en cuenta es la asociación entre DM y obesidad. Muchos pacientes que se someten a cirugías de reemplazo articular presentan gran prevalencia de estas dos patologías. Un estudio publicado recientemente concluye que estos factores están asociados a infección periprotésica de manera independiente y que si se encuentran en un mismo paciente (DM y

obesidad mórbida) la incidencia de infección aumenta [64]. Nuestro estudio no encontró una asociación entre obesidad y complicaciones y en el análisis multivariado la hiperglicemia fue un factor independiente de riesgo asociado a presentar complicaciones. Sin embargo cabe resaltar que los pacientes con hiperglicemia presentaron también mayor incidencia de HTA, DLP y obesidad (IMC >30 Kg/m^2) (tabla 2), que son criterios de SiMe. Este ha sido relacionado a su vez con un riesgo cinco veces mayor de desarrollo de DM tipo 2 y un riesgo tres veces mayor de presenter enfermedad cardiovascular que la población normal [39].

Mantener un control glicémico en pacientes con o sin DM que serán sometidos a una intervención electiva es importante para reducir complicaciones perioperatorias. Hwang y cols. estudiaron varios marcadores para valorar este control glicémico y encontraron que la HbA1c ≥8 % y la glucosa plasmática en ayunas ≥200 mg/dl, medidos preoperatoriamente, estaban asociadas a infección superficial de la herida quirúrgica [105].

El estudio realizado por Maradit y cols. concluye que no existe relación entre HbA1c >7% e infección periprotésica en reemplazos articulares [63]. Otros autores afirman que en pacientes diabéticos sometidos a ATR, la HbA1c ≥8% preoperatoria es un factor independiente de complicación de herida quirúrgica [106]. Otro estudio encontró que no es el punto de corte de 7% de HbA1c, sino que existe una relación lineal en la que el riesgo de complicaciones aumenta a través de este valor [107]. En nuestro estudio encontramos que es la disminución de los niveles de HbA1c y no solo un valor puntual lo que predice

una menor tasa de complicaciones médicas sistémicas en pacientes sometidos a ATR.

Queda por resolver si los niveles de HbA1c deben ser monitorizados en todos los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo articular tengan o no diagnóstico de DM [63]. Según los resultados del presente estudio, serían los pacientes con diabetes y aquellos con una glicemia elevada superior o igual a 126 mg/dl durante el período postoperatorio a los que se debería solicitar un valor de HbA1c y luego monitorizarla para valorar su evolución.

El control estricto de glicemias con terapia con insulina ha sido propuesto por algunos autores para reducir la incidencia de complicaciones en otras especialidades quirúrgicas como neurocirugía, cirugía cardíaca y cirugía pediátrica cardíaca. Sin embargo los resultados de estos estudios no son concluyentes, algunos presentan mejores resultados, menores tasas de infección y mortalidad, en cambio otros no encontraban cambios en la mortalidad ni la tasa de infección y presentaban complicaciones como eventos hipoglicémicos y cardiovasculares [79,87,88]. Al no haber ningún estudio a nivel de cirugía de reemplazo articular que proponga alguna intervención en este tipo de pacientes de riesgo, nosotros intentamos crear un enlace con el MAP para que estos pacientes fueran valorados de manera precoz y tratados.

El tratamiento del MAP consistió en la mayoría de los casos en medidas higiénico dietéticas, a los diabéticos se les aumentó la dosis de insulina o antidiabéticos orales. Estas intervenciones y el seguimiento del paciente

lograron disminuir la incidencia de complicaciones médicas sistémicas, infecciosas y mecánicas relacionadas a la cirugía, en este grupo de riesgo sometidos a ATR.

La principal limitación del estudio fue que el tratamiento realizado por el MAP no fue estandarizado debido a que dependía del protocolo de cada centro de atención primaria, por lo que se realizaron distintas intervenciones en estos pacientes con hiperglicemia. Su fortaleza es el gran volumen de pacientes que se siguieron y que es el primero que intenta realizar una intervención para disminuir la incidencia de complicaciones en estos pacientes.

La relevancia clínica de este estudio es que es posible detectar a pacientes no diagnosticados de DM y a aquellos que desarrollan hiperglicemias de estrés durante la hospitalización de ATR y que al diseñar un vínculo y protocolo estandarizado con el MAP para su valoración y tratamiento, podemos disminuir la incidencia de complicaciones postoperatorias.

Conclusiones

Conclusiones del primer objetivo: *"Determinar si existe asociación entre hiperglicemia perioperatoria y complicaciones postoperatorias tras un año de seguimiento en pacientes sometidos a ATR"*.

En el primer estudio logramos establecer que es durante el período postoperatorio inmediato de pacientes sometidos a ATR, cuando la hiperglicemia (BGL3 ≥126 mg/dl) se correlaciona con complicaciones postoperatorias médicas e infecciosas.

Conclusiones del segundo objetivo: *"Detectar precozmente a pacientes con alteraciones no conocidas del metabolismo hidrocarbonado durante el período de hospitalización tras una ATR y disminuir la incidencia de complicaciones en este grupo de pacientes de riesgo".*

Detectamos 31,6% de pacientes con hiperglicemia de estrés durante el período postoperatorio de ATR.

Los pacientes que presentan alteración de la glicemia durante el postoperatorio de ATR, que son controlados por el MAP tras la cirugía, presentan menor incidencia de complicaciones médicas sistémicas, complicaciones infecciosas quirúrgicas y mecánicas del implante.

La monitorización de la HbA1c es útil en el seguimiento de pacientes con hiperglicemia durante el postoperatorio de ATR, ya que su disminución se correlaciona con menor incidencia de complicaciones médicas.

De esta manera la hipótesis: *"El mal control de la glicemia durante el período postoperatorio de ATR está relacionada con mayor incidencia de complicaciones. El detectar precozmente a estos pacientes y enviarlos para valoración por el MAP, disminuye la incidencia de estas complicaciones"*, queda confirmada.

Bibliografía

1. Conget I. [Diagnosis, classification and cathogenesis of diabetes mellitus]. Rev Esp Cardiol. 2002 May;55(5):528–35.

2. Standards of medical care in diabetes--2008. Diabetes Care. 2008 Jan;31 Suppl 1:S12-54.

3. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90.

4. (2) Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan;38 Suppl:S8-S16.

5. Adler AI. UKPDS-modelling of cardiovascular risk assessment and lifetime simulation of outcomes. Diabet Med J Br Diabet Assoc. 2008 Aug;25 Suppl 2:41–6.

6. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sanchez E, Corral-San Laureano F, Fernandez-Fernandez I. [Diabetes mellitus in Spain: death rates, prevalence, impact, costs and inequalities]. Gac Sanit SESPAS. 2006 Mar;20 Suppl 1:15-24.

7. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012 Jan;55(1):88-93.

8. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. Diabetes Res Clin Pract. 1999 Jan;43(1):33-40.

9. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. Diabet Med J Br Diabet Assoc. 2010 Aug;27(8):879–81.

10. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2014.

11. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004 May;27(5):1047–53.

12. Nicolucci A, De Berardis G, Sacco M, Tognoni G. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association: response to Buse et al. Diabetes Care. 2007 Jun;30(6):e57; author reply e58.

13. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Feb 7;358(6):580–91.

14. Ryder JR, Gaesser GA, Shaibi GQ. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):287.

15. 9. Microvascular Complications and Foot Care. Diabetes Care. 2016 Jan;39 Suppl 1:S72–80.

16. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care. 2010 Jul;33(7):1578–84.

17. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev. 2011 Oct;27(7):639–53.

18. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. Diabetes Care. 2013 Apr;36(4):1033–46.

19. IDF diabetes atlas. http://www.diabetesatlas.org/

20. Koster I, von Ferber L, Ihle P, Schubert I, Hauner H. The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany--the CoDiM study. Diabetologia. 2006 Jul;49(7):1498–504.

21. Yang W, Zhao W, Xiao J, Li R, Zhang P, Kissimova-Skarbek K, et al. Medical care and payment for diabetes in China: enormous threat and great opportunity. PloS One. 2012;7(9):e39513.

22. Huber CA, Schwenkglenks M, Rapold R, Reich O. Epidemiology and costs of diabetes mellitus in Switzerland: an analysis of health care claims data, 2006 and 2011. BMC Endocr Disord. 2014;14:44.

23. Kissimova-Skarbek K, Pach D, Placzkiewicz E, Szurkowska M, Szybinski Z. [Evaluation of the burden of diabetes in Poland]. Pol Arch Med Wewn. 2001 Sep;106(3):867–73.

24. Chatterjee S, Riewpaiboon A, Piyauthakit P, Riewpaiboon W, Boupaijit K, Panpuwong N, et al. Cost of diabetes and its complications in Thailand: a complete picture of economic burden. Health Soc Care Community. 2011 May;19(3):289–98.

25. Alex ADA 1701 NBS, ria, 1-800-Diabetes V 22311. American Diabetes Association Releases New Research Estimating Annual Cost of Diabetes at $245 billion. American Diabetes Association. http://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2013/annual-costs-of-diabetes-2013.html

26. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, Lopez-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). Av En Diabetol. 2013;29(6):182–9.

27. Sookoian S, Pirola CJ. Metabolic syndrome: from the genetics to the pathophysiology. Curr Hypertens Rep. 2011 Apr;13(2):149–57.

28. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. Endocr Rev. 2008 Dec;29(7).

29. Deedwania PC, Gupta R. Management issues in the metabolic syndrome. J Assoc Physicians India. 2006 Oct;54.

30. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.

31. Monira Hussain S, Wang Y, Cicuttini FM, Simpson JA, Giles GG, Graves S, et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study. Semin Arthritis Rheum. 2014 Feb;43(4):429–36.

32. Gandhi R, Razak F, Tso P, Davey JR, Mahomed NN. Metabolic syndrome and the incidence of symptomatic deep vein thrombosis following total knee arthroplasty. J Rheumatol. 2009 Oct;36(10):2298–301.

33. Mraovic B, Hipszer BR, Epstein RH, Parvizi J, Pequignot EC, Chervoneva I, et al. Metabolic syndrome increases risk for pulmonary embolism after hip and knee arthroplasty. Croat Med J. 2013 Aug;54(4):355–61.

34. Gage MJ, Schwarzkopf R, Abrouk M, Slover JD. Impact of metabolic syndrome on perioperative complication rates after total joint arthroplasty surgery. J Arthroplasty. 2014 Sep;29(9):1842–5.

35. Edelstein AI, Lovecchio F, Delagrammaticas DE, Fitz DW, Hardt KD, Manning DW. The Impact of Metabolic Syndrome on 30-Day Complications Following Total Joint Arthroplasty. J Arthroplasty. 2016 Aug 20 [Epub ahead of print].

36. Belmont PJJ, Goodman GP, Waterman BR, Bader JO, Schoenfeld AJ. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. J Bone Joint Surg Am. 2014 Jan 1;96(1):20–6.

37. Pozzilli P, Leslie RD. Infections and diabetes: mechanisms and prospects for prevention. Diabet Med J Br Diabet Assoc. 1994 Dec;11(10):935–41.

38. Yang Z, Liu H, Xie X, Tan Z, Qin T, Kang P. The influence of diabetes mellitus on the post-operative outcome of elective primary total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Bone Jt J. 2014 Dec;96-B(12):1637–43.

39. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes. 2015 Jan;16(1).

40. Al-Homood IA. Rheumatic conditions in patients with diabetes mellitus. Clin Rheumatol. 2013 May;32(5):527–33.

41. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW, Hazes JMW, Pols HAP. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. Ann Rheum Dis. 2007 Jul;66(7):916–20.

42. Piscitelli P, Neglia C, Vigilanza A, Colao A. Diabetes and bone: biological and environmental factors. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015 Dec;22(6):439–45.

43. Shakoor N, Agrawal A, Block JA. Reduced lower extremity vibratory perception in osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum. 2008 Jan 15;59(1):117–21.

44. Burner TW, Rosenthal AK. Diabetes and rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol. 2009 Jan;21(1):50–4.

45. Serra-Sutton V, Allepuz A, Espallargues M, Labek G, Pons JMV. Arthroplasty registers: a review of international experiences. Int J Technol Assess Health Care. 2009 Jan;25(1).

46. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Widmer M, Maravic M, Gomez-Barrena E, et al. International survey of primary and revision total knee replacement. Int Orthop. 2011 Dec;35(12):1783–9.

47. Memtsoudis SG, Della Valle AG, Besculides MC, Gaber L, Laskin R. Trends in demographics, comorbidity profiles, in-hospital complications and mortality associated with primary knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2009 Jun;24(4):518–27.

48. Singh JA, Vessely MB, Harmsen WS, Schleck CD, Melton LJ 3rd, Kurland RL, et al. A population-based study of trends in the use of total hip and total knee arthroplasty, 1969-2008. Mayo Clin Proc. 2010 Oct;85(10).

49. Culliford DJ, Maskell J, Beard DJ, Murray DW, Price AJ, Arden NK. Temporal trends in hip and knee replacement in the United Kingdom: 1991 to 2006. J Bone Joint Surg Br. 2010 Jan;92(1):130–5.

50. Pulido L, Parvizi J, Macgibeny M, Sharkey PF, Purtill JJ, Rothman RH, et al. In hospital complications after total joint arthroplasty. J Arthroplasty. 2008 Sep;23(6 Suppl 1):139–45.

51. Kirschner S, Lutzner J, Gunther K-P, Eberlein-Gonska M, Krummenauer F. Adverse events in total knee arthroplasty: Results of a physician independent survey in 260 patients. Patient Saf Surg. 2010;4(1):12.

52. Nanjayan SK, Swamy GN, Yellu S, Yallappa S, Abuzakuk T, Straw R. In-hospital complications following primary total hip and knee arthroplasty in octogenarian and nonagenarian patients. J Orthop Traumatol Off J Ital Soc Orthop Traumatol. 2014 Mar;15(1):29–33.

53. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. Clin Microbiol Rev. 2014 Apr;27(2):302–45.

54. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. J Arthroplasty. 2012 Sep;27(8 Suppl):61–5.e1.

55. Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. J Bone Joint Surg Am. 2013 May 1;95(9):775–82.

56. Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE. Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. J Arthroplasty. 2009 Sep;24(6 Suppl):84–8.

57. Dowsey MM, Choong PFM. Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. Clin Orthop. 2009 Jun;467(6):1577–81.

58. Uckay I, Lubbeke A, Emonet S, Tovmirzaeva L, Stern R, Ferry T, et al. Low incidence of haematogenous seeding to total hip and knee prostheses in patients with remote infections. J Infect. 2009 Nov;59(5):337–45.

59. Liabaud B, Patrick DAJ, Geller JA. Higher body mass index leads to longer operative time in total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2013 Apr;28(4):563–5.

60. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1998 Nov;27(5):1247–54.

61. Lozano LM, Tio M, Rios J, Sanchez-Etayo G, Popescu D, Sastre S, et al. Severe and morbid obesity (BMI >/= 35 kg/m(2)) does not increase surgical time and length of hospital stay in total knee arthroplasty surgery. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA. 2015 Jun;23(6):1713–9.

62. Berbari EF, Osmon DR, Lahr B, Eckel-Passow JE, Tsaras G, Hanssen AD, et al. The Mayo prosthetic joint infection risk score: implication for surgical site infection reporting and risk stratification. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012 Aug;33(8):774–81.

63. Maradit Kremers H, Lewallen LW, Mabry TM, Berry DJ, Berbari EF, Osmon DR. Diabetes mellitus, hyperglycemia, hemoglobin HBA1C and the risk of prosthetic joint infections in total hip and knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2015 Mar;30(3):439–43.

64. Jamsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. J Bone Joint Surg Am. 2012 Jul 18;94(14).

65. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. Clin Orthop. 2001 Nov;(392):15–23.

66. Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. J Diabetes Sci Technol. 2011 Mar;5(2):412–8.

67. Seneviratne CJ, Yip JWY, Chang JWW, Zhang CF, Samaranayake LP. Effect of culture media and nutrients on biofilm growth kinetics of laboratory and clinical strains of Enterococcus faecalis. Arch Oral Biol. 2013 Oct;58(10):1327–34.

68. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. Bone Jt J. 2013 Nov;95-B(11):1450–2.

69. Kapadia BH, McElroy MJ, Issa K, Johnson AJ, Bozic KJ, Mont MA. The economic impact of periprosthetic infections following total knee arthroplasty at a specialized tertiary-care center. J Arthroplasty. 2014 May;29(5):929–32.

70. Arthritis as a potential barrier to physical activity among adults with diabetes--United States, 2005 and 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 May 9;57(18):486–9.

71. Martinez-Huedo MA, Villanueva M, de Andres AL, Hernandez-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Gil A, et al. Trends 2001 to 2008 in incidence and immediate postoperative outcomes for major joint replacement among Spanish adults suffering diabetes. Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol. 2013 Jan;23(1):53–9.

72. Bolognesi MP, Marchant MHJ, Viens NA, Cook C, Pietrobon R, Vail TP. The impact of diabetes on perioperative patient outcomes after total hip and total knee arthroplasty in the United States. J Arthroplasty. 2008 Sep;23(6 Suppl 1):92–8.

73. Rizvi AA, Chillag SA, Chillag KJ. Perioperative management of diabetes and hyperglycemia in patients undergoing orthopaedic surgery. J Am Acad Orthop Surg. 2010 Jul;18(7):426–35.

74. Adams AL, Paxton EW, Wang JQ, Johnson ES, Bayliss EA, Ferrara A, et al. Surgical outcomes of total knee replacement according to diabetes status and glycemic control, 2001 to 2009. J Bone Joint Surg Am. 2013 Mar 20;95(6):481–7.

75. Zhao Z, Wang S, Ma W, Kong G, Zhang S, Tang Y, et al. Diabetes mellitus increases the incidence of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. Arch Orthop Trauma Surg. 2014 Jan;134(1).

76. Marchant MHJ, Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2009 Jul;91(7):1621–9.

77. Iorio R, Williams KM, Marcantonio AJ, Specht LM, Tilzey JF, Healy WL. Diabetes mellitus, hemoglobin HBA1C, and the incidence of total joint arthroplasty infection. J Arthroplasty. 2012 May;27(5):726–9.e1.

78. Pili-Floury S, Mitifiot F, Penfornis A, Boichut N, Tripart M-H, Christophe J-L, et al. Glycaemic dysregulation in nondiabetic patients after major lower limb prosthetic surgery. Diabetes Metab. 2009 Feb;35(1):43–8.

79. Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, Erwin PJ, Cavalcante AB, Bay Nielsen H, et al. Effect of perioperative insulin infusion on surgical morbidity and mortality: systematic review and meta-analysis of randomized trials.7. Mayo Clin Proc. 2008 Apr;83(4):418–30.

80. Ata A, Lee J, Bestle SL, Desemone J, Stain SC. Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients. Arch Surg Chic Ill 1960. 2010 Sep;145(9):858–64.

81. McConnell YJ, Johnson PM, Porter GA. Surgical site infections following colorectal surgery in patients with diabetes: association with postoperative hyperglycemia. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. 2009 Mar;13(3):508–15.

82. Olsen MA, Nepple JJ, Riew KD, Lenke LG, Bridwell KH, Mayfield J, et al. Risk factors for surgical site infection following orthopaedic spinal operations. J Bone Joint Surg Am. 2008 Jan;90(1):62–9.

83. Vilar-Compte D, Alvarez de Iturbe I, Martin-Onraet A, Perez-Amador M, Sanchez-Hernandez C, Volkow P. Hyperglycemia as a risk factor for surgical site infections in patients undergoing mastectomy. Am J Infect Control. 2008 Apr;36(3):192–8.

84. Richards JE, Kauffmann RM, Obremskey WT, May AK. Stress-induced hyperglycemia as a risk factor for surgical-site infection in nondiabetic orthopedic trauma patients admitted to the intensive care unit. J Orthop Trauma. 2013 Jan;27(1).

85. Jamsen E, Nevalainen P, Kalliovalkama J, Moilanen T. Preoperative hyperglycemia predicts infected total knee replacement. Eur J Intern Med. 2010 Jun;21(3).

86. Kao LS, Phatak UR. Glycemic control and prevention of surgical site infection. Surg Infect. 2013 Oct;14(5):437–44.

87. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Feb 20;146(4):233–43.

88. Leibowitz G, Raizman E, Brezis M, Glaser B, Raz I, Shapira O. Effects of moderate intensity glycemic control after cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2010 Dec;90(6):1825–32.

89. Parvizi J. New definition for periprosthetic joint infection. Am J Orthop Belle Mead NJ. 2011 Dec;40(12):614–5.

90. Healy WL, Della Valle CJ, Iorio R, Berend KR, Cushner FD, Dalury DF, et al. Complications of total knee arthroplasty: standardized list and definitions of the Knee Society. Clin Orthop. 2013 Jan;471(1):215–20.

91. Turina M, Fry DE, Polk HCJ. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. Crit Care Med. 2005 Jul;33(7):1624–33.

92. Lai K, Bohm ER, Burnell C, Hedden DR. Presence of medical comorbidities in patients with infected primary hip or knee arthroplasties. J Arthroplasty. 2007 Aug;22(5):651–6.

93. Moon HK, Han CD, Yang IH, Cha BS. Factors affecting outcome after total knee arthroplasty in patients with diabetes mellitus. Yonsei Med J. 2008 Feb 29;49(1):129–37.

94. Gandhi R, Razak F, Davey JR, Mahomed NN. Metabolic syndrome and the functional outcomes of hip and knee arthroplasty. J Rheumatol. 2010 Sep;37(9):1917–22.

95. Richards JE, Kauffmann RM, Zuckerman SL, Obremskey WT, May AK. Relationship of hyperglycemia and surgical-site infection in orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg Am. 2012 Jul 3;94(13):1181–6.

96. Zmistowski B, Dizdarevic I, Jacovides CL, Radcliff KE, Mraovic B, Parvizi J. Patients with uncontrolled components of metabolic syndrome have increased risk of complications following total joint arthroplasty. J Arthroplasty. 2013 Jun;28(6):904–7.

97. Kerkhoffs GMMJ, Servien E, Dunn W, Dahm D, Bramer JAM, Haverkamp D. The influence of obesity on the complication rate and outcome of total knee arthroplasty: a meta-analysis and systematic literature review. J Bone Joint Surg Am. 2012 Oct 17;94(20):1839–44.

98. Agus MSD, Steil GM, Wypij D, Costello JM, Laussen PC, Langer M, et al. Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1208–19.

99. Ooi YC, Dagi TF, Maltenfort M, Rincon F, Vibbert M, Jabbour P, et al. Tight glycemic control reduces infection and improves neurological outcome in critically ill neurosurgical and neurological patients. Neurosurgery. 2012 Sep;71(3).

100. Meding JB, Reddleman K, Keating ME, Klay A, Ritter MA, Faris PM, et al. Total knee replacement in patients with diabetes mellitus. Clin Orthop. 2003 Nov;(416):208–16.

101. Reategui D, Sanchez-Etayo G, Nunez E, Tio M, Popescu D, Nunez M, et al. Perioperative hyperglycaemia and incidence of post-operative complications in patients undergoing total knee arthroplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA. 2015 Jul;23(7):2026-31.

102. Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CSJ. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001 Oct;22(10):607–12.

103. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. N Engl J Med. 2004 Oct 14;351(16):1645–54.

104. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. Clin Orthop. 2008 Jul;466(7):1710–5.

105. Hwang JS, Kim SJ, Bamne AB, Na YG, Kim TK. Do glycemic markers predict occurrence of complications after total knee arthroplasty in patients with diabetes? Clin Orthop. 2015 May;473(5):1726–31.

106. Han H-S, Kang S-B. Relations between long-term glycemic control and postoperative wound and infectious complications after total knee arthroplasty in type 2 diabetics. Clin Orthop Surg. 2013 Jun;5(2):118–23.

107. Harris AHS, Bowe TR, Gupta S, Ellerbe LS, Giori NJ. Hemoglobin HBA1C as a marker for surgical risk in diabetic patients undergoing total joint arthroplasty. J Arthroplasty. 2013 Sep;28(8 Suppl):25–9.

Apéndice: artículos publicados

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc
DOI 10.1007/s00167-014-2907-7

KNEE

Perioperative hyperglycaemia and incidence of post-operative complications in patients undergoing total knee arthroplasty

Diego Reátegui · Gerard Sanchez-Etayo · Esther Núñez · Monserrat Tió · Dragos Popescu · Monserrat Núñez · Luis Lozano

Received: 22 August 2013 / Accepted: 5 February 2014
Ó Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract
Purpose The aim of this study was to assess whether hyperglycaemia in the post-operative period of total knee arthroplasty (TKA) affects post-operative complications regardless of diabetes mellitus (DM) diagnosis.
Methods All patients who had undergone primary TKA were included in the study. The following data were recorded: DM diagnosis, and pre- (BGL1), intra- (BGL2) and post-operative blood glucose levels (BGL3). After 1-year follow-up, medical, infectious and mechanical or surgery-related complications were recorded.
Results Of the 833 patients included, 130 (15.6 %) were diabetic. Median BGL1, BGL2 and BGL3 were 106.13, 93.49 and 134.16 mg/dl, respectively. After follow-up, 173 (20.8 %) patients presented complications, including 48 (5.76 %) medical complications and 94 (11.28 %) infections. Surgery-related complications presented in 31 (3.72 %) patients. A statistically significant association was found between BGL3 C 126 mg/dl and complications (OR 1.95, p\ 0.001), medical complications (OR 3.98, p\ 0.001), and infections (OR 1.76, p\ 0.006).
Conclusions Hyperglycaemia during the post-operative period in diabetic and non-diabetic patients undergoing TKA increases post-operative medical and infectious complications. Glycemic control during this period must be performed in order to reduce these complications.
Level of evidence Retrospective case series, Level IV.

Keywords Total knee arthroplasty · Diabetes mellitus · Hyperglycaemia · Complications

D. Reátegui (&)
Trauma and Orthopedics Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain
e-mail: reategui@clinic.ub.es

G. Sanchez-Etayo · M. Tió
Anesthesiologic Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain
e-mail: getayo@clinic.ub.es

M. Tió
e-mail: mtio@clinic.ub.es

E. Núñez
Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain
e-mail: enunyez.bcn.ics@gencat.cat

D. Popescu · L. Lozano
Knee Unit, Trauma and Orthopedics Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain
e-mail: popescu@clinic.ub.es

L. Lozano
e-mail: llozano@clinic.ub.es

M. Núñez
Reumathology Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain
e-mail: mnunez@clinic.ub.es

Introduction

Several studies have investigated risk factors for poor outcome after joint replacement. Lately great deal of attention has been paid to diabetes mellitus (DM) due to the rising prevalence of this pathology in patients undergoing major joint replacements [2, 10, 12, 15, 18, 20]. It has been estimated that more than 8 % of diabetic patients undergo primary or revision total hip or knee arthroplasty in the US [5]. Several studies have shown that DM is associated with a high risk of complications in patients undergoing major joint arthroplasty: post-operative infection, deep vein thrombosis, brain stroke, cerebrovascular disease and medical complications [13, 16–18, 21, 25]. Other post-

Published online: 15 February 2014

operative outcomes such as length of hospital stay (LHS), in-hospital mortality and hospital charges are higher in patients with DM [18].

Many possible explanations for the poorer outcomes in DM patients have been proposed. One of them is glycemic dysregulation. A relation between hyperglycaemia and adverse outcomes in orthopaedic surgery has been described [28]. Most studies have been performed in diabetic patients and report that, regardless of diabetes type, uncontrolled patients have increased rates of surgical and systemic complications, higher mortality and increased LHS [17]. One study found that a large number of non-diabetic patients developed hyperglycaemia during the first 2 days after major limb surgery [26]. Hyperglycaemia in non-diabetic patients has been associated with increased rate of infection and worse outcomes in cardiac surgery [7], general surgery [4], colorectal surgery [19], spinal surgery [23] and mastectomy [30]. In patients undergoing lower limb arthroplasty, one study found that DM and post-operative morning hyperglycaemia were predictors of post-operative infection. Even patients without DM who developed post-operative hyperglycaemia (blood glucose levels [140 mg/dl, 24 h after surgery) had significantly increased risk for infection [22].

To our knowledge, no previous studies have simultaneously correlated pre-operative, intra-operative and post-operative blood glucose levels with post-operative complications after total knee arthroplasty (TKA) in diabetic and non-diabetic patients. The goal of our study was to assess the association between perioperative hyperglycaemia and post-operative complications and LHS after 1-year follow-up in patients who undergo primary TKA. Our hypothesis was that hyperglycaemia in the post-operative period is associated with post-operative complications regardless DM diagnosis. If the hypothesis is correct, a proper action in glucose control during this period must be performed in order to reduce post-operative complications.

Materials and methods

After obtaining the institutional review board's approval, we consulted the records on all patients who had undergone primary TKA from November 2009 to July 2011. We retrospectively reviewed our hospital's computerized database (Hospital Clinic, Barcelona), a third level university hospital with a specialized surgical team that performs only TKA procedures.

All patients who had undergone a primary TKA were included in the study. Exclusion criteria were: revision knee arthroplasties, patients lost before 1-year follow-up and patients with incomplete data.

All patients were operated upon consecutively and by the same specialized surgical team following a standard surgical protocol. Regional anaesthesia (epidural) with peripheral nerve blockade (sciatic and crural nerves) for pain control was used unless contraindicated. All interventions were performed with a tourniquet placed on the upper thigh. A medial parapatellar surgical approach with patellar eversion was used. Various knee prosthesis models were used. All femoral components were cemented; the tibial component might be cemented or not depending on the surgeon's preferences and the patient's characteristics. Patelloplasty without patellar prostheses was generally performed. After cementation and before closing the wound, the tourniquet was released in order to check for any bleeding; two drains were placed and maintained for 48 h after surgery.

All patients received standardized perioperative management for infection prophylaxis. Intravenous antibiotic (cefuroxime 1 g.) was administered before surgery and another dose after surgery. Oral antithrombotic prophylaxis was administered and maintained for 6 weeks after surgery. Regular post-operative protocol physiotherapy was performed. 48 h after the intervention, the patients started walking and were discharged from the hospital 6 days after surgery if no complications were recorded.

The following data were taken from the anaesthesiologist's review performed 2 months before surgery: demographic information (age, sex), body mass index (BMI kg/m^2), the American Society of Anesthesiologists physical status classification system (ASA I, II, III, IV), diagnosis and type of DM. From pre-operative laboratory data, glycated haemoglobin levels (HbA1c %) (as an indicator of glycemic control status in patients with diagnosis of DM) and pre-operative blood glucose level (BGL1 mg/dl) (2 months before surgery) were recorded. The intra-operative blood glucose level (BGL2 mg/dl) (BM test during surgery) was recorded from the anaesthesiologist's control sheet during surgery. The post-operative blood glucose level (BGL3 mg/dl) (next morning after surgery) was taken from laboratory data during patient hospitalization. All blood glucose levels were obtained while patients were fasting. Patients with DM were treated with a glucose solution 5 % before surgery and a mobile insulin control depending on blood glucose test every 6 h. Patients without DM were treated with sodium chloride solution 0.9 %. LHS (days) was collected from the discharge report.

After 1-year follow-up, we recorded all complications that occurred. We categorized these post-operative complications as medical, infectious and mechanical or surgery-related with the need for revision surgery. No test–retest reliability measurement was considered to be necessary.

The study was approved by the Hospital's Ethics Committee (Hospital Clinic, University of Barcelona; ID: 2012/8037).

Statistical analysis

A descriptive analysis was performed using univariate frequency tables for categorical variables or mean values and standard deviation (SD) for continuous variables. We used independent t tests for continuous variables and v^2 tests for categorical variables for comparisons between groups. Blood glucose values were analysed as continuous and categorical variables. For this study, hyperglycaemia was defined as BG level C126 mg/dl in any perioperative period. Uncontrolled DM was defined as HbA1c level C6.5 %. We decided to use these parameters according to the definition of DM by the American Diabetes Association (ADA) [3]. The confidence interval was established at 95 % and statistical significance at p = 0.05.

Results

Nineteen hundred and twenty-two patients underwent TKA from November 2009 to July 2011. Of these patients, 833 met the inclusion criteria. Median age was 71.3 years, the majority were female 624 (74.9 %) versus male 209 (25.1 %). One hundred and thirty (15.6 %) were diabetic. Most patients (667, 80 %) had a pre-operative ASA score of I or II. Mean BMI was 31.1 kg/m^2. (SD 4.8). Mean BGL1 was 106.1 mg/dl (SD 29), mean BGL2 was 93.5 mg/dl (SD 24.4), and mean BGL3 was 134.2 mg/dl (SD 45.95). Mean LHS was 6.7 days (SD 2.5) (Table 1).

After 1-year follow-up, 173 (20.8 %) patients presented some kind of complication. Of these, 48 (27.7 % of complicated patients; 5.8 % overall) had a medical complication: acute myocardial infarction, deep venous thrombosis, pulmonary thromboembolism, cardiac arrhythmias, hepatic encephalopathy or stroke. Infection was present in 94 (54.3 % of complicated patients; 11.3 % overall): urinary tract infection, wound infection (superficial), prosthetic infection (deep), phlebitis or sepsis. Other complications were recorded in 31 (18 % of complicated patients; 3.7 % overall): aseptic loosening of the implants, knee stiffness, femoropatellar pain, instability, periprosthetic, fracture, neuroma and extensor mechanism rupture. New surgery was performed in 78 (45.1 % of complicated patients; 9.4 % overall) due to one of the previously mentioned complications.

Regarding glycemic control, 110 patients (13.2 %) had a BGL1 C 126 mg/dl. BGL2 C 126 mg/dl was found in 67 (8 %) and BGL3 C 126 mg/dl in 391 (46.9 %) patients.

No statistically significant association was found between pre-operative and intra-operative hyperglycaemia and post-operative complications. We also did not find association between diagnosis of DM and complications. Uncontrolled DM was not associated with any complications or LHS.

On the other hand, we found a statistically significant association between BGL3 C 126 mg/dl and complications (OR 1.95, p\ 0.001) (Fig. 1); medical complication

Table 1 Demographic and perioperative patient data

N	833
Age: mean (SD)	71.3 years (8.6)
Gender: n (%)	
Male	209 (25.1)
Female	624 (74.9)
DM: n (%)	130 (15.6)
ASA: n (%)	
I	71 (8.5)
II	596 (71.5)
III	161 (19.3)
IV	5 (0.6)
BMI: mean (SD)	31.1 kg/m^2 (4.8)
BGL1: mean (SD)	106.1 mg/dl (29)
BGL2: mean (SD)	93.5 mg/dl (24.4)
BGL3: mean (SD)	134.2 mg/dl (45.9)
LHS: mean (SD)	6.7 days (2.5)

DM diabetes mellitus, ASA American Society of Anesthesiologists physical status classification system, BMI body mass index, BGL1 pre-operative blood glucose level, BGL2 intraoperative blood glucose level, BGL3 post-operative blood glucose level, LHS length of hospital stay, SD standard deviation

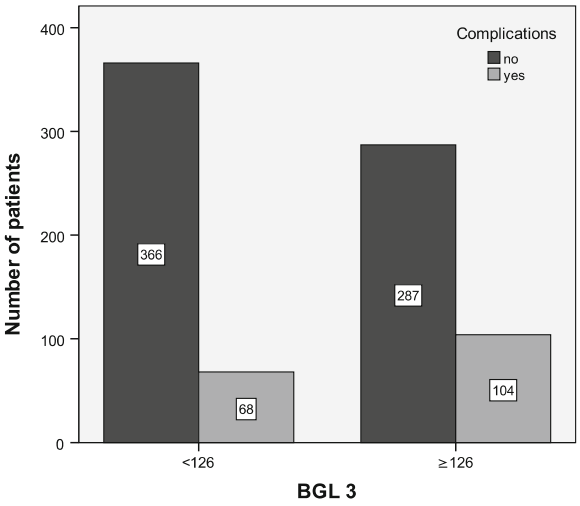


Fig. 1 Post-operative blood glucose level and complications

(OR 3.98, p\ 0.001) (Fig. 2); and infection (OR 1.76, p\ 0.006) (Fig. 3).

Patients' demographic data such as BMI, age and gender were not significantly and independently associated with post-operative complications.

Patients with DM had a higher LHS (7.1 days, SD 2.9) than non-diabetic patients (6.6 days SD 2.4) (p = 0.026).

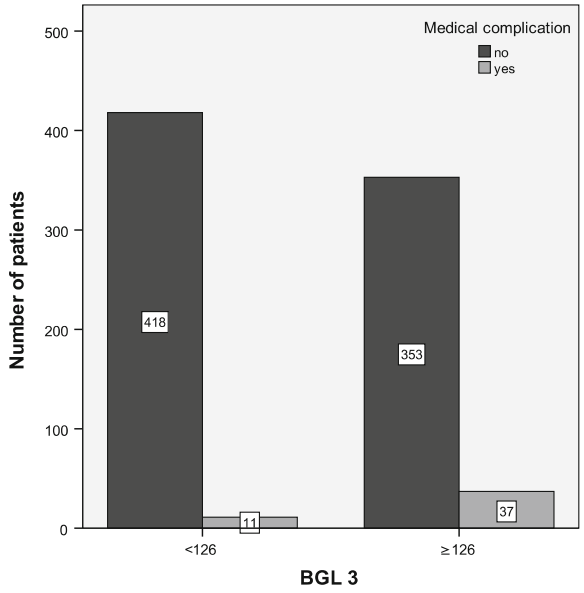


Fig. 2 Post-operative blood glucose level and medical complications

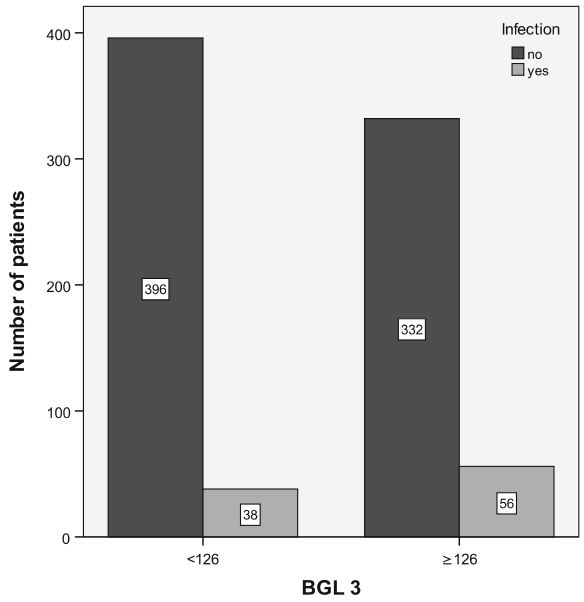


Fig. 3 Post-operative blood glucose level and infection

Discussion

The most important finding of this study was that hyperglycaemia in the immediate post-operative period (BGL3) affects post-operative medical and infectious complications.

Median BGL1 and BGL2 were both below the diagnostic levels of diabetes according to the ADA definition in fasting patients [3]. Median BGL3 was well above the diagnostic levels of diabetes in both diabetic and non-diabetic patients. These findings corroborate those of other studies in which non-diabetic patients also had very high post-operative blood glucose levels, probably due to a physiological response to injury which increased serum cortisol production and insulin resistance and led to subsequent hyperglycaemia [29].

As we included medical complications, infections and mechanical or surgery-related post-operative complications after 1-year follow-up, our post-operative complication rate was high. In other studies, only infection or medical complications have been recorded [5, 13, 16, 21]. Our design also explains why a large number of the complicated patients required revision surgery. Another reason might be the median BMI, which suggests a higher risk of metabolic syndrome, glycemic dysregulations and complications [8, 27, 31].

In contrast to other studies, we found no relation between diagnosis of DM and complications. Also patients with uncontrolled DM did not have more complication or increased LHS. These findings are controversial; some authors have found significantly high odds of surgical and systemic complications, higher mortality rate and increased LHS in patients with uncontrolled DM [17], while others have shown no relation between HbA1c levels and post-operative complications such as infection [11].

Only patients with DM had prolonged LHS. This result is in agreement with those of other studies that show significantly high odds of surgical and systemic complications, higher mortality and increased LHS after low extremity total joint replacement in patients with uncontrolled DM [17]. Probably, patients with long-term DM had more associated medical comorbidities and required longer hospitalization time.

Unlike other authors, we found no association between BGL1 or BGL2 and post-operative complications [1, 6, 7, 9, 14, 22, 23, 30]. One reason might be that the duration of surgery is shorter in knee arthroplasty than in cardiac or neurological interventions, and so the stress created in the organism is insufficient to induce hyperglycaemia. Tight glycemic control with insulin therapy has been proposed in order to reduce complication rates in neurosurgery, cardiac and paediatric cardiac surgery though the results obtained varied: some authors report better clinical outcomes and

lower infection rates while others noted no change in infection rate, mortality or LHS compared with standard care [1, 14, 24].

The statistical analysis showed that a BGL3 C 126 mg/dl best predicted post-operative complications (medical and infectious) in this group of patients regardless of diabetic diagnosis. Other studies have taken a BGL3 cut-off point of 140 mg/dl to predict prosthetic infection after lower limb arthroplasty [22].

Few patients had pre-operative or intra-operative hyperglycaemia but almost half of the sample developed hyperglycaemia in the post-operative period. This finding corroborates the theory of stress-induced hyperglycaemia already described [29]. Another reason for this might be that some of these patients had an unknown diagnosis of DM. Patients with post-operative hyperglycaemia developed more complications regardless of DM diagnosis; they developed more medical complications, some of them severe and life threatening. Most of the studies conducted in orthopaedics surgery analyse only post-operative infection. Three of these studies analyse infection requiring surgical intervention as an end-point, and one of them also includes pneumonia, urinary tract infection and sepsis [6, 9, 22, 27]; we wanted to analyse also medical complications that could have negative impact on patients' outcome.

Like other studies, a strong association between post-operative hyperglycaemia and infections was found [6, 22, 27]. However, we included not only deep infection requiring surgical intervention, but also wound infection, urinary tract infection, phlebitis and sepsis. These outcomes can be attributed to de fact that hyperglycaemia affects all major components of innate immunity and impairs the host's ability to combat infection [29].

A limitation of the study is its retrospective design, which restricts the amount of data available and means that some patients may have been lost to follow-up. Its main strength is the high volume of patients because it was conducted at a highly specialized orthopaedic centre, and all patients were applied a similar pre-operative, intra-operative and post-operative protocol.

Clinical relevance of this study is that detection of post-operative hyperglycaemia or unknown diabetes in these patients and early treatment could reduce the incidence of medical and infectious complications after TKA surgery.

Conclusion

During the immediate post-operative period of patients that undergo TKA, proper glucose level control must conducted in order to reduce medical and infectious post-operative complications. This glycemic control must be performed in both diabetic and non-diabetic patients.

Patients with post-operative hyperglycaemia should also be followed by primary care physicians in order to control glucose levels or establish a correct diagnosis of DM.

References

1. Agus MSD, Steil GM, Wypij D et al (2012) Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. N Engl J Med 367:1208–1219
2. Allepuz A, Serra-Sutton V, Espallargues M, Salvador X, Pons JM (2008) Hip and knee arthroplasties in Catalonia [Spain] from 1994 to 2005. Gac Sanit 22(6):534–540
3. American Diabetes Association (2013) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diab Care 36(1):s67–s74
4. Ata A, Lee J, Bestle SL, Desemone J, Stain SC (2010) Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients. Arch Surg 145(9):858–864
5. Bolognesi MP, Marchant MH Jr, Viens NA, Cook C, Pietrobon R, Vail TP (2008) The impact of diabetes on perioperative patient outcomes after total hip and total knee arthroplasty in the United States. J Arthroplasty 23(6 Suppl 1):92–98
6. Jamsem E, Nevalainen P, Kalliavolkama J, Moilanen T (2010) Preoperative hyperglycemia predicts infected total knee replacement. Eur J Int Med 21(3):196–201
7. Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, Erwin PJ, Cavalcante AB, Bay Nielsen H, Capes SE, Thorlund K, Montori VM, Devereaux PJ (2008) Effect of perioperative insulin infusion on surgical morbidity and mortality: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Mayo Clin Proc 83(4):418–430
8. Gandhi R, Razak F, Davey JR, Mahomed NN (2010) Metabolic syndrome and the functional outcomes of hip and knee arthroplasty. J Rheumatol 37(9):1917–1922
9. Iorio R, Williams KM, Marcantonio AJ, Specht LM, Tilzey JF, Healy WL (2012) Diabetes mellitus, hemoglobin A1C, and the incidence of total joint arthroplasty infection. J Arthroplasty 27(5):726–729
10. Jain NB, Higgins LD, Ozumba D, Guller U, Cronin M, Pietrobon R, Katz JN (2005) Trends in epidemiology of knee arthroplasty in the United States, 1990–2000. Arthritis Rheum 52(12):3928–3933
11. Kerkhoffs GMMJ, Servien E, Dunn W, Dahm D, Bramer JAM, Haverkamp D (2012) The influence of obesity on the complication rate and outcome of total knee arthroplasty: a meta-analysis and systematic literature review. J Bone Joint Surg Am 5:1839–1844. doi:10.2106/JBJS.K.00820
12. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M (2007) Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. J Bone Joint Surg Am 89(4):780–785
13. Lai K, Bohm ER, Burnell C, Hedden DR (2007) Presence of medical comorbidities in patients with infected primary hip or knee arthroplasties. J Arthroplasty 22:651–656
14. Leibowitz G, Raizman E, Brezis M, Glaser B, Raz I, Shapira O (2010) Effects of moderate intensity glycemic control after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 90:1825–1832
15. Liu SS, Della Valle AG, Besculides MC, Gaber LK, Memtsoudis SG (2009) Trends in mortality, complications, and demographics for primary hip arthroplasty in the United States. Int Orthop 33(3):643–651
16. Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE (2009) Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. J Arthroplasty 24:84–88

17. Marchant MH Jr, Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP (2009) The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 91:1621–1629
18. Martinez-Huedo MA, Villanueva M, de Andres AL, Hernandez-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Gil A, Martinez D, Jiménez-Garcia R (2013) Trends 2001 to 2008 in incidence and immediate postoperative outcomes for major joint replacement among Spanish adults suffering diabetes. Eur J Orthop Surg Traumatol 23(1):53–59
19. McConnell YJ, Johnson PM, Porter GA (2009) Surgical site infections following colorectal surgery in patients with diabetes: association with postoperative hyperglycemia. J Gastrointest Surg 13(3):508–515
20. Memtsoudis SG, Della Valle AG, Besculides MC, Gaber L, Laskin R (2009) Trends in demographics, comorbidity profiles, in-hospital complications and mortality associated with primary knee arthroplasty. J Arthroplasty 24(4):518–527
21. Moon HK, Han CD, Yang IH, Cha BS (2008) Factors affecting outcome after total knee arthroplasty in patients with diabetes mellitus. Yonsei Med J 49(1):129–137
22. Mraovic B, Donghun S, Jacovides C, Parvizi J (2011) Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. J Diab Sci Technol 5:413–418
23. Olsen MA, Nepple JJ, Riew KD, Lenke LG, Bridwell KH, Mayfield J, Fraser VJ (2008) Risk factors for surgical site infection following orthopaedic spinal operations. J Bone Joint Surg Am 90(1):62–69
24. Ooi YC, Dagi TF, Maltenfort M, Rincon F, Vibbert M, Jabbour P, Gonzalez LF, Rosenwasser R, Jallo J (2012) Tight glycemic control reduces infection and improves neurological outcome in critically ill neurosurgical and neurological patients. Neurosurgery 71(3):692–702
25. Pedersen AB, Mehnert F, Johnsen SP, Sorensen HT (2010) Risk of revision of a total hip replacement in patients with diabetes mellitus: a population-based follow up study. J Bone Joint Surg Br 92:929–934
26. Pili-Floury S, Mitifiot F, Penfornis A, Boichut N, Tripart MH, Christophe JL, Garbuio P, Samain E (2009) Glycaemic dysregulation in nondiabetic patients after major lower limb prosthetic surgery. Diab Metab 35(1):43–48
27. Richards JE, Kauffmann RM, Zuckerman SL, Obremskey WT, May AK (2012) Relationship of hyperglycemia and surgical site infection in orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg Am 94:1181–1186
28. Rizvi AA, Chillang SA, Chillang KJ (2010) Perioperative management of diabetes and hyperglycemia in patients undergoing orthopaedic surgery. J Am Acad Ortho Surg 18(7):426–435
29. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr (2005) Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. Crit Care Med 33(7):1624–1633
30. Vilar-Compte D, Alvarez de Iturbe I, Martín-Onraet A, Pérez-Amador M, Sánchez-Hernández C, Volkow P (2008) Hyperglycemia as a risk factor for surgical site infections in patients undergoing mastectomy. Am J Infect Control 36(3):192–198
31. Zmistowski B, Dizdarevic I, Jacovides CL, Radcliff KE, Mraovic B, Parvizi J (2013) Patients with uncontrolled components of metabolic syndrome have increased risk of complications following total joint arthroplasty. J Arthroplasty 28(6):904–907

The Knee xxx (2016) xxx–xxx

Contents lists available at ScienceDirect

The Knee

Postoperative hyperglycaemia control reduces postoperative complications in patients subject to total knee arthroplasty

Diego Reátegui [a,*], Eduard Tornero [a], Dragos Popescu [b], Sergi Sastre [b], Miquel Camafort [c], Gracia Gines [d], Andrés Combalía [a], Luis Lozano [b]

[a] Trauma and Orthopaedics Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain
[b] Knee Unit, Trauma and Orthopaedics Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain
[c] Internal Medicine Department, Dermatology and Medicine Institute, Hospital Clinic, Barcelona, Spain
[d] Nursery Knee Unit, Trauma and Orthopaedics Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 21 January 2016
Received in revised form 25 July 2016
Accepted 5 September 2016
Available online xxxx

Keywords:
Diabetes
Hyperglycaemia
Total knee arthroplasty
Glycated haemoglobin
Complications
Primary care physician

ABSTRACT

Background: The aim of our study was the early detection and treatment of patients with unknown alterations of the hydrocarbon metabolism subject to total knee arthroplasty in order to reduce the incidence of postoperative complications.
Methods: Patients were classified as non-diabetic patients (group 1), diabetic patients (group 2) and patients with stress hyperglycaemia (group 3). The last two groups were recommended assessment by a primary care physician (PCP). After one year follow-up the groups were compared with respect to incidence of postoperative complications. The groups were also compared regarding the decrease or increase of HbA1c levels with the incidence of complications.
Results: Of the 228 patients, 116 (50%) were included in group 1, 40 (17.5%) in group 2 and 72 (31.6%) in group 3. Patients that consulted their PCP presented lower medical complication rates than those who did not (9.2% vs. 26.4%, $P = 0.020$). Not being attended by a PCP was an independent predictive factor of medical complication (odds ratio (OR): 21.3; 95% confidence interval (95% CI): 4.6–98.5), surgical site infection (OR: 4.1; 95% CI: 1.1–15.0) and mechanical complication (OR: 5.0; 95% CI: 1.3–18.8). A decrease of HbA1c value was related to less medical systemic complications (7.3% vs. 24.2%, $P = 0.035$).
Conclusions: Patients with hyperglycaemia during the postoperative total knee arthroplasty period, who are controlled by the PCP present lower incidence of complications. Decrease of HbA1c value during postoperative total knee arthroplasty period leads to a lower rate of medical complications.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The number of diabetic patients subject to a joint replacement is increasing. In the United States, up to eight percent of patients undergoing primary or revision joint replacement surgery are diabetic [1]. The diagnosis of diabetes mellitus (DM) has been associated with postoperative infection, stroke, deep venous thrombosis and other medical complications in patients subject to joint replacement [1–4]. Moreover, recent studies relate poor glycaemic control, both defined as hyperglycaemia and glycated

* Corresponding author.
E-mail address: diego_reategui@hotmail.com (D. Reátegui).

http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2016.09.011
0968-0160/© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

Please cite this article as: Reátegui D, et al, Postoperative hyperglycaemia control reduces postoperative complications in patients subject to total knee arthroplasty, Knee (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2016.09.011

haemoglobin (HbA1c) in DM patients, with an increase in the incidence of postoperative complications and in mortality after joint replacement [2–6]. In addition, the possible effect on complications of undiagnosed DM is still unknown. An undiagnosed DM is not an infrequent situation, 27.8% of people with DM in the United States, are undiagnosed [7]. However, surgical aggression alone can cause stress hyperglycaemia, which is sometimes the cause of complications in diabetic and non-diabetic patients [8–16]. However, the role that stress hyperglycaemia may play in joint replacement surgery is still unclear [15,17,18].

Adequate control of glycaemic levels has been associated with a lower incidence of postoperative complications [2]. A correlation has been found between postoperative hyperglycaemia (glucose ≥ 126 mg/dl) in total knee arthroplasty (TKA) patients and medical and infectious complications [19]. However, no difference is established between stress hyperglycaemia induced by the intervention and chronic hyperglycaemia due to poor glycaemic control of diagnosed or undiagnosed diabetic patients.

Several authors have proposed strict control of glycaemias through insulin treatment to reduce the incidence of complications in other surgical specialities [8,18,20]. However, no specific action is known or has been suggested that attempts to reduce this rate of complications in hyperglycaemic patients subject to joint-replacement surgeries.

Despite current knowledge and existing action protocols, there is no precise threshold for glycaemia control or for hyperglycaemia markers such as HbA1c [21] which allows the identification of those patients subjected to TKA with a high risk of developing infectious or medical complications. Some studies suggest that uncontrolled DM determined by the HbA1c level, and related comorbidities, are associated with increased odds of surgical and systemic complications [20]. Other studies correlate a level of HbA1c ≥8% with superficial site infections [3,22]. Conversely, other studies have found no association between HbA1c values with prosthetic joint infection, revision arthroplasty or deep venous thrombosis [15,17].

The aim of our study was the early detection of patients with unknown alterations of the hydrocarbon metabolism during the period of hospitalization following TKA in order to enable early management of hyperglycaemia through the primary care physician (PCP). The ultimate aim is to reduce the incidence of postoperative medical and infectious complications.

Our hypothesis is that a substantial number of patients have alterations of the hydrocarbon metabolism and experience hyperglycaemia during the postoperative period of TKA. In these patients, incidence of complications could be reduced if the hyperglycaemia was diagnosed and treated early.

2. Materials & methods

An observational prospective study was carried out. All patients subject to TKA at the Hospital Clinic of Barcelona between January 2014 and July 2014 were monitored. Patients who had undergone revision arthroplasty and those declining to participate in the study were excluded.

Sociodemographic data (age, sex, body mass index (BMI) and comorbidities) and analytical data (glycaemia and HbA1c determinations in the case of known diabetic patients) were gleaned from the pre-anaesthetic visit sheet filled out three weeks before surgery.

All patients were operated on consecutively and by the same surgery team expert in knee prosthetic surgery following the standard protocol of the Knee Unit of the hospital. Regional (epidural) anaesthesia was used for all patients. Ischaemia cuffs were used on the patient's thigh. A medial approach was followed through an internal parapatellar incision and patellar eversion. Different prosthetic models were used with a cemented prosthesis femoral component and an optionally cemented tibial component depending on patient characteristics. In most cases patelloplasty was carried out without implantation of a patellar prosthesis. Ropivacaine and epinephrine were infiltrated at the posterior joint capsule and lateral ligamentous components of the knee as part of the 'fast track' protocol for knee prosthetic surgery. Before closing the wound, the ischaemia cuff was released and haemostasis evaluated. No drains were placed. All patients received prophylactic antibiotic treatment perioperatively with ceftriaxone two grams and teicoplanin 800 mg during anaesthetic induction. No intravenous fluids containing dextrose or other glucose derivates were used during or after surgery.

Oral antithrombotic prophylaxis was applied and maintained during the six weeks following surgery. Patients walked within 12 h of surgery and were discharged after 48 h if no complications were observed.

In addition to the analytical determinations made during admission, fasting glycaemia data were collected after the surgery (next morning after surgery). A single glucose measurement with a blood glucose test meter (GLUCOCARD™ G+ meter) was made. In patients with glycaemia ≥126 mg/dl after surgery, levels of HbA1c were determined to distinguish previously undiagnosed diabetic patients (HbA1c ≥ 6.5%) from patients with stress hyperglycaemia (HbA1 < 6.5%) [1]. HbA1c was also determinate in DM patients.

Thus patients were classified into three groups: (1) non-diabetic patients with glycaemia <126 mg/dl in the postoperative analysis (control group); (2) known diabetic patients and patients without previous diagnosis of diabetes with glycaemia ≥126 mg/dl and HbA1c ≥6.5%; and (3) patients with stress hyperglycaemia (non-diabetics with glycaemia ≥ 126 mg/dl and HbA1c < 6.5%).

No samples were drawn additional to those standardized for patients undergoing TKA. Patients with elevated postoperative glycaemia (≥126 mg/dl) were considered as candidates for reassessment and treatment by a PCP. For these patients, a note was added to the hospital discharge report indicating the diagnosis of previously unknown DM or stress hyperglycaemia and requesting assessment and/or treatment through the PCP. All patients in the study were followed up at the hospital's outpatient clinic according to the Unit's protocol, with visits 15 days, three months, six months and one year after surgery. Patients with a glycaemic value higher than 126 mg/dl were given an appointment for four months after the surgery to confirm whether a treatment through the PCP was started or not, and a new determination of HbA1c was carried out. Subsequently, telephone interviews

Please cite this article as: Reátegui D, et al, Postoperative hyperglycaemia control reduces postoperative complications in patients subject to total knee arthroplasty, Knee (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2016.09.011

were made, establishing whether patients were being followed up by PCP or had suffered any complications. Complications of all study patients were gleaned after one year by following up clinical records and the clinical history shared between the hospital and the primary care unit.

Finally, the three groups of patients were compared with respect to incidence of postoperative complications. Complications were categorized as: (1) systemic medical complications (acute myocardial infarction, pulmonary thromboembolism, deep venous thrombosis, stroke, renal colic, acute renal failure, retinal detachment, hyponatremia, exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, cardiac arrhythmia, toxicodermia, higher tract digestive haemorrhage, pneumonia, urinary infection and pericarditis); (2) surgical site infection (categorized as "wound healing complications" or "prosthetic joint infections" according to the recent criteria of the Musculoskeletal Infection Society and The Knee Society Complications Workgroup) [23,24]; and (3) mechanical complications of the implant or related to surgery that needed revision (periprosthetic fracture, nervous lesion, ligamentous lesion, femoropatellar pain, aseptic loosening and patellar luxation). Complication groups 1 and 2 are directly associated with hyperglycaemia and complication group 3 can be associated with retinopathy, vasculopathy, neuropathy or osteopaenia which can cause instability, falls or pain, and finally a new surgical intervention in these patients. The groups were also compared with respect to the decrease or increase of HbA1c levels and the incidence of complications.

This study was assessed and approved by the hospital's ethical committee (Hospital Clinic, University of Barcelona, ID: 2014/0033). All patients included in the study gave their written informed consent.

3. Statistical analysis

Categorical variables were described by absolute frequencies and percentages and were compared by the Chi-squared test, or Fisher's exact test when necessary. Continuous variables were expressed as means and standard deviation (SD) or medians and interquartile range (IQR) and were compared by the Student's *t*-test or the Mann–Whitney *U*-test according to the Kolmogorov–Smirnov test of normality. Continuous variables were categorized as age ≤70 or >70 years, BMI >30 or >35 kg/m^2, glycaemia ≥126 or <126 mg/dl and HbA1c ≥6.5% or <6.5%. A forward logistic regression model was performed to identify variables independently associated with any complication, medical systemic complication, surgical site infection and mechanical complication.

Table 1
Baseline characteristics of patients (n = 228) according to outcomes.

	No complication (N = 172)	Any complication (N = 56)	*P*-value	Medical systemic complication (N = 28)	*P*-value	Surgical site infection (N = 21)	*P*-value	Mechanical complication (N = 16)	*P*-value
Median (IQR) age (years)	71 (65–76)	72 (65–75)	0.542	72 (68–79)	0.166	72 (64–74)	0.578	72 (64–74)	0.788
Age > 70 years, n (%)	93 (54.1)	38 (67.9)	0.070	21 (75.0)	**0.045**	12 (57.1)	0.976	10 (62.5)	0.672
Sex, n (%)									
Male	49 (28.5)	21 (37.5)	0.204	13 (46.4)	0.054	7 (33.3)	0.784	5 (31.2)	1.000
Female	123 (71.5)	35 (62.5)		15 (53.6)		14 (66.7)		11 (68.8)	
Comorbidities, n (%)									
Hypertension	95 (55.2)	39 (69.6)	0.057	22 (78.6)	**0.023**	12 (57.1)	0.874	11 (68.8)	0.400
Diabetes mellitus	24 (14.0)	10 (17.9)	0.476	5 (17.9)	0.640	2 (9.5)	0.467	3 (18.8)	0.714
Chronic renal failure	5 (2.9)	1 (1.8)	1.000	1 (3.6)	0.740	0 (0)	1.000	0 (0)	1.000
Dyslipidaemia	27 (15.7)	10 (17.9)	0.703	8 (28.6)	0.095	2 (9.5)	0.541	1 (6.2)	0.480
Ischaemic heart disease	6 (3.5)	5 (8.9)	0.144	5 (17.9)	**0.005**	1 (4.8)	1.000	1 (6.2)	1.000
Liver disease	1 (0.6)	3 (5.4)	**0.047**	2 (7.1)	0.075	0 (0)	1.000	1 (6.2)	0.254
COPD	17 (9.9)	14 (25.0)	**0.004**	7 (25.0)	0.076	5 (23.8)	0.177	1 (6.2)	0.704
Rheumatoid arthritis	2 (1.2)	3 (5.4)	0.063	0 (0)	1.000	2 (9.5)	0.068	2 (12.5)	**0.041**
Hypothyroidism	13 (7.6)	6 (10.7)	0.420	1 (3.6)	0.481	3 (14.3)	0.395	2 (12.5)	0.532
Malignancy	2 (1.2)	2 (3.6)	0.253	1 (3.6)	0.410	1 (4.8)	0.322	0 (0)	1.000
Depression	23 (13.4)	10 (17.9)	0.391	4 (14.3)	0.976	5 (23.8)	0.202	4 (25.0)	0.260
Mean (SD) BMI (kg/m^2)	30.1 (4.7)	31.3 (5.3)	0.100	31.2 (5.1)	0.320	32.3 (6.1)	0.053	29.9 (3.7)	0.725
BMI < 30, n (%)	86 (50.0)	22 (39.3)	0.300	10 (35.7)	0.271	8 (38.1)	0.533	8 (50.0)	0.915
BMI 30 to 35, n (%)	58 (33.7)	25 (44.6)		14 (50.0)		8 (38.1)		6 (37.5)	
BMI > 35, n (%)	28 (16.3)	9 (16.1)		4 (14.3)		5 (23.8)		2 (12.5)	
Mean (SD) duration of surgery (min)	163.5 (9.7)	163.6 (8.1)	0.948	165.5 (2.6)	0.249	162.3 (11.6)	0.543	161.4 (7.9)	0.364
Median (IQR) 2nd day glycaemia (g/dl)	118 (102–139)	141 (126–158)	<**0.001**	144 (134–158)	<**0.001**	140 (120–148)	**0.026**	140 (120–148)	**0.010**
Glycaemia < 126 mg/dl, n (%)	109 (63.4)	12 (21.4)	<**0.001**	3 (10.7)	<**0.001**	5 (23.8)	**0.005**	4 (25.0)	**0.020**
Glycaemia ≥ 126 mg/dl, n (%)	63 (36.6)	44 (78.6)		25 (89.3)		16 (76.2)		12 (75.0)	
Type of prosthesis, n (%)									
Total knee arthroplasty	140 (81.4)	52 (92.9)	**0.041**	27 (96.4)	0.092	19 (90.5)	0.542	15 (93.8)	0.478
Partial knee arthroplasty	32 (18.6)	4 (7.1)		1 (3.6)		2 (9.5)		1 (6.2)	

BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IQR, interquartile range; SD, standard deviation. Bold values indicate significance at p < 0.05.

Please cite this article as: Reátegui D, et al, Postoperative hyperglycaemia control reduces postoperative complications in patients subject to total knee arthroplasty, Knee (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2016.09.011

Goodness of fit was explored based on the Hosmer–Lemeshow test. Statistical significance was defined as a two-tailed $P < 0.05$. The analysis was performed using SPSS, version 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

4. Results

During the study period (Jan–July 2014), 228 consecutive patients undergoing primary knee arthroplasty were included in the analyses. Median (IQR) age of the cohort was 71.0 (65–76 min–max) years and 158 (57.5%) were female. A total of 192 (84.2%) patients were submitted to TKA and 36 (15.8%) to partial knee arthroplasty. Mean (SD) duration of surgery (defined as the time that the patient remained inside the operating theatre) was 163.5 (9.3) min. The mean (SD) BMI of the cohort was 30.4 (4.9) kg/m^2 and the median (IQR) glycaemia at the second postoperative day was 122 (107–146) mg/dl. A total of 56 (24.6%) patients presented some type of complication during the immediate postoperative period or in the first year of follow-up. Of the total of 228, 28 (12.3%) patients presented a medical systemic complication, six (2.6%) cases developed a prosthetic joint infection and 15 cases (6.3%) showed a wound-healing complication, while 16 (7.0%) experienced a mechanical complication of the prosthesis (in three cases, both a medical systemic and a mechanical complication; in two cases, both a medical systemic complication and a surgical site infection; and in two cases, both a surgical site infection and a mechanical complication). Table 1 shows the baseline characteristics of the study patients according to outcome. There were 34 patients in our study with prior diagnosis of DM. All of them had Type 2 DM, six were treated with insulin and 28 with oral antidiabetic medication. Patients with glycaemia ≥126 mg/dl, had a higher overall complication rate (41% vs. 9.9%, $P < 0.001$) explained by the higher medical systemic complication rate (23.4% vs. 2.5%, $P < 0.001$), higher surgical site infection rate (15.0% vs. 4.1%, $P = 0.005$) and higher mechanical complication rate (11.2% vs. 3.3%, $P = 0.020$) than patients with glycaemia <126 mg/dl.

In all patients with a glycaemia value ≥126 mg/dl (107 cases, 46.9%), we measured HbA1c and grouped patients into three classes: (i) patients with glycaemia ≥126 mg/dl and a HbA1c value ≥6.5% (n = 35) and patients with a glycaemia <126 mg/dl, but previously diagnosed with DM (n = 5) were categorized as "Diabetic patients" (n = 40, 17.5%); (ii) patients with glycaemia ≥126 mg/dl and a HbA1c value <6.5% were categorized as "Stress hyperglycaemia" (n = 72, 31.6%); and (iii) patients with glycaemia <126 mg/dl were categorized as "Control group" (n = 116, 50.0%). Table 2 shows the main characteristics of all groups and Figure 1 shows the percentage of types of complication in each of these three groups. Rate of complications was higher in the stress group than in the DM group (44% vs. 35%), these differences were not statistically significant ($P = 0.423$) since differences between rates of complications were statistically significant only when compared to the control group (8.6%, $P < 0.001$).

All patients with a glycaemia value ≥126 mg/dl, both the DM group and the hyperglycaemia stress group, were advised to consult with their PCP when discharged. Those patients that followed our advice and consulted their PCP reported after four months

Table 2
Main characteristics of patients according to three different groups: patients previously diagnosed of diabetes mellitus and patients with glycaemia ≥126 mg/dl and HbA1c value ≥6.5% (diabetic patients), patients with glycaemia ≥126 mg/dl and HbA1c value <6.5 (stress hyperglycemia) and patients with glycaemia <126 mg/dl (control group).

	Control group (n = 116)	Stress hyperglycaemia (n = 72)	Diabetes mellitus (n = 40)	*P*-value
Median (IQR) age (years)				
Age > 70 years, n (%)	59 (50.9)	47 (65.3)	25 (62.5)	0.118
Sex, n (%)				
Male	32 (27.6)	27 (37.5)	11 (27.5)	0.319
Female	84 (72.4)	45 (62.5)	29 (72.5)	
Comorbidities, n (%)				
Hypertension	45 (38.8)	52 (72.2)	37 (92.5)	<**0.001**
Chronic renal failure	2 (1.7)	1 (1.4)	3 (7.5)	0.105
Dyslipidaemia	11 (9.5)	15 (20.8)	11 (27.5)	**0.013**
Ischaemic heart disease	3 (2.6)	6 (8.3)	2 (5.0)	0.202
Liver disease	1 (0.9)	3 (4.2)	0 (0)	0.159
COPD	11 (9.5)	13 (18.1)	7 (17.5)	0.182
Rheumatoid arthritis	3 (2.6)	0 (0)	2 (5.0)	0.205
Hypothyroidism	7 (6.0)	6 (8.3)	6 (15.0)	0.209
Malignancy	1 (0.9)	3 (4.2)	0 (0)	0.159
Depression	13 (11.2)	14 (19.4)	6 (15.0)	0.294
Mean (SD) BMI (kg/m^2)				
BMI < 30, n (%)	61 (52.6)	31 (43.1)	16 (40.0)	**0.024**
BMI 30 to 35, n (%)	41 (35.3)	31 (43.1)	11 (27.5)	
BMI > 35, n (%)	14 (12.1)	10 (13.9)	13 (32.5)	
Type of prosthesis, n (%)				
Total knee arthroplasty	91 (78.4)	67 (93.1)	34 (85.0)	**0.028**
Partial knee arthroplasty	25 (21.6)	5 (6.9)	6 (15.0)	
Outcome, n (%)				
Any complication	10 (8.6)	32 (44.4)	14 (35.0)	<**0.001**
Medical complication	1 (0.9)	21 (29.2)	6 (15.0)	<**0.001**
Surgical site infection	5 (4.3)	11 (15.3)	5 (12.5)	**0.030**
Mechanical complication	4 (3.4)	7 (9.7)	5 (12.5)	0.086

BMI, body mass index; COPD; chronic obstructive pulmonary disease; HbA1c, glycated haemoglobin; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

Please cite this article as: Reátegui D, et al, Postoperative hyperglycaemia control reduces postoperative complications in patients subject to total knee arthroplasty, Knee (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2016.09.011

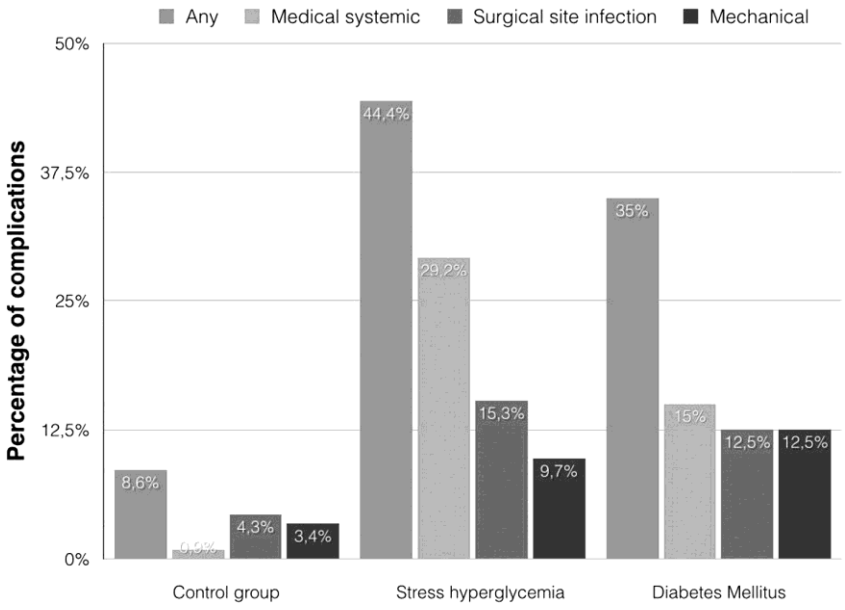


Figure 1. Percentage and type of complications according to three different groups: patients previously diagnosed with diabetes mellitus and patients with glycaemia ≥126 mg/dl and glycated haemoglobin value ≥6.5% (diabetic patients), patients with glycaemia ≥126 mg/dl and glycated haemoglobin value <6.5 (stress hyperglycaemia) and patients with glycaemia <126 mg/dl (control group).

a median (IQR) decrease in the HbA1c value of −2% (0% to −5%), whereas those patients that did not consult their PCP reported a median (IQR) increase in the HbA1c value of 1% (0% to 2%) ($P < 0.001$).

In order to assess the effect of medical advice, patients with complications prior to discharge were excluded from this analysis. A total of 34 (31.8%) patients presented a medical systemic, surgical-site infection or a mechanical complication after discharge and during the first 365 days of follow-up. Table 3 shows the baseline characteristics of these patients according to outcome. Patients that followed the advice and consulted their PCP showed a lower medical systemic complication rate than those who did not (9.2% vs. 26.4%, $P = 0.020$). Similarly, a decrease during follow-up in the HbA1c value was related to fewer medical systemic complications (7.3% vs. 24.2%, $P = 0.035$). Figure 2 shows the percentage of patients after discharge with each type of complication grouped as (i) patients with a postoperative glycaemia value <126 mg/dl, (ii) patients with glycaemia ≥126 mg/dl and attended by their PCP and (iii) patients with glycaemia ≥126 mg/dl and not attended by their PCP.

All variables studied in the univariate analysis (age > 70 years, males, hypertension, chronic renal failure, dyslipidaemia, ischaemic heart disease, liver disease, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, hypothyroidism, malignancy, depression, BMI,

Table 3
Baseline characteristics of patients with glycaemia ≥126 mg/dl (n = 107) according to outcome.

	No complication (n = 73)	Any complication (n = 34)	*P*	Medical systemic complication (n = 19)	*P*	Surgical site infection (n = 12)	*P*	Mechanical complication (n = 12)	*P*
Median (IQR) 3rd day HbA1c (%)	5.9 (5.6–6.5)	6.0 (5.6–6.4)	0.968	5.9 (5.6–6.1)	0.216	6.1 (5.5–6.5)	0.906	6.2 (5.5–6.5)	0.358
3rd day HbA1c ≥6.5%, n (%)	20 (27.4)	8 (23.5)	0.814	2 (10.5)	0.148	3 (25.0)	1.000	6 (18.8)	0.326
Median (IQR) 4th month HbA1c (%)	5.9 (5.5–6.5)	6.0 (5.8–6.4)	0.440	5.8 (5.7–6.1)	0.651	6.2 (5.8–6.6)	0.534	6.2 (5.7–6.6)	0.162
4th month HbA1c ≥6.5%, n (%)	20 (27.8)	6 (18.8)	0.326	2 (11.1)	0.229	4 (33.3)	0.489	3 (30.0)	0.708
Median (IQR) difference 3rd day to 4th month HbA1c	0 (−0.2–0.2)	0.1 (−0.3–0.3)	0.156	0.15 (0–0.22)	**0.049**	0.15 (−0.2–0.4)	0.131	0.2 (−1.2–2.3)	0.803
Difference 3rd day to 4th month <0, n (%)	32 (44.4)	9 (28.1)	0.116	3 (16.7)	**0.035**	3 (25.0)	0.357	4 (40.0)	1.000
Attended by primary care physician									
Yes, n (%)	41 (56.2)	13 (38.2)	0.084	5 (26.3)	**0.020**	7 (58.3)	0.518	7 (58.3)	0.518
No, n (%)	32 (43.8)	21 (61.8)		14 (73.7)		5 (41.7)		5 (41.7)	
Treatment modification									
Yes, n (%)	32 (43.8)	11 (33.3)	0.308	4 (21.1)	0.072	4 (33.3)	0.758	5 (45.5)	0.754
No, n (%)	41 (56.2)	22 (66.7)		15 (78.9)		8 (66.7)		6 (54.5)	

HbA1c, glycated haemoglobin; IQR, interquartile range.

Please cite this article as: Reátegui D, et al, Postoperative hyperglycaemia control reduces postoperative complications in patients subject to total knee arthroplasty, Knee (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2016.09.011

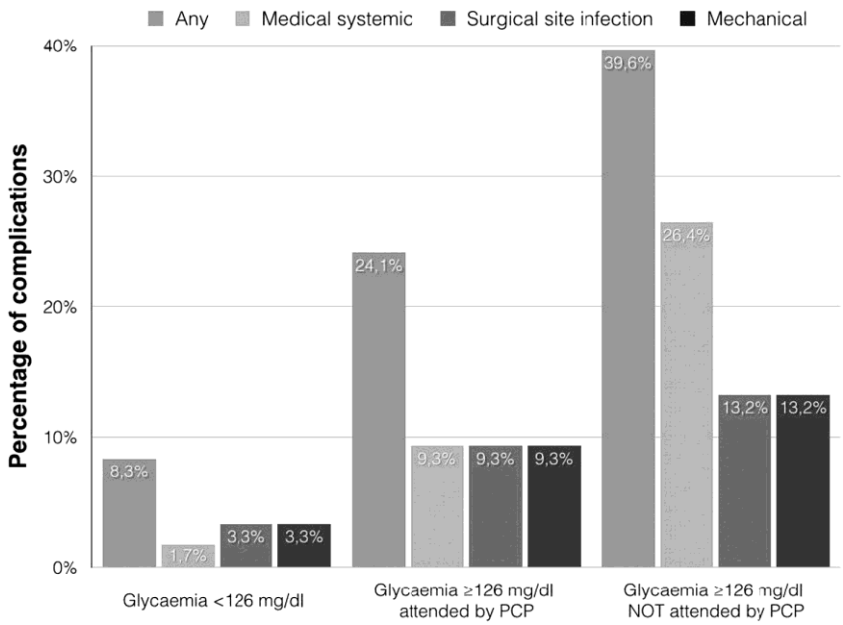


Figure 2. Percentage and type of complications after being discharged according to (i) patients with a postoperative glycaemia value to <126 mg/dl, (ii) patients with glycaemia ≥126 mg/dl and attended by their primary care physician (PCP) and (iii) patients with glycaemia ≥126 mg/dl and not attended by their PCP.

type of prosthesis and group of patients categorized as in Figure 2) were included in a multivariate analysis to assess the independent effects of medical advice in patients with hyperglycaemia. As can be seen in Table 4, postoperative glycaemia ≥126 mg/dl and not being attended by a PCP was an independent predictive factor of medical systemic complication (odds ratio (OR): 21.3; 95% confidence interval (95% CI): 4.6–98.5), surgical site infection (OR: 4.1; 95% CI: 1.1–15.0) and mechanical complication (OR: 5.0; 95% CI: 1.3–18.8) in comparison to patients with glycaemia <126 mg/dl.

5. Discussion

The study's most important finding was that patients with postoperative hyperglycaemia, who were not assessed by the PCP after being discharged from the hospital, experienced more systemic, infectious and mechanical complications than those who were assessed by the PCP during the TKA postoperative period.

Additionally, those who achieved a HbA1c reduction within four months experienced a lower rate of systemic medical complications.

DM has been established as a risk factor for total hip arthroplasty and TKA, and some studies have found that these patients were at greater risk of postoperative complications such as myocardial infarction, and experienced poorer functional results, longer hospital stays and higher mortality rates. There is a study that found no association between DM diagnosis in patients undergoing TKA, with risks of revision surgery, periprosthetic infection or deep vein thrombosis [17]. This study was conducted based on diagnostic codes from an electronic database and with a follow-up restricted to 90 days after the surgical operation. Our results show an association between the patients who experienced postoperative hyperglycaemia independently from a

Table 4
Stepwise forward logistic regression model results according to outcomes studied.

	Any complication			Medical systemic complication			Surgical site infection			Mechanical complication		
	OR	95% CI	*P*-value	OR	95% CI	*P*-value	OR	95% CI	*P*-value	OR	95% CI	*P*-value
Patients with glycaemia ≥126 mg/dl attended by PCP	3.52	1.43–8.65	0.006	5.61	1.05–30.3	0.045	2.83	0.72–11.1	0.136	3.30	0.81–13.4	0.096
Patients with glycaemia ≥126 mg/dl NOT attended by PCP	7.29	3.12–17.04	<0.001	21.28	4.60–98.5	<0.001	4.14	1.15–15.0	0.030	5.00	1.33–18.8	0.017
Patients with glycaemia <126 mg/dl (reference)	–	–	<0.001	–	–	<0.001	–	–	0.091	–	–	0.056
Hosmer–Lemeshow test *P*-value	1.000			0.865			0.602			0.748		

Please cite this article as: Reátegui D, et al, Postoperative hyperglycaemia control reduces postoperative complications in patients subject to total knee arthroplasty, Knee (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2016.09.011

previously diagnosed diabetes, and the presence of postoperative complications. This may be due to the existence of undiagnosed diabetic patients, poorly controlled diabetic patients and the postoperative state of stress that can lead to a hyperglycaemia.

In Spain, almost 6.9% of the population are unknown diabetics [25]. In the United States, 27.8% of people with DM are undiagnosed [7]. In other studies of patients undergoing knee and hip joint replacements, the incidence of unknown diabetics has not been assessed; however, they note that during this period of hospitalization, there is a strong chance of the patients being diagnosed [15,26]. In our study, we found that six patients with unknown DM (2.6%) underwent TKA. Unknown DM patients may have an advanced stage of the disease and can suffer a higher and more severe incidence of complications.

Stress-induced hyperglycaemia, is a recognized physiological response to surgery. The hyperglycaemia has been correlated with reduced immune system activity against bacteria, both the bactericidal activity of the neutrophils and cell-mediated immunity [27]. Additionally, a hyperglycaemia state prevents collagen synthesis and increases complications related to the surgical wound [27,28].

Among diabetic and non-diabetic patients subject to arthroplasty surgery, hyperglycaemia postoperatively has been found in a range from 26% to 46.9% [15,19]. Among non-diabetic patients subject to orthopaedic surgery, hyperglycaemia has been found in a range from 23.4% to 75% [9,12,29].

In our study, we found that 72 non-diabetic patients (31.6%) presented with postoperative hyperglycaemia. This group (stress hyperglycaemia group) presented a higher rate of complications in comparison to the DM group and the control group. This fact is supported by recent literature that states that postoperative hyperglycaemia, but not an elevated HbA1c value, is associated with an increased postoperative complication rate [16]. Also, many patients previously diagnosed with DM were well controlled and they showed a glycaemia value <126 mg/dl.

Concerning interest in determining the glycaemic value regardless of a prior diagnosis of diabetes, a study concludes that preoperative hyperglycaemia (average of six weeks before surgery) ≥126 mg/dl is the value that is significantly associated with periprosthetic knee infection [4]. Another study conducted on patients undergoing knee and hip joint replacements found that non-diabetic patients that experienced hyperglycaemia during the postoperative period (early-morning glycaemia when fasting) >140 mg/dl were more likely to develop a periprosthetic infection [30]. In the study conducted previously by our team, we found that the hyperglycaemia levels (≥126 mg/dl) in the immediate TKA postoperative period were associated with a greater incidence of medical and infectious complications [19]. This relationship reappeared in our work presented here; we found an association with systemic medical and infectious (superficial and periprosthetic deep wounds) complications, and also with mechanical complications from the implant. As we included medical complications, infections and mechanical or surgery-related postoperative complications after one-year follow-up, our postoperative complication rate was high. In other studies, only infection or medical complications have been recorded [5,6,31,32]. Another reason might be the median BMI (30.4), which suggests a higher risk of metabolic syndrome, glycaemic dysregulations and complications [29,33,34].

In our study, the rate of prosthetic joint infection within one year after surgery (2.6%) was similar to those reported by other authors [35,36]; however, we observed a high percentage of patients (6.4%) with wound-healing complications successfully treated with extended wound care and antibiotics.

Another factor to consider is the association between DM and obesity. Many patients undergoing joint replacement surgery experience high prevalence of these two pathologies. A study published recently concludes that these factors are independently associated with periprosthetic infection, and if found in the same patient (DM and morbid obesity) the infection incidence increases [37]. Our study did not find an association between obesity and complications, and in the multivariate analysis, hyperglycaemia was an independent risk factor associated with complications. However, it should be noted that patients with hyperglycaemia also experienced higher incidences of arterial hypertension, dyslipidaemia and obesity (IMC > 30 kg/m^2) (Table 2) which are metabolic syndrome criteria, and this has in turn been related to a five-times-higher risk of developing Type 2 DM and a three-times-higher risk of experiencing cardiovascular disease than the normal population [38].

Maintaining glycaemic control in patients with or without DM who will undergo elective surgery is important in terms of reducing perioperative complications. Hwang et al. studied several markers for assessing this glycaemic control and found that HbA1c ≥8 and plasma glucose when fasting ≥200 mg/dl measured preoperatively were associated with superficial infection of the surgical wound [3].

The study conducted by Maradit et al. concludes that there is no relationship between HbA1c >7% and periprosthetic infection in joint replacements [15]. Other authors argue that in diabetic patients undergoing TKA, preoperative HbA1c ≥8% is an independent surgical wound complicating factor [22]. Another study found that a HbA1c value of 7% is not the cut-off point. Instead, a linear relationship exists whereby the risk of complications increases through this value [39]. In our study, we found that it is the reduction of HbA1c levels, and not only a punctual value, which predicts a lower rate of systemic medical complications in patients undergoing TKA.

The question posed by many studies is if the HbA1c level should be monitored in all patients undergoing joint replacement surgery whether DM has been diagnosed or not [15]. According to our results, patients with diabetes and those with high glycaemia ≥126 mg/dl during the postoperative period are the ones for whom a HbA1c value should be requested, and then monitored to assess the patient's progress.

Strict control of glycaemia with insulin therapy has been proposed by some authors to reduce the incidence of complications in other specialist surgery fields such as neurosurgery, heart surgery and paediatric heart surgery. However, the results of these studies are not conclusive; some showed better results, lower infection and mortality rates, whereas others did not find any of these but experienced complications such as hypoglycaemic and cardiovascular events [2,8,18]. Because there are no studies at joint-replacement-surgery level, which propose an intervention in this type of patient at risk, we attempted to create a link

Please cite this article as: Reátegui D, et al, Postoperative hyperglycaemia control reduces postoperative complications in patients subject to total knee arthroplasty, Knee (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2016.09.011

with the PCP so that these patients were assessed and treated early. The PCP treatment consisted, in most cases, of hygienic and dietetic measures, while diabetics were prescribed increased insulin or oral anti-diabetic drug dosages. These interventions and the patient follow-up reduced the incidence of systemic, infectious and mechanical complications related to the surgery in this risk group undergoing TKA.

The study's main limitation was that the treatment carried out by the PCP was not standardized due to dependence on the protocol of each primary care centre. Different interventions were performed on these hyperglycaemia patients. Its strength was the large volume of patients followed, and that it was the first study attempting to carry out an intervention to reduce the incidence of complications in these patients.

The clinical relevance of this study is that it is possible to detect undiagnosed DM patients and patients that develop stress hyperglycaemia during TKA hospitalization, and that by designing a link with the PCP for assessment and treatment, we can reduce the incidence of postoperative complications.

6. Conclusion

There is a high incidence of patients with DM (17.5%) and with stress hyperglycaemia (31.6%), during the period of hospitalization for TKA.

Patients with hyperglycaemia during the postoperative TKA period, who are controlled by the PCP after surgery, experience a lower incidence of systemic, infectious and mechanical complications from the implant.

Monitoring HbA1c is useful during the postoperative TKA period, because its decrease correlates with lower rate of medical complications.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

References

[1] (2) Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2015;38(Suppl). http://dx.doi.org/10.2337/dc15-S005.
[2] Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, Erwin PJ, Cavalcante AB, Bay Nielsen H, et al. Effect of perioperative insulin infusion on surgical morbidity and mortality: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Mayo Clin Proc 2008;83:418–30.
[3] Hwang JS, Kim SJ, Bamne AB, Na YG, Kim TK. Do glycemic markers predict occurrence of complications after total knee arthroplasty in patients with diabetes? Clin Orthop 2015;473:1726–31. http://dx.doi.org/10.1007/s11999-014-4056-1.
[4] Jamsen E, Nevalainen P, Kalliovalkama J, Moilanen T. Preoperative hyperglycemia predicts infected total knee replacement. Eur J Intern Med 2010;21. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2010.02.006.
[5] Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE. Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. J Arthroplasty 2009;24:84–8. http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2009.05.016.
[6] Moon HK, Han CD, Yang IH, Cha BS. Factors affecting outcome after total knee arthroplasty in patients with diabetes mellitus. Yonsei Med J 2008;49:129–37. http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2008.49.1.129.
[7] Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2014.
[8] Leibowitz G, Raizman E, Brezis M, Glaser B, Raz I, Shapira O. Effects of moderate intensity glycemic control after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2010;90:1825–32. http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.07.063.
[9] Pili-Floury S, Mitifiot F, Penfornis A, Boichut N, Tripart M-H, Christophe JL, et al. Glycaemic dysregulation in nondiabetic patients after major lower limb prosthetic surgery. Diabetes Metab 2009;35:43–8. http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2008.06.007.
[10] McConnell YJ, Johnson PM, Porter GA. Surgical site infections following colorectal surgery in patients with diabetes: association with postoperative hyperglycemia. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract 2009;13:508–15. http://dx.doi.org/10.1007/s11605-008-0734-1.
[11] Zeng C, Chen Y, Yang Q, Liao X. Influence of non-diabetic hyperglycemia on postoperative complications following laparoscopic colorectal cancer resection. J Gastrointest Surg 2015;18:684–7 Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi Chin.
[12] Richards JE, Kauffmann RM, Obremskey WT, May AK. Stress-induced hyperglycemia as a risk factor for surgical-site infection in nondiabetic orthopedic trauma patients admitted to the intensive care unit. J Orthop Trauma 2013;27. http://dx.doi.org/10.1097/BOT.0b013e31825d60e5.
[13] King JTJ, Goulet JL, Perkal MF, Rosenthal RA. Glycemic control and infections in patients with diabetes undergoing noncardiac surgery. Ann Surg 2011;253:158–65. http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f9bb3a.
[14] Agus MSD, Steil GM, Wypij D, Costello JM, Laussen PC, Langer M, et al. Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. N Engl J Med 2012;367:1208–19. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1206044.
[15] Maradit Kremers H, Lewallen LW, Mabry TM, Berry DJ, Berbari EF, Osmon DR. Diabetes mellitus, hyperglycemia, hemoglobin A1C and the risk of prosthetic joint infections in total hip and knee arthroplasty. J Arthroplasty 2015;30:439–43. http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2014.10.009.
[16] Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CSJ. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:607–12. http://dx.doi.org/10.1086/501830.
[17] Adams AL, Paxton EW, Wang JQ, Johnson ES, Bayliss EA, Ferrara A, et al. Surgical outcomes of total knee replacement according to diabetes status and glycemic control, 2001 to 2009. J Bone Joint Surg Am 2013;95:481–7. http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.L.00109.
[18] Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146:233–43.
[19] Reategui D, Sanchez-Etayo G, Nunez E, Tio M, Popescu D, Nunez M, et al. Perioperative hyperglycaemia and incidence of post-operative complications in patients undergoing total knee arthroplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA 2014. http://dx.doi.org/10.1007/s00167-014-2907-7.
[20] Marchant MHJ, Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2009;91:1621–9. http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.H.00116.
[21] Soohoo NF, Farng E, Lieberman JR, Chambers L, Zingmond DS. Factors that predict short-term complication rates after total hip arthroplasty. Clin Orthop 2010;468:2363–71. http://dx.doi.org/10.1007/s11999-010-1354-0.
[22] Han H-S, Kang S-B. Relations between long-term glycemic control and postoperative wound and infectious complications after total knee arthroplasty in type 2 diabetics. Clin Orthop Surg 2013;5:118–23. http://dx.doi.org/10.4055/cios.2013.5.2.118.
[23] Parvizi J. New definition for periprosthetic joint infection. Am J Orthop (Belle Mead N.J.) 2011;40:614–5.

Please cite this article as: Reátegui D, et al, Postoperative hyperglycaemia control reduces postoperative complications in patients subject to total knee arthroplasty, Knee (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2016.09.011

[24] Healy WL, Della Valle CJ, Iorio R, Berend KR, Cushner FD, Dalury DF, et al. Complications of total knee arthroplasty: standardized list and definitions of the Knee Society. Clin Orthop 2013;471:215–20. http://dx.doi.org/10.1007/s11999-012-2489-y.
[25] Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia 2012:55. http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2336-9.
[26] Martinez-Huedo MA, Villanueva M, de Andres AL, Hernandez-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Gil A, et al. Trends 2001 to 2008 in incidence and immediate post-operative outcomes for major joint replacement among Spanish adults suffering diabetes. Eur J Orthop Surg Traumatol 2013;23:53–9. http://dx.doi.org/10.1007/s00590-011-0915-6.
[27] Pozzilli P, Leslie RD. Infections and diabetes: mechanisms and prospects for prevention. Diabet Med J Br Diabet Assoc 1994;11:935–41.
[28] Meding JB, Reddleman K, Keating ME, Klay A, Ritter MA, Faris PM, et al. Total knee replacement in patients with diabetes mellitus. Clin Orthop 2003:208–16. http://dx.doi.org/10.1097/01.blo.0000093002.90435.56.
[29] Richards JE, Kauffmann RM, Zuckerman SL, Obremskey WT, May AK. Relationship of hyperglycemia and surgical-site infection in orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg Am 2012;94:1181–6. http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.K.00193.
[30] Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. J Diabetes Sci Technol 2011;5:412–8.
[31] Bolognesi MP, Marchant MHJ, Viens NA, Cook C, Pietrobon R, Vail TP. The impact of diabetes on perioperative patient outcomes after total hip and total knee arthroplasty in the United States. J Arthroplasty 2008;23:92–8. http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2008.05.012.
[32] Lai K, Bohm ER, Burnell C, Hedden DR. Presence of medical comorbidities in patients with infected primary hip or knee arthroplasties. J Arthroplasty 2007;22:651–6. http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2006.09.002.
[33] Gandhi R, Razak F, Davey JR, Mahomed NN. Metabolic syndrome and the functional outcomes of hip and knee arthroplasty. J Rheol 2010;37:1917–22. http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.091242.
[34] Zmistowski B, Dizdarevic I, Jacovides CL, Radcliff KE, Mraovic B, Parvizi J. Patients with uncontrolled components of metabolic syndrome have increased risk of complications following total joint arthroplasty. J Arthroplasty 2013;28:904–7. http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2012.12.018.
[35] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. N Engl J Med 2004;351:1645–54. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra040181.
[36] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. Clin Orthop 2008;466:1710–5. http://dx.doi.org/10.1007/s11999-008-0209-4.
[37] Jamsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. J Bone Joint Surg Am 2012;94. http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.J.01935.
[38] O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes 2015;16. http://dx.doi.org/10.1111/obr.12229.
[39] Harris AHS, Bowe TR, Gupta S, Ellerbe LS, Giori NJ. Hemoglobin A1C as a marker for surgical risk in diabetic patients undergoing total joint arthroplasty. J Arthroplasty 2013;28:25–9. http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2013.03.033.

Please cite this article as: Reátegui D, et al, Postoperative hyperglycaemia control reduces postoperative complications in patients subject to total knee arthroplasty, Knee (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2016.09.011