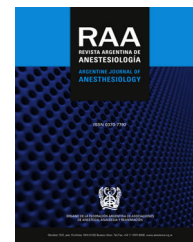




REVISTA ARGENTINA DE ANESTESIOLOGÍA

www.elsevier.es/raa



REVISIÓN

Síndrome de implantación del cemento



Mikhail Morozov^{a,*} y Bruno Klein^b

^a Médico anestesiólogo Universidad de Buenos Aires, médico farmacólogo UBA, Hospital de Oncología María Curie, C.A.B.A., Centro Gallego de Buenos Aires, C.A.B.A, Buenos Aires, Argentina

^b Médico anestesiólogo Universidad de Buenos Aires, Hospital General de Agudos Teodoro Alvarez, C.A.B.A., Centro Gallego de Buenos Aires, C.A.B.A, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 25 de marzo de 2016; aceptado el 4 de septiembre de 2016

Disponible en Internet el 1 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Síndrome de implantación del cemento;
Fractura de cadera;
Falla del ventrículo derecho

KEYWORDS

Bone cement
implantation
syndrome;
Hip arthroplasty;
Right heart failure

Resumen El «síndrome de implantación del cemento» es causa importante de morbilidad en pacientes sometidos a la colocación de prótesis de cadera cementada. Su origen parecería ser de origen embólico y está asociado al proceso del cementado. Se caracteriza por hipotensión arterial, hipoxia, pérdida de conciencia, hipertensión pulmonar, falla del ventrículo derecho, arritmias y eventualmente paro cardíaco. En el paciente intubado debe alertar la caída brusca de la ETCO₂. Conocer los factores de riesgo de esta complicación ayuda a anticiparse, optimizar el monitoreo del paciente y actuar en forma temprana ante los primeros signos y síntomas.

© 2016 Federación Argentina de Asociaciones, Anestesia, Analgesia y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Bone cement implantation syndrome

Abstract Bone cement implantation syndrome (BCIS) is an important cause of morbidity and mortality in patients undergoing cemented hip replacement. It seems to have an embolic origin and is associated with the cement application process. Bone cement implantation syndrome is characterised by arterial hypotension, hypoxia, loss of consciousness, pulmonary hypertension, right ventricular failure, arrhythmias, and cardiac arrest. Bone cement implantation syndrome should be suspected if patients under general anaesthesia undergoing cemented hip replacement show a sharp fall in the end tidal CO₂. Detailed knowledge of the risk factors for the bone cement implantation syndrome can help optimise the monitoring and to act appropriately on the first signs of bone cement implantation syndrome.

© 2016 Federación Argentina de Asociaciones, Anestesia, Analgesia y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mikhailmorozov451@hotmail.com (M. Morozov).

Introducción

La instrumentación quirúrgica del canal femoral está asociada frecuentemente a un compromiso cardiovascular considerable de los pacientes^{1,2}. Este compromiso está relacionado con todo tipo de procedimientos que involucran la instrumentación del canal femoral del implante (cementado o no cementado) pero el riesgo es especialmente alto en los pacientes de riesgo, como los ancianos, que necesitan una prótesis cementada¹⁻³. Si bien puede ocurrir un compromiso cardiovascular significativo durante la preparación del canal femoral, durante la inserción del cemento y/o la prótesis, o durante la liberación del manguito hemostático^{1,2}; los efectos adversos han sido asociados en primera instancia a la hemiartroplastia cementada por lo cual este evento es referido frecuentemente como el «síndrome de implantación del cemento» (del inglés «bone cement implantation syndrome», BCIS)¹. A pesar de que es más frecuente que ocurra durante una hemiartroplastia cementada, también está descrito con el reemplazo total de la cadera y el reemplazo de rodilla³.

El BCIS se caracteriza por hipotensión arterial, hipoxia, pérdida de conciencia, hipertensión pulmonar, falla del ventrículo derecho, arritmias y eventualmente paro cardíaco^{1,3,4}.

Clasificación

La clasificación de Donaldson et al.¹ distingue 3 grados de BCIS según la severidad del evento:

Grado 1: caída de SpO₂ < 94%, o hipotensión arterial < 20% del nivel preoperatorio;

Grado 2: caída de SpO₂ < 88%, hipotensión arterial < 40% del nivel preoperatorio y/o pérdida de conciencia;

Grado 3: colapso cardiovascular^{1,3,4}.

Epidemiología

El BCIS es un evento intraoperatorio frecuente, su incidencia global es del 25-30% (grado 1: 21%, grado 2: 5,1% y grado 3: 1,7%)³.

Se ha reportado que la mortalidad intraoperatoria en hemiartroplastias cementadas oscila entre el 0,2-4,3%⁵. La mortalidad en los pacientes sometidos a una cirugía de cadera reportada en diferentes estudios a mayor plazo es del 9% a 30 días y del 29% a 12 meses según Olsen et al.³, y del 7 y 21% según Costain et al.⁶. Estas diferencias se deben a los grupos etarios observados y al porcentaje de las prótesis cementadas que invariablemente conllevan una mayor morbilidad. Aunque la mortalidad perioperatoria siempre es mayor para las prótesis cementadas que las no cementadas, basándose en el análisis de supervivencia, se demostró un efecto contrario a 12 meses. Es decir, si bien es mayor la morbilidad durante el período perioperatorio, la colocación de prótesis cementada mejora la supervivencia de los pacientes a largo plazo⁶. A su vez, el uso de la prótesis cementada en comparación con la no cementada para la cirugía de fractura de cadera mejora la movilidad temprana postoperatoria libre de dolor y reduce el riesgo de reoperación⁷.

Cuanto más severa es la manifestación del BCIS, más alta es la mortalidad de estos pacientes a corto y largo plazo (aquellos que presentaron BCIS grado 3 tienen aumentada en 16 veces la mortalidad a 30 días respecto a las formas más leves del síndrome). Sorprendentemente, la mortalidad de los pacientes que experimentaron BCIS grado 1 no fue diferente comparando con los pacientes que no han tenido ningún evento adverso intraoperatorio³.

El 95% de los pacientes que fallecieron durante la cirugía o 48 h después sufrieron BCIS grado 2-3³. Está claro entonces que es necesario determinar los factores de riesgo del BCIS para mejorar la supervivencia de los pacientes a corto y largo plazo.

Los factores de riesgo del BCIS se pueden dividir en:

1. Factores del paciente:

- ASA III-IV^{1,3,4}
- Edad avanzada¹
- Sexo masculino^{1,4}
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)³
- Osteoporosis^{1,8}
- Apnea de sueño^{1,3,4}
- Angina de pecho³
- Insuficiencia cardíaca congestiva³
- Medicación: diuréticos, warfarina, beta-bloqueantes, IECA³

La EPOC siempre está asociada con algún grado de hipertensión pulmonar, lo cual implica remodelación vascular, inflamación y destrucción/difusión endotelial lo cual puede alterar la respuesta normal del lecho capilar a cualquier noxa y aumentar el riesgo del desarrollo del BCIS en estos pacientes³. Aunque no hay datos que apoyan una correlación estadística entre fibrilación auricular crónica y BCIS, los factores como beta-bloqueantes y warfarina aparecen como independientes. El uso de diuréticos e IECA también aparece como factores predictores del desarrollo de BCIS³. Claramente no son factores independientes sino secundarios a la condición cardiovascular de estos pacientes. Se puede especular que los pacientes con EPOC y apnea del sueño comparten algunos mecanismos fisiopatológicos en común que involucran la disfunción endotelial pulmonar y aumento de la reactividad del lecho vascular pulmonar cuando se exponen a una carga de émbolos durante el cementado lo cual aumenta la probabilidad de sufrir el BCIS³. Al igual que la EPOC, la insuficiencia cardíaca congestiva cursa con hiperreactividad vascular pulmonar al sufrir la carga embólica del cementado.

2. Factores quirúrgicos:

- Canal femoral no instrumentado previamente⁹,
- Componente femoral de la prótesis largo (tallo largo)¹⁰,
- Presión pico alta durante la inserción de la prótesis^{1,8,11},
- Lavado insuficiente del canal medular¹²,
- Uso de cemento de alta viscosidad¹³,
- Fractura intertrocanterica⁸,
- Fractura patológica⁸

El canal previamente instrumentado puede tener dos mecanismos posibles que protejan del BCIS: hay menos material embólico y las paredes internas del canal

previamente instrumentado se esclerosan impidiendo de esa manera la entrada de los émbolos⁹.

Fisiopatología

Han sido propuestos varios mecanismos involucrados en la fisiopatología del BCIS. Las teorías iniciales se concentraron en la liberación de metilmetacrilato del cemento; las teorías más recientes se concentran en el rol de los émbolos formados durante el cementado y la inserción de la prótesis¹. También han sido propuestos varios mecanismos como la liberación de histamina, la activación del complemento y la vasodilatación mediada por cannabinoides endógenos.

La fisiopatología del BCIS no está plenamente aclarada. Estudios disponibles de monitoreo invasivo y ecocardiografía transesofágica intraoperatorios revelan un grado alto de embolias intraoperatorias subclínicas^{14,15}; y efectos hemodinámicos que no son registrados con los métodos habituales del monitoreo^{16,17}. En un estudio utilizando ecografía transesofágica se documenta la aparición de émbolos en 47 de los 48 pacientes observados¹⁸. En el mismo trabajo se observa la presencia de émbolos mayores de 10 mm en más del 30% de los casos analizados. En base de la evidencia disponible se puede decir que está demostrado que la carga embólica es mucho mayor en la prótesis cementada que la no cementada^{11,17,19}.

Se demostró que los monómeros de metilmetacrilato circulantes causan vasodilatación in vitro, pero estos resultados no coinciden con lo observado in vivo ya que se necesitan concentraciones más altas de las que se generan durante el cementado para lograr algún efecto clínico relevante; entonces se sugirió que los émbolos generados durante el cementado con presurización causan los efectos hemodinámicos observados durante el BCIS¹¹. Hay evidencia que el uso del cemento en artroplastia aumenta transitoriamente la concentración de la proteína astrogial S-100B, que se considera un marcador del daño astrogial, aunque estos hallazgos no se correlacionan con los resultados clínicos del examen neurológico postoperatorio²⁰.

De esta forma, las últimas investigaciones apuntan a la teoría embólica. La embolización ocurre debido al aumento de la presión intramedular durante el cementado y colocación de la prótesis. Hay datos que indican que la alta presión intramedular durante el cementado de por sí es un factor importante que causa la aparición de los émbolos¹¹. Existe evidencia intraoperatoria macroscópica de la embolización con el cemento²¹, aunque el caso en cuestión está descrito en una cirugía de la columna. La temperatura del cemento puede alcanzar 96 °C después de 6 min del mezclado del cemento. Debido a una reacción exotérmica el cemento se expande en el canal atrapando aire y contenido óseo a presión que son forzados a la circulación. Este contenido embólico caracterizado por grasa, aire, partículas de cemento, hueso cortical y medular generan por efecto mecánico o por mediadores inflamatorios vasoconstrictores un aumento de la presión arterial pulmonar; origen de la hipoxia, falla del ventrículo derecho e hipotensión¹.

Se observó que la aparición de los émbolos es esporádica durante toda la cirugía pero con el cementado aparece una carga significativa de émbolos lo cual no se observa en ningún momento en una cirugía sin cemento¹⁹. Los resultados

de autopsias confirman la presencia en los pulmones de partículas de la médula ósea, grasa, micropartículas de hueso y metilmetacrilato. También se observan émbolos grasos en el cerebro, miocardio y riñón de los pacientes fallecidos por un paro cardíaco durante la inserción de la prótesis²².

Paradójicamente el grado del compromiso hemodinámico no necesariamente se correlaciona con la carga embólica observada¹⁹.

Además de la obstrucción mecánica que causan los émbolos, se sospecha que ocurre una liberación de varios mediadores como trombina y tromboplastina tisular los que junto con la obstrucción mecánica del lecho vascular pulmonar causan vasoconstricción, que lleva al shunt y a la hipoxemia²³.

Aunque la teoría embólica actualmente se considera la más plausible de explicar los mecanismos del BCIS, tiene varias críticas: la correlación entre la carga de los émbolos y las manifestaciones clínicas es muy pobre, la aparición de los émbolos puede no asociarse con cambios hemodinámicos algunos, y hay observaciones de cambios hemodinámicos importantes en situaciones en las que es poco probable que aparezcan émbolos (vertebroplastia percutánea)²⁴.

La anafilaxia y el BCIS comparten muchos rasgos clínicos importantes y el aumento de la concentración de histamina también se demostró en los pacientes con BCIS²⁵. Hay datos acerca de la hipersensibilidad de contacto causada por el cemento acrílico en los cirujanos²⁶. Las anafilotoxinas C3a y C5a son potentes vasoconstrictores y broncoconstrictores; el aumento de C3a y C5a durante las hemiartrorplastias cementadas sugiere un mecanismo de activación del complemento^{27,28}.

Aunque se propuso el aumento de endotelina como un factor fisiopatológico importante en el desarrollo de la hipertensión pulmonar durante el BCIS no se encontró evidencia para sustentar esa hipótesis²⁹.

Es probable que haya una combinación de estos procesos en cada caso. El grado en que cada mecanismo propuesto contribuye al desarrollo de la clínica del BCIS, depende de las comorbilidades y del estado previo de los sistemas respiratorio y cardiovascular¹. Es de esperar que un paciente con la función del ventrículo derecho comprometida sea más susceptible a un incremento de la resistencia vascular pulmonar¹.

La conducta del cirujano

El cirujano debe informar al anestesiólogo que está por insertar el cemento; debe lavar el canal femoral previamente, realizar una correcta hemostasia antes del cementado y aplicar el cemento en forma retrógrada con pistola⁸; y también es recomendable evitar movimientos vigorosos de presurización^{2,3,8}. Hay evidencia que indica que el método de preparación del cemento tiene importancia en el desarrollo del BCIS; es recomendable un mezclado en vacuum parcial²⁴. También se recomienda amasar el cemento para eliminar los elementos vasodiladores volátiles³⁰. Una técnica modificada de la inserción del cemento que consiste en el uso de una cánula de drenaje en el canal medular⁸ podría disminuir el riesgo del desarrollo intraoperatorio de BCIS³¹. La confección de un orificio en la parte distal del canal medular para reducir la

presión pico durante la inserción de la prótesis, propuesta por algunos autores⁸, no ha encontrado una aceptación significativa ya que esa técnica debilita el fémur comprometido por la enfermedad de base^{1,3}. El uso del cemento de baja viscosidad puede reducir la incidencia de BCIS^{8,13}.

La conducta del anestesiólogo

En el momento del cementado el anestesiólogo debe usar mediciones frecuentes de presión arterial o programar el monitor multiparamétrico en el modo continuo si es que no tiene presión arterial invasiva; y debe estar preparado para administrar vasopresores y/o inotrópicos². Es recomendable mantener la presión arterial un 80% del nivel preoperatorio. En los pacientes con alto riesgo de desarrollo del BCIS hay que considerar un monitoreo invasivo de presión arterial intraoperatorio y colocación de una vía central¹. El uso de ecografía transesofágica de estar disponible permite detectar las embolizaciones más precozmente.

En el paciente bajo anestesia general la caída de la ETCO₂ debe alertar al anestesiólogo como el primer signo del síndrome. En el paciente bajo anestesia regional debe hacer sospechar el comienzo brusco de disnea y alteración del sensorio. El tratamiento está basado en la fisiopatología y signosintomatología; e incluye la administración de oxígeno al 100%, resucitación agresiva con líquidos y administración de inotrópicos/vasopresores^{1,2}. Es preferible como agente de primera línea, los simpaticomiméticos α_1 puros. Evitar el óxido nítrico en caso de anestesia general para no agravar el cuadro de embolismo aéreo¹.

Discusión

El BCIS no es un evento raro considerando los grados 1 y 2 de la clasificación de Donaldson et al.; el BCIS grado 3 sí puede considerarse un evento relativamente raro. La mortalidad intraoperatoria es del 0,2-4,4⁵ y del 0,02-6,6%¹¹ según diferentes fuentes y es la causa principal de la muerte intraoperatoria durante artroplastia de cadera¹. Los estudios de doppler intraoperatorio muestran que prácticamente todos los eventos intraoperatorios de BCIS están acompañados por la presencia de émbolos³¹. En la mayoría de los casos estos eventos se limitan a cambios reversibles en la presión arterial y oxigenación, en casos de BCIS grado 3 la mortalidad es extremadamente alta. Se propusieron varias técnicas quirúrgicas para reducir la mortalidad vinculada con la presurización del canal medular durante la inserción de la prótesis¹³ cuya aplicación varía mucho en diversos centros quirúrgicos y en diferentes países^{8,24,30}. Se ha demostrado que los eventos patológicos de mayor importancia son la vasoconstricción pulmonar y la disfunción del ventrículo derecho acompañado por anomalías de la ventilación/perfusión pulmonar que se desarrollan inmediatamente después de la inserción de la prótesis cementada¹⁶. Existen muchos factores de riesgo mencionados en la literatura para el desarrollo de BCIS, el factor de riesgo quirúrgico que parece tener mayor importancia es la presión con que se inserta la prótesis^{5,11,13}. Y los factores más relevantes del paciente parecen ser la edad avanzada, grado de ASA elevado y la EPOC²⁻⁴. Es de esperar que los futuros ensayos clínicos evidencien relevancia de una u otras estrategias

preventivas y factores de riesgo. Muchos de los factores de riesgo que se mencionan en la literatura tales como la EPOC y la apnea del sueño, que aumentan el tono de la vasculatura pulmonar, concuerdan con los hallazgos de Kotyra et al.¹⁶ de la preeminencia de los trastornos del ventrículo derecho y la vasculatura pulmonar en la fisiopatología del BCIS. Los mecanismos del BCIS no están plenamente aclarados; es de suponer que si la teoría de la vasoconstricción pulmonar inducida por mediadores químicos es relevante, entonces los vasodilatadores tales como milrinona, análogos de prostaciclina u óxido nítrico deberían disminuirla¹⁶. Hasta la fecha, no existen ensayos que estudien el efecto preventivo de la vasodilatación pulmonar selectiva en el BCIS. La estrategia intraoperatoria más accesible para obtener la función del ventrículo derecho y el tono de la vasculatura pulmonar parece ser la utilización del ecocardiograma transesofágico^{16,31}.

Conclusión

Lo más relevante de nuestra revisión consiste en las recomendaciones que se pueden formular para el cirujano y el anestesiólogo en base a la información disponible para prevenir, detectar y tratar el BCIS. También es importante estratificar a los pacientes según el riesgo de BCIS intraoperatorio y tomar la decisión con respecto al tipo de cirugía que puede realizarse en cada paciente y las precauciones que debe tener el cirujano y el anestesiólogo durante la intervención. La comprensión adecuada del BCIS y su reconocimiento temprano en el quirófano mejorará la supervivencia de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Donaldson AJ, Thomson HE, Harper NJ, Kenny NW. Bone cement implantation syndrome. *Br J Anaesth*. 2009;102:12-22.
2. Griffiths R, White SM, Moppett MJ, Parker MJ, Chesser TJ, Costa ML, et al. Safety guidelines: Reducing risk from cemented hemiarthroplasty for hip fracture 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland British Orthopaedic Association British Geriatric Society. *Anaesthesia*. 2015;70:623-6.
3. Olsen F, Kotyra M, Houltz E, Rickstein SE. Bone cement implantation syndrome in cemented hemiarthroplasty for femoral neck fracture: Incidence, risk factors, and effect on outcome. *Br J Anaesth*. 2014;113:800-6.
4. Griffiths R, Parker M. Bone cement implantation syndrome and proximal femoral fracture. *Br J Anaesth*. 2015;114:6-7.
5. Parvizi J, Holiday AD, Ereth MH, Lewallen DG. The Frank Stinchfield Award. Sudden death during primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;369:39-48.
6. Costain DJ, Whitehouse SL, Pratt NL, Graves SE, Ryan P, Crawford RW. Perioperative mortality after hemiarthroplasty related to fixation method. *Acta Orthop*. 2011;82:275-81.
7. Parker MJ, Gurusamy KS, Azegami S. Arthroplasties (with and without bone cement) for proximal femoral fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;6:CD001706.
8. Khanna G, Chernovsky J. Bone cement and implications for anaesthesia. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2012;4:213-6.

9. Herrenbruck T, Erickson EW, Damron TA, Heiner J. Adverse clinical events during cemented long-stem femoral arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;395:154–63.
10. Patterson B, Healey J, Cornell C, Sharrock NE. Cardiac arrest during hip arthroplasty with a cemented long-stem component. A report of seven cases. *J Bone Joint Surg.* 1991;73:271–7.
11. Orsini EC, Byrck RJ, Mullen JBM, Kay JC, Waddell JP. Cardiopulmonary function and pulmonary microemboli during arthroplasty using cemented or non-cemented components the role of intramedullary pressure. *J Bone Joint Surg.* 1987;69:822–32.
12. Christie J, Robinson CM, Singer B, Ray DC. Medullary lavage reduces embolic phenomena and cardiopulmonary changes during cemented hemiarthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 1995;77-B:456–9.
13. Rothberg DL, Kubiak EN, Peters CL, Randall RL, Aoki SK. Reducing the risk of bone cement implantation syndrome during femoral arthroplasty. *Orthopedics.* 2013;36:463–7.
14. Urban MK, Sheppard R, Gordon MA, Urquhart BL. Right ventricular function during revision total hip arthroplasty. *Anesth Analg.* 1996;82:1225–9.
15. White JJ, Khan WS, Smitham PJ. Perioperative implications of surgery in elderly patients with hip fractures: An evidence-based review. *J Perioper Pract.* 2011;21:192–7.
16. Kotyra M, Houlitz E, Ricksten SE. Pulmonary haemodynamics and right ventricular function during cemented hemiarthroplasty for femoral neck fracture. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:1210–6.
17. Kotyra M, Houlitz E, Ricksten SE. Pulmonary haemodynamics and right ventricular function during cemented hemiarthroplasty for femoral neck fracture. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:1210–6.
18. Lafont ND, Kalonji MK, Barre J, Guillaume C, Boogaerts JG. Clinical features and echocardiography of embolism during cemented hip arthroplasty. *Can J Anesth.* 1997;44:112–7.
19. Ereth MH, Weber JG, Abel MD, Lennon RL, Lewallen DG, Ilstrup DM, et al. Cemented versus noncemented total hip arthroplasty-embolism, hemodynamics, and intrapulmonary shunting. *Mayo Clin Proc.* 1992;67:1066–74.
20. Kinoshita H, Iranami H, Fujii K, Yamazaki A, Shimogai M, Nakahata K, et al. The use of bone cement induces an increase in serum astroglial S-100B protein in patients undergoing total knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 2003;97:1657–60.
21. Sastre JA, López T, Dalmau MJ, Cuervo RE. Bone cement implantation syndrome during spinal surgery requiring cardiac surgery. *A A Case Rep.* 2013;15:82–5.
22. Sevt S. Fat embolism in patients with fractured hips. *Br Med J.* 1972;2:257–62.
23. Wheelwright EF, Byrck RJ, Wigglesworth DF, Kay JC, Wong PY, Mullen JB, et al. Hypotension during cemented arthroplasty. Relationship to cardiac output and fat embolism. *J Bone Joint Surg.* 1993;75:715–23.
24. Werner L. A response to 'Sudden deaths during hip hemiarthroplasty'. *Anaesthesia.* 2003;58:922–3.
25. Tryba M, Linde I, Voshage G, Zenz M. Histamine release and cardiovascular reactions to implantation of bone cement during total hip replacement. *Anaesthesist.* 1991;40:25–32.
26. Jensen JS, Trap B, Skydsgaard K. Delayed contact hypersensitivity and surgical glove penetration with acrylic bone cements. *Acta Orthop Scand.* 1991;62:24–8.
27. Bengtson A, Larsson M, Gammer W, Heideman M. Anaphylatoxin release in association with methylmethacrylate fixation of hip prostheses. *J Bone Joint Surg.* 1987;69:46–9.
28. Lewis RN. Some studies of the complement system during total hip replacement using bone cement under general anaesthesia. *Eur J Anaesth.* 1997;14:35–9.
29. Krebs J, Ferguson SJ, Nuss K, Leskosek B, Hoerstrup SP, Goss BG, et al. Plasma levels of endothelin-1 after a pulmonary embolism of bone marrow fat. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:1107–14.
30. British Orthopaedic Association [consultado 15 Feb 2016]. Disponible en: <https://www.boa.ac.uk/wp-content/uploads/2015/10/PRIMARY-TOTAL-HIP-REPLACEMENT-Blue-Book-2012.pdf> Primary total hip replacement: A guide to good practice. London: British Orthopaedic Association; 2012.
31. Koessler MJ, Fabiani R, Hamer H, Pitto RP. The clinical relevance of embolic events detected by transesophageal echocardiography during cemented total hip arthroplasty: A randomized clinical trial. *Anesth Analg.* 2001;92:49–55.