



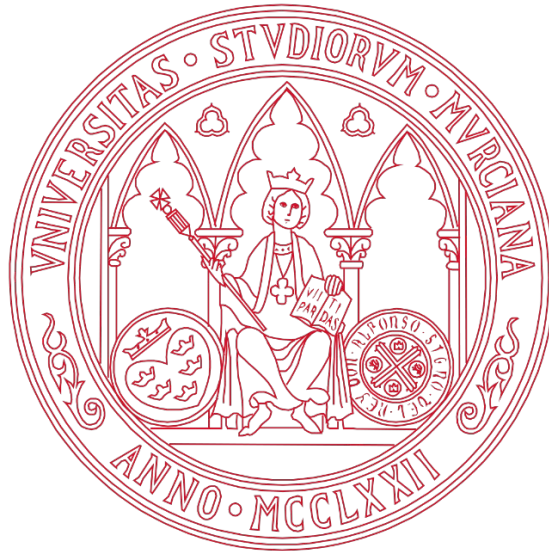
UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Planificación sobre Modelos Virtuales en 3D
y Uso de Bloques de Corte Personalizados
en Cirugía Sustitutiva de Rodilla**

D. Vicente Jesús León Muñoz

2021



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**PLANIFICACIÓN SOBRE MODELOS VIRTUALES EN 3D Y USO
DE BLOQUES DE CORTE PERSONALIZADOS EN CIRUGÍA
SUSTITUTIVA DE RODILLA**

D. Vicente Jesús León Muñoz

Directores:

Fernando Santonja Medina

Francisco Martínez Martínez

2021

**UNIVERSIDAD DE
MURCIA**



**UNIVERSIDAD DE MURCIA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA
Facultad de Medicina**

Fernando Santonja Medina

Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular del
Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología
de la Universidad de Murcia

AUTORIZA:

La presentación de la tesis doctoral titulada: **Planificación sobre modelos virtuales en 3D y uso de bloques de corte personalizados en cirugía sustitutiva de rodilla**, realizada por **D. Vicente Jesús León Muñoz**, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

Y, para que surta los efectos oportunos al interesado, firmo la presente en Murcia, a veintitrés de julio de dos mil veintiuno.

D. Fernando Santonja Medina

UNIVERSIDAD DE
MURCIA



UNIVERSIDAD DE MURCIA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA
Facultad de Medicina

Francisco Martínez Martínez

Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Asociado del
Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología
de la Universidad de Murcia

AUTORIZA:

La presentación de la tesis doctoral titulada: **Planificación sobre modelos virtuales en 3D y uso de bloques de corte personalizados en cirugía sustitutiva de rodilla**, realizada por **D. Vicente Jesús León Muñoz**, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

Y, para que surta los efectos oportunos al interesado, firmo la presente en Murcia, a veintitrés de julio de dos mil veintiuno.

D. Francisco Martínez Martínez

“Nuestra cabeza es redonda para permitir al pensamiento cambiar de dirección.”

Francis-Marie Martínez Picabia (1879-1953)

“La verdadera ciencia enseña, por encima de todo, a dudar y a ser ignorante.”

Miguel de Unamuno y Jugo (1864-1936)

Dedicatoria

A **Lola** y **Vicente**, madre y padre.

Cuánto me hubiera gustado ver esta tesis en vuestras manos. Os echo de menos.

A **Miriam**, mi amor. Diez elevado a doce. Siempre. Todo.

A **Vicenç**, mi otro amor.

Entschuldige, mein Sohn, für die gemeinsame Zeit mit Dir, die ich versäumt habe, um lernen zu können.

Agradecimientos

Esta tesis es fruto de muchos años de trabajo. No he estado sólo. Tengo cerca y lejos a muchas personas a las que deseo agradecer su apoyo, su enseñanza y su paciencia.

A mi familia más cercana, **Miriam** y **Vicenç**. Están. Siempre están. Mi gratitud es igual a “infinito más uno”, que dice nuestro hijo Vicenç.

A mis padres, **Lola** y **Vicente** (†). Todo lo hacían por nosotros. Nos enseñaron el valor del esfuerzo y del trabajo. Para mí es un enorme orgullo ser un León-Muñoz.

A mis hermanos, **Dolores**, **Juan** y **Amparo** y al resto de mi familia, que es muy grande, que puede estar muy lejos, pero que siempre está cerca. Gracias.

A mis directores de tesis, los doctores **Fernando Santonja Medina** y **Francisco Martínez Martínez**. Por apoyarme, corregirme, ayudarme y enseñarme. El profesor Santonja, **Fernando**, además, es mi tutor. Me ha escuchado, asesorado y acompañado. Gracias.

A mis maestros, **Manuel Marín Navarro** y **Ferrán Montserrat Ramón**. Tienen la culpa de que me dedique a la cirugía de la rodilla. Gracias, mil gracias.

A **Andreu Lladó Blanch, Carlos Mestre Cortadellas, Enric Serentill Miró (†), Carlos Torrens Cànovas y Santiago Zabala Ferrer**. Con ellos empecé a aprender.

A **Alonso Lisón Almagro**, por su amistad y su apoyo.

Al “Quirófano 4”, **Guadalupe Buitrago López, Pepi Lucas García y Ana Salinas Lozano**. De todas aquellas cirugías, todos estos datos. Con vosotras es muy fácil. Gracias.

A **Víctor Calvo Marcos y M^a José Cantero Sánchez**. También han hecho fácil lo difícil, muchos días.

A **José María González Garre, Vicente Pérez González y Ana M^a Sánchez López**. Por su paciencia y su trabajo. Sus imágenes han sido siempre la base.

A mis amigos, con los que he compartido el trabajo en la Sociedad Española de la Rodilla, **Óscar Ares Rodríguez, Pablo Barrena Sánchez, M^a Luisa Bertrand García, Enric Castellet Feliú, Enrique Gastaldi Orquín, Pedro Hinarejos Gómez, Joan Leal Blanquet, Manuel Leyes Vence, Francisco Maculé Beneyto, Antonio Maestro Fernández, Juan Carlos Martínez Pastor, Elvira Montañez Heredia, Francisco J. Montilla Jiménez, Néstor Moreno Moreu, Xavier Pelfort López y Andrés Valentí Azcárate**. Todos compartimos la pasión por la rodilla.

A la familia Medacta. A **Isabel Ibáñez García y Pedro Sancho Perles**. Siempre aportando soluciones. **Dario Bergadano, Giovanni Bonfà, Niccolò**

Galli, Gianluca Galloni, Silvio Manca, Andrea Parrinello, Francesco Siccardi y todos los ingenieros del "*Patient Matched Technology Department*" tienen parte de culpa de que piense en 3D.

A los "cachorros", **Jesús, Marc, Pablo, Eva, Irene, Javi, Carlos, Fernando, Juanfe, Alonso, Antonio, Gori, Alex, Ana, Domingo, Alejandro, Celia y Eduardo**. Gracias por vuestro cariño. Ha sido un lujo.

En mi vida laboral me he cruzado con muchas personas. De todas habré aprendido algo. Mi agradecimiento.

Tabla de contenidos / Índice

Resumen	21
Abstract	25
Capítulo 1 - Preámbulo	30
Estructura organizativa de la presente memoria de tesis doctoral	37
Capítulo 2 - Introducción	43
La artrosis de rodilla y el tratamiento de los estadios finales de la enfermedad	43
La artroplastia de sustitución de rodilla desde la perspectiva histórica	46
Aspectos controvertidos en la cirugía sustitutiva de rodilla: la alineación óptima	54
Aspectos controvertidos en la cirugía sustitutiva de rodilla: el sistema de instrumental óptimo	58
La computación como elemento necesario para la navegación quirúrgica	63
La fabricación aditiva y el prototipado rápido	69
La sinterización selectiva por láser	71
La impresión 3D y la cirugía sustitutiva de la rodilla	76
Capítulo 3 - Justificación de unidad temática	93
Capítulo 4 - Objetivos e hipótesis	99

Capítulo 5 - Resultados: compendio de publicaciones	106
Artículo 1	
Patient-specific instrumentation in total knee arthroplasty	107
Artículo 2	
Comparison of weight-bearing full-length radiographs and computed-tomography-scan-based three-dimensional models in the assessment of knee joint coronal alignment	109
Artículo 3	
Coronal and axial alignment relationship in Caucasian patients with osteoarthritis of the knee	111
Artículo 4	
Computed Tomography-Based Patient-Specific Instrumentation Loses Accuracy with Significant Varus Preoperative Misalignment	113
Artículo 5	
Patient-Specific Instrumentation Accuracy Evaluated with 3D Virtual Models	115
Artículo 6	
Planning on CT-Based 3D Virtual Models Can Accurately Predict the Component Size for Total Knee Arthroplasty	117
Artículo 7	
Influence of instrumentation on the surgical time to implant a total knee prosthesis	119

Artículo 8	
Impact of surgical instrumentation on hospital length of stay and cost of total knee arthroplasty	121
Artículo 9	
Revision of total knee arthroplasty with the use of patient-specific instruments: an alternative surgical technique	123
Capítulo 6 - Discusión	128
Capítulo 7 - Conclusiones	158
Referencias bibliográficas	162
Anexos	185

Resumen

En 2010 iniciamos un proceso de innovación tecnológica en la cirugía protésica de rodilla mediante la planificación sobre modelos virtuales en tres dimensiones a partir de imágenes de tomografía computarizada y el uso, como instrumental quirúrgico, de bloques de corte personalizados fabricados en poliamida mediante sinterizado selectivo por láser, tras su diseño asistido por ordenador. Estas plantillas se adaptan a la anatomía específica de cada rodilla a intervenir y permiten practicar las osteotomías necesarias para la implantación protésica con elevada precisión y sencillez. Sin embargo, la producción científica analítica de este tipo de sistemas a lo largo de los últimos diez años (más de trescientos artículos y de veinte metanálisis) objetiva escasa evidencia favorable a esta tecnología. El objetivo genérico de la presente tesis doctoral ha sido el análisis de las ventajas e inconvenientes de este tipo de instrumentales y, dada la amplitud del tema, hemos optado por limitar determinados aspectos en estudios más concretos, en forma de artículos científicos que se compendian en la presente tesis.

Hemos analizado el grado de alteración que supone la adquisición de las imágenes de tomografía computarizada en descarga y hemos observado que los modelos 3D subestiman el grado de deformidad de la articulación de la rodilla, tanto en varo como en valgo cuando se comparan con estudios radiográficos de la extremidad completa en bipedestación. A pesar de la información precisa

proporcionada por la tomografía computarizada y los modelos 3D (que debe la base para la planificación de las osteotomías), recomendamos también el estudio mediante telemetría para analizar la posición del eje de carga y para evaluar el grado de inestabilidad medio-lateral coronal.

Hemos estudiado la anatomía rotacional femoral y tibial de 385 rodillas artrósicas y hemos observado la existencia de relaciones lineales entre la alineación en plano coronal y la geometría rotacional femoral distal y tibial proximal.

Hemos estimado la pérdida de precisión del sistema respecto al grado de desalineación preoperatoria y hemos observado que la desalineación preoperatoria por debajo de 15° parece tener una influencia mínima en la alineación postoperatoria cuando se utiliza la tecnología a estudio. No obstante, el sistema pierde precisión, como todos los otros tipos de instrumental, ante deformidades severas.

Hemos evaluado tridimensionalmente 35 prótesis de rodilla implantadas mediante esta tecnología y hemos comparado los valores angulares planificados con los obtenidos. Pese a existir una diferencia estadísticamente significativa, no existe un tamaño de efecto relevante y esta discrepancia estadística no se ha reflejado en el resultado clínico.

Hemos analizado la capacidad del sistema para predecir el tamaño de los implantes definitivos de forma preoperatoria en 336 casos y hemos obtenido una coincidencia del 95,8% para el componente femoral y del 92,6% para el

componente tibial. Ello permite reducir el inventario y el instrumental necesario, mejorando la eficiencia en el bloque quirúrgico.

Hemos determinado el consumo de tiempo quirúrgico que ha sido significativamente menor, en términos estadísticos, cuando hemos empleado bloques de corte que cuando hemos empleado otros tipos de instrumental (9 minutos frente a instrumentales convencionales y 44 minutos frente a la cirugía asistida por navegador).

Hemos realizado un análisis de costes y hemos observado que la cirugía con plantillas personalizadas no disminuye la estancia hospitalaria y que el incremento no significativo de su coste se ve parcialmente compensado por el decremento significativo del sangrado y, quizá, por un incremento de eficiencia en el bloque quirúrgico.

Hemos ampliado la utilidad del sistema de planificación tridimensional a la cirugía de revisión de prótesis de rodilla y el uso de las plantillas como posicionadores de pines. Ello permite al cirujano transferir un complejo plan virtual preoperatorio a una situación quirúrgica real.

Abstract

In 2010 we began a process of technological innovation in prosthetic knee surgery by planning on virtual 3D models based on computed tomography images and customised cutting blocks made of polyamide by selective laser sintering as surgical instruments after computer-aided design. These templates adapt to the specific anatomy of each knee to be operated on and allow the osteotomies required for prosthetic implantation with high precision and simplicity. However, the analytical scientific production of this type of system over the last ten years (more than three hundred articles and twenty meta-analyses) shows little evidence in favour of this technology. The general objective of this doctoral thesis has been to analyse the advantages and disadvantages of this type of instrumentation, and, given the breadth of the subject, we have chosen to limit certain aspects in more specific studies in the form of scientific articles that summarised in this thesis.

We have analysed the degree of alteration involved in the acquisition of unloaded computed tomography images and observed that 3D models underestimate the degree of knee joint deformity in both varus and valgus compared to radiographic studies of the whole leg in a standing position. Despite the accurate information provided by computed tomography and 3D models (which should be the basis for planning osteotomies), we also recommend radiographic studies to analyse the loading axis position and assess the degree of coronal mediolateral instability.

We studied the femoral and tibial rotational anatomy of 385 arthritic knees and observed linear relationships between the coronal plane and the distal femoral and proximal tibial rotational geometry.

We estimated the loss of accuracy of the system concerning the degree of preoperative misalignment and observed that preoperative misalignment below 15° appears to have minimal influence on postoperative alignment when using the technology under study. However, the system loses accuracy, like all other types of instrumentation, with severe deformities.

We have evaluated three-dimensionally 35 knee prostheses implanted using this technology and compared the planned angular values with those obtained. Although there is a statistically significant difference, there is no significant effect size, and this statistical discrepancy was not reflected in the clinical outcome.

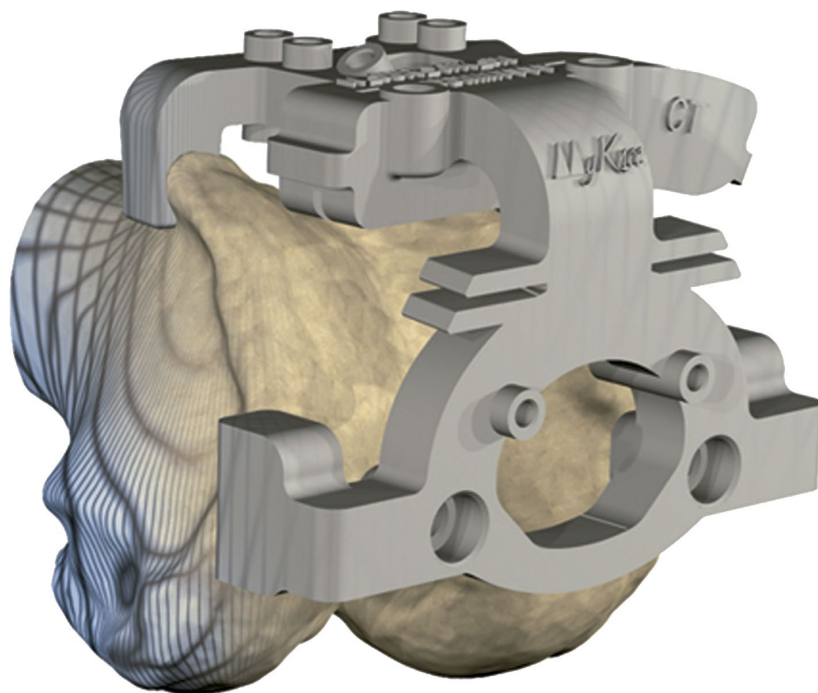
We have analysed the ability of the system to predict the size of definitive implants preoperatively in 336 cases and obtained a 95.8% match for the femoral component and 92.6% match for the tibial component. This allows us to reduce the inventory and instrumentation required, improving efficiency in the surgical block.

We determined the surgical time consumption, which was statistically significantly lower when we used cutting blocks than when using other instrumentation systems (9 minutes than conventional instrumentation and 44 minutes compared to navigator-assisted surgery).

We performed a cost analysis and observed that surgery with customised templates does not decrease hospital stay and that the non-significant increase in cost is partially offset by the significant decrease in bleeding and, perhaps, by the increase in efficiency in the surgical block.

We have extended the usefulness of the 3D planning system to revision knee replacement surgery and using the templates as pin positioners. This allows the surgeon to transfer a complex preoperative virtual plan into a real surgical situation.

Capítulo 1



Capítulo 1 - Preámbulo

En este primer capítulo describiremos la cronología de la presente tesis doctoral, que abarca mucho más que los últimos tres años, en los que se ha redactado y publicado los artículos científicos cuyo compendio forma el cuerpo de la tesis doctoral.

Esta tesis doctoral tiene su inicio, realmente, en noviembre de 2010, cuando el doctorando Vicente Jesús León Muñoz inicia un camino de innovación tecnológica consistente en la planificación de las cirugías sustitutivas de la rodilla sobre modelos virtuales en tres dimensiones (3D) y el uso de bloques de corte específicamente diseñados para cada paciente e impresos en poliamida como sistema de instrumentación en dichas cirugías.

El doctorando adquiere el conocimiento de la existencia de este tipo de tecnología durante el XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Rodilla, celebrado en abril del 2009 en Gijón. En la ponencia que trata de prótesis a medida, como argumentación de la necesidad de revisar el objetivo de la restauración del eje mecánico a cero grados, el Doctor Enric Castellet Feliú presenta los “bloques de corte a medida que persiguen reproducir el eje de flexo-extensión del componente femoral coincidiendo con el fémur, restableciendo los tres ejes cinemáticos de la rodilla”.

A esta aplicación práctica de la innovación tecnológica llega el doctorando con el firme convencimiento de que se trata de una adaptación de la cirugía

asistida por computadoras, que el doctorando emplea sistemáticamente hasta el 2010 en las cirugías protésicas de rodilla en la búsqueda del mayor grado de precisión posible.

Los meses previos a noviembre de 2010 suponen para el doctorando un periodo de intensa actividad de documentación y aprendizaje acerca de la tecnología, tanto de la plataforma que deberá emplear para la planificación sobre el modelo, como de la técnica de prototipado rápido de sinterización selectiva por láser (ingl. *Selective Laser Sintering* o *SLS*), que es el proceso aditivo que se emplea para la producción de las piezas (de las réplicas de la rodilla a intervenir y de las plantillas de corte personalizadas).

En aquel momento, las teóricas ventajas del diseño sobre modelos virtuales en 3D de las cirugías y del uso de los bloques de corte personalizados eran: (1) la precisión en la implantación de la prótesis en la posición óptima por la colocación en posición inequívoca del bloque de corte o plantilla sobre la anatomía de la rodilla, (2) la reducción de los gestos quirúrgicos necesarios durante la cirugía sustitutiva en comparación con instrumentales convencionales, que debía redundar en una disminución del tiempo quirúrgico, (3) la ausencia de penetración en los canales medulares femoral y tibial, con el consiguiente decremento en el sangrado y en el riesgo tromboembólico, (4) la disminución en los costes de esterilización, (5) el incremento en la eficiencia en el bloque quirúrgico, por la reducción del instrumental necesario para el acto quirúrgico y (6) la planificación interactiva, tridimensional y multidisciplinar de la cirugía (que suponía una disrupción en el concepto de planificación quirúrgica que se empleaba hasta el momento).

Desde 2011 hasta la actualidad, el doctorando establece diversas líneas de trabajo para evaluar los diferentes aspectos relacionados con la planificación virtual en 3D y las plantillas de corte personalizadas. Además, el doctorando (asesorado por la Ingeniera Informática, Doña Míriam López López) diseña el sistema de gestión de la información que será el fundamento para la creación de las diferentes bases de datos que se han empleado para el análisis de los artículos que constituyen la presente tesis doctoral. A lo largo de estos años, el doctorando ha entendido que la gestión de la información, su organización y automatización mediante una aplicación electrónica, era un aspecto fundamental para poder optimizar, por un lado, la actividad clínica y asistencial, y por otro la actividad investigadora. No debe obviarse, que cualquier tipo de proceso asistencial refleja cada una de las relaciones del paciente con el sistema sanitario. Estas relaciones se producen en diferentes lugares y momentos y el doctorando entendía que era necesario dotarlas de unicidad. Entendía que el volumen de datos útiles a partir de estas relaciones, que podían ser capturados, procesados, analizados y consultados, era enorme. El doctorando no ignoraba que el proceso de la cirugía sustitutiva de rodilla, en el que un conjunto de información complejo es la base de la toma de decisiones asistenciales y de la actividad científica, una adecuada gestión de la información representaba una inestimable ayuda. Ello, además, le ha permitido al doctorando una auditoría constante de estándares de calidad en la actividad, a lo largo de estos años.

Entre el 2011 y la actualidad, son numerosas las comunicaciones y ponencias a congresos por parte del doctorando, relacionadas con el tema de la presente tesis. Algunas han sido los esbozos sobre los que posteriormente se

desarrollarían los estudios que se han publicado, finalmente, y que constituyen el compendio de la presente tesis doctoral. La primera comunicación del doctorando relacionada con el tema de esta tesis se tituló “Bloques de corte personalizados para la cirugía protésica de rodilla” y se presentó en el formato de cartel científico en el XXX Congreso Nacional de la Sociedad de la Rodilla (SEROD), celebrado en San Sebastián en abril de 2011. A nivel internacional, el doctorando inició las comunicaciones relacionadas con el tema de la presente tesis doctoral con la ponencia “*Patient matched technology vs conventional instrumentation and CAS*” que presentó en el *6th Medacta Orthopaedic Research and Education (MORE Institute) International Symposium on total hip and total knee replacement*, celebrado en Stresa (Italia) en mayo del 2011.

Desde el 2011 hasta la fecha el doctorando ha presentado cuarenta y dos comunicaciones y ponencias en congresos en el ámbito nacional y catorce en congresos internacionales, relacionadas con el eje temático de la tesis. Algunos de dichos trabajos han sido premiados, como el titulado “Correlación entre la rotación externa femoral y la desaxación en el plano coronal”, que fue merecedor del premio a la mejor comunicación científica del XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de la Rodilla, celebrado en Las Palmas de Gran Canaria en abril del 2012 y que obtuvo una *Special Mention* en su categoría en el *17th European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology Congress (EFORT)*, celebrado en Ginebra en junio del 2016. También el trabajo “Utilidad de las plantillas personalizadas tras diseño 3D para la cirugía de revisión de prótesis de rodilla” fue seleccionada por el Comité Científico entre las 6 comunicaciones con opción a premio de mejor

comunicación en el ámbito de la rodilla en el VII Congreso Conjunto AEA-SEROD (XXXVII Congreso de la Asociación Española de Artroscopia y XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de la Rodilla), que se celebró en Santander en mayo del 2019.

En 2017, además, el doctorando publica el artículo científico *“Use of patient-specific cutting blocks reduces blood loss after total knee arthroplasty”* (León et al., 2017), que por ser anterior a la condición de doctorando, no se ha incluido como publicación compendiada en la presente tesis doctoral. En este artículo, el doctorando afirmaba que la instrumentación específica para cada paciente y la cirugía asistida por ordenador no requieren la violación de los canales intramedulares y que ello podía condicionar una disminución de la pérdida sanguínea en la cirugía sustitutiva. Se pretendía evaluar el impacto de los diferentes tipos de instrumentales en la pérdida de sangre y la necesidad de transfusiones y se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en una serie de 107 prótesis de rodilla consecutivas. El primer grupo se intervino con un instrumental estándar, el segundo con cirugía asistida por navegación quirúrgica y el tercer grupo con bloques de corte personalizados, tras planificación sobre modelos virtuales tridimensionales. La media (desviación estándar) de pérdida total de sangre calculada fue de 700 ml (401 ml) para el grupo intervenido con instrumentación estándar, 750 ml (271 ml) para grupo de cirugía asistida por navegación quirúrgica y 442 ml (160 ml) para el grupo intervenido mediante bloques de corte personalizados (la diferencia fue estadísticamente significativa de este último grupo respecto a los otros dos con una $p < 0,001$). También se encontraron diferencias significativas en cuanto a las necesidades de

transfusión. Se concluyó que el uso de bloques de corte personalizados para la implantación de las prótesis de rodilla, empleando torniquete de isquemia, reduce la pérdida hemática, cuando se compara con los otros sistemas de instrumentación.

En 2018 el doctorando inicia sus estudios del programa de Doctorado en la rama de Ciencias de la Salud en la Universidad de Murcia. Tutelado y aconsejado por el doctor Fernando Santonja-Medina el doctorando decide, tras una profunda reflexión, la elaboración de la tesis doctoral como compendio de publicaciones.

Los motivos que fundamentan la decisión de la modalidad por compendio de comunicaciones son la obtención de una mayor experiencia en metodología, ampliar la difusión de las investigaciones, el aumento de la productividad del doctorando, y los numerosos posibles aspectos desde los que analizar el tema central de la tesis (la cirugía sustitutiva de rodilla planificada sobre modelos virtuales en 3D y los instrumentales específicos personalizados) que condicionaba diferentes enfoques metodológicos, atendiendo a las particulares características de cada uno de dichos aspectos.

El doctorando ha presentado durante el periodo de 2018 a 2021 a sus codirectores de tesis los diferentes planes de investigación, con sus actualizaciones pertinentes, especificando el objeto de su proyecto investigador, el plan de trabajo, la metodología y las fuentes bibliográficas de información y de obtención de datos. Junto a su tutor, el doctorando ha establecido una estrategia para la construcción de la tesis mediante la integración de las diversas publicaciones alrededor de la unidad temática definida. La relación en este

periodo de tiempo entre el doctorando y su tutor ha sido amplia e intensa, ya que el ambicioso proyecto del doctorando ha marcado un ritmo de trabajo constante y exigente.

Por tanto, es posible afirmar que la presente tesis doctoral es el resultado de un proceso formativo e investigador del doctorando, que culmina con la publicación de los artículos constitutivos del compendio de dicha tesis y con la misma elaboración y redacción de la presente tesis, pero que abarca un periodo mucho más amplio de aprendizaje y estudio.

Estructura organizativa de la presente memoria de tesis doctoral

Según consta en el artículo 20.1 del Reglamento por el que se regulan las enseñanzas oficiales de Doctorado de la Universidad de Murcia (Aprobado en Consejo de Gobierno de 27 de enero de 2012 y modificado en Consejos de Gobierno de 26 de julio de 2013, 4 de octubre de 2013, 26 de marzo de 2014, 30 de abril de 2015, 20 de diciembre de 2018 y 15 de marzo de 2019): “Pueden optar por presentar su tesis en la modalidad de compendio de publicaciones los doctorandos que, en el período que media entre el aval de su plan de investigación con arreglo al artículo 11.6 del Real Decreto 99/2011, de 28 de enero, y la presentación de su tesis y con la autorización expresa de su director o codirectores de tesis, tengan publicados o aceptados un número mínimo de tres trabajos en revistas indizadas en bases de datos internacionales de reconocido prestigio o en revistas científicas o libros editados de importancia justificada, según los indicios de calidad establecidos por la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA) para cada una de las cinco ramas del conocimiento en la evaluación de la actividad investigadora. Dichos trabajos han de tener valor científico por sí y, al tiempo, han de configurar una unidad científica.”

Siguiendo dicha normativa relativa a los requerimientos formales y de estilo que deben seguir las tesis doctorales estructuradas como compendio de publicaciones, aprobada por el Consejo de Gobierno de la Universidad de Murcia, el presente trabajo contiene los siguientes apartados:

1. Una introducción general en la que se presentan los trabajos y se justifica la unidad científica de la tesis.

2. Un resumen global de los objetivos de la investigación.

3. Una copia completa de los artículos con la indicación de la referencia completa, de los datos personales de todos los autores y de la revista en que han sido publicados. Además, se indica cuál ha sido la aportación del doctorando en los trabajos incluidos. Se incluye, en la versión impresa de la presente tesis doctoral, la *Version of Record (VoR)* de cada uno de los artículos compendiados, como anexo.

4. Un resumen global de las conclusiones, en el que se unifican los resultados parciales presentados en cada uno de los trabajos.

También se ha añadido el apartado de Preámbulo y el de Referencias bibliográficas. Además, como anexo, se incluyen las defensas de los artículos compendiados ante los revisores, redactadas en su totalidad por el doctorando y las referencias de los artículos publicados por otros autores (hasta la fecha de depósito de la presente tesis doctoral), que citan alguno de los artículos compendiados en esta tesis.

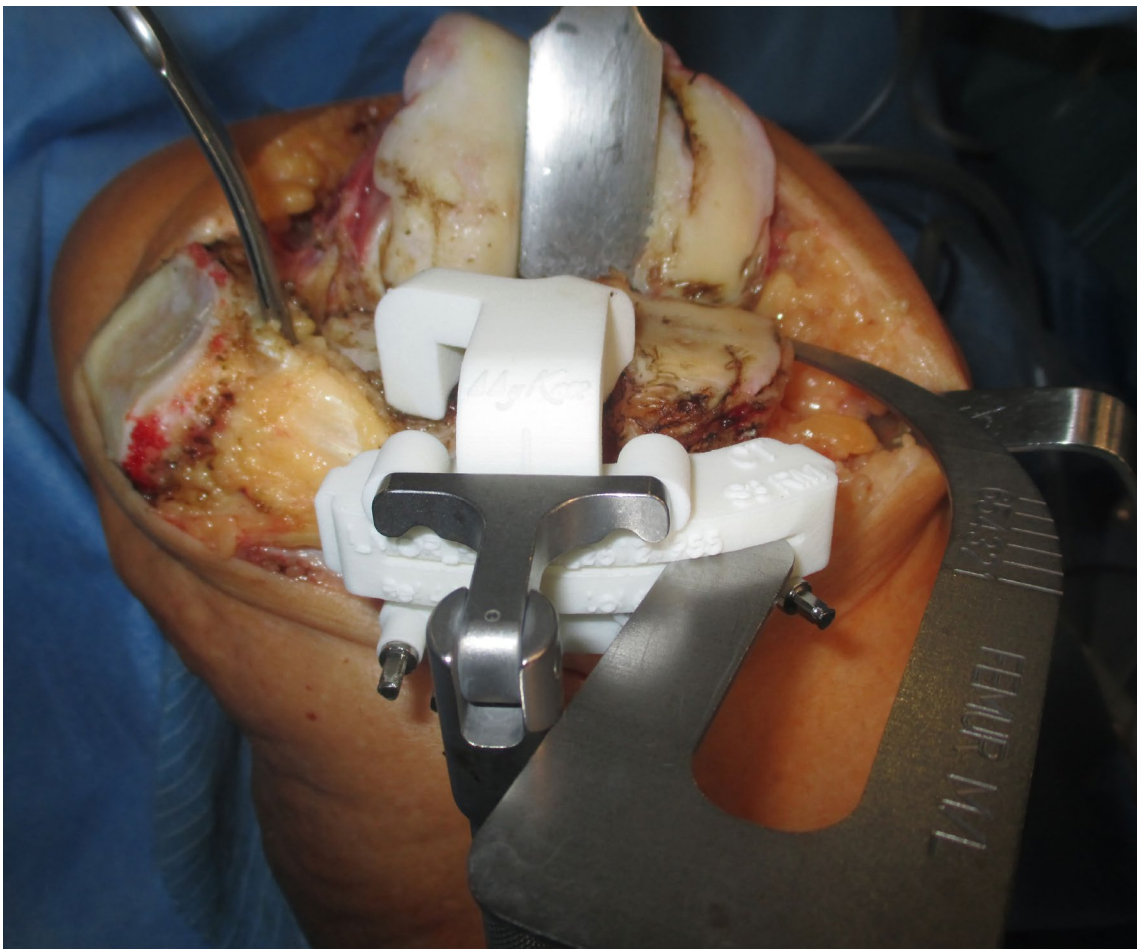
La presente tesis doctoral compendia nueve artículos científicos publicados, que se estructuran en cinco líneas de investigación:

- Línea de investigación 1, titulada: “Estado actual del tema. Revisión de la literatura.”
- Línea de investigación 2, titulada: “La planificación en tres dimensiones. Aspectos de las Ciencias Básicas.”

- Línea de investigación 3, titulada: “Análisis de la precisión.”
- Línea de investigación 4, titulada: “Análisis de beneficios en términos logísticos.”
- Línea de investigación 5, titulada: “I+D+i”

La Comisión General de Doctorado (Sección de Postgrado) vistos los informes previos de los Directores de la presente tesis (D. Fernando Santonja Medina y D. Francisco Martínez Martínez), y el visto bueno de la Comisión de Ramas de Conocimiento de Ciencias de la Salud, permite la presentación de la presente tesis doctoral como compendio de publicaciones con los siguientes nueve artículos seleccionados y propuestos por el doctorando, de los cuales un artículo corresponde a la línea de investigación 1 (Estado actual del tema. Revisión de la literatura), dos artículos corresponden a la línea de investigación 2 (La planificación en tres dimensiones. Aspectos de las Ciencias Básicas), dos artículos corresponden a la línea de investigación 3 (Análisis de la precisión), tres artículos corresponden a la línea de investigación 4 (Análisis de beneficios en términos logísticos) y un artículo corresponde a la línea de investigación 5 (I+D+i). Los nueve artículos han sido publicados.

Capítulo 2



Capítulo 2 - Introducción

La artrosis de rodilla y el tratamiento de los estadios finales de la enfermedad

La artrosis (del lat. cient. arthrosia [arthr(o)- ἄρθρον gr. 'articulación' más -ō-sis gr. 'proceso patológico']) es una enfermedad común y limitante. Es la causa más frecuente de incapacidad en personas de edad avanzada y representa una carga sanitaria considerable y creciente. La artrosis implica limitaciones para los individuos afectados y un elevado coste económico sobre el sistema sanitario (Loza et al., 2009) y, por tanto, sobre la economía de las diferentes administraciones.

El efecto combinado del envejecimiento de la población y el aumento de la tasa de obesidad, junto con el incremento en el número de lesiones articulares hace que la prevalencia de la artrosis aumente progresivamente y se ha estimado la afectación por artrosis en cualquier localización de 250 millones de personas a nivel mundial (Hunter y Bierma-Zeinstra, 2019) (el 3,26% de la población mundial en 2019). En 2014 y, teniendo en cuenta únicamente los cambios estructurales previstos de las variables edad y sexo de la población, se esperaba para el año 2032 un incremento de la prevalencia de la artrosis en cualquier localización del 26,6% al 29,0%, y del 13,8% al 15,2% en la articulación de la rodilla (Turkiewicz et al., 2014).

La rodilla, seguida por la mano y la cadera, es la localización más común de artrosis sintomática (Prieto-Alhambra et al., 2014; Hunter y Bierma-Zeinstra, 2019). En nuestro medio (España) se ha determinado una prevalencia del 10% de artrosis de rodilla (Prieto-Alhambra et al., 2014). Hace una década, ya se estimaba que el impacto sobre el sistema sanitario de la artrosis de rodilla y cadera era equivalente al 0,5% del producto interior bruto (Loza et al., 2009). Seguramente, este porcentaje sea en la actualidad mayor, tanto por los costes directos que supone el diagnóstico y tratamiento de una enfermedad cada vez más prevalente, como por los indirectos que suponen el asumir la incapacidad de los pacientes afectados.

La artrosis de rodilla o gonartrosis (del gr. γόνατο, 'rodilla' más artrosis) puede afectar a los tres compartimentos de la articulación (medial, lateral y patelofemoral) de forma aislada o combinada. Suele desarrollarse lentamente, a lo largo de un periodo de entre diez a quince años, e interfiere, progresivamente, en las actividades de la vida diaria de los pacientes afectados. Atrás ha quedado el clásico e inexacto concepto de "desgaste del cartílago articular" debido exclusivamente al envejecimiento y no relacionado con procesos inflamatorios. Pese a que siguen existiendo ciertas lagunas en el conocimiento exhaustivo de la fisiopatología de la gonartrosis, se acepta su origen multifactorial, y junto a los factores mecánicos e inflamatorios, influyen, también, factores genéticos, la edad, el sexo, la alineación de la extremidad (*genu varum* o *genu valgum*), la morfología de la articulación y la existencia de displasias, las secuelas postraumáticas y diferentes estados patológicos como la obesidad, diabetes mellitus, la sinovitis inespecífica, la existencia de mediadores inflamatorios

sistémicos y la presencia de determinados síndromes metabólicos (Michael et al., 2010).

El tratamiento de la gonartrosis debe tener como objetivos el alivio del dolor, mejorar la función y limitar la discapacidad del paciente, secundaria al proceso artrósico (Michael et al., 2010). Es, por tanto, un tratamiento encaminado a mejorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) del paciente.

En los estadios finales de la enfermedad artrósica de rodilla, ante el fracaso de todas las opciones terapéuticas conservadoras (farmacológicas y no farmacológicas) correctamente instauradas durante un periodo mínimo de seis meses y cuando la CVRS del paciente esté notablemente reducida por el proceso artrósico, se puede plantear el tratamiento quirúrgico sustitutivo, en aquellos pacientes que carezcan de contraindicaciones (Hunter y Bierma-Zeinstra, 2019). Se ha estimado una relación costo-efectividad de la cirugía sustitutiva adecuada solamente en los pacientes con una afectación más severa de su estado funcional (Ferket et al., 2017).

En estas condiciones (pacientes con severa afectación por enfermedades degenerativas o inflamatorias incapacitantes de la rodilla) la implantación de una prótesis total de rodilla (PTR), también denominada cirugía de artroplastia total de sustitución de rodilla (ATR), puede ser una opción efectiva. Se han demostrado resultados satisfactorios, con tasas de supervivencia del implante a los 10 a 15 años que se acercan al 95% (Chang et al., 2018; Rhee et al., 2019).

La artroplastia de sustitución de rodilla desde la perspectiva histórica

Existe constancia del interés de nuestros antepasados por sustituir parcialmente la extremidad inferior dañada para facilitar la marcha del individuo lesionado. Sirva como ejemplo el dedo artificial (probablemente uno de los dispositivos protésicos más antiguos de la historia de la humanidad) que se descubrió unido al pie derecho de una momia femenina enterrada en el cementerio del jeque 'Abd el-Qurna en Tebas Occidental (Luxor). La prótesis consta de cuatro partes elaboradas individualmente: la prótesis propiamente dicha (compuesta por el primer dedo) una plaqueta dorsal y una solapa lateral triangular, así como una correa textil (Nerlich et al., 2000).

La historia de la artroplastia de rodilla (el intento por mejorar la función de la rodilla mediante la modificación de las superficies articulares) se remonta a mediados o finales del siglo XIX (Insall y Clarke, 2004). Se atribuye a Sir William Fergusson la primera comunicación acerca de la artroplastia de resección de la rodilla, publicada en *Med Times Gaz* en 1861: *“Excision of the knee joint: Recovery with a false joint and a useful limb”*. El procedimiento consistía en la resección de ambas superficies articulares, aumentando la movilidad entre los segmentos mediante la formación de nuevas superficies subcondrales, pero originaba una laxitud ligamentosa que se traducía en inestabilidad articular (Dall’Oca et al., 2017). El concepto de interposición para evitar el crecimiento óseo entre las superficies articulares reseçadas, insertando un colgajo de cápsula articular entre ellas, se le atribuye a Aristide Auguste Stanislas Verneuil,

que ya en 1860 publicó en Arch Gen Med: *“De la creation d’une fausse articulation par section ou resection partielle de l’os maxillaire inferieur, comme moyen de remedier a l’ankylose vraie ou fausse de la machoire inferieure”* (Crockarell y Guyton, 2003; Dall’Oca et al., 2017).

El primer intento de artroplastia sustitutiva se le atribuye a Themistocles Gluck en 1890 con un implante manufacturado en marfil y fijado al tejido óseo mediante una combinación de colofonia (una resina sólida, producto de la destilación de la trementina) y yeso de París (Hsu y Siwiec, 2021). Este diseño no produjo resultados favorables y fue sustituido en la década de 1930 por implantes metálicos.

En la primera mitad del s. XX destaca la búsqueda de diferentes materiales para conseguir un adecuado resultado mediante la artroplastia de interposición y se emplearon varios elementos, como la grasa (Erich Lexer en 1917), la vejiga de cerdo (William S. Baer en 1918), grasa y fascia lata (Stephen B. Murphy en 1913, Vittorio Putti en 1921 y Frederick Houdlette Albee en 1928), celofán (J. Edouard Samson en 1949), láminas de nylon (John G. Kuhns y Theodore A. Potter en 1950) y piel (J.E. Brown en 1958) (Samson, 1949; Kuhns y Potter, 1950; Shiers, 1954; Murphy, 2008; Karachalios, 2015; Nicoli Aldini et al., 2016). Willis C. Campbell popularizó el uso de trasplantes libre de fascia como material de interposición (Figura 1) (Campbell, 1924). Con este tipo de artroplastias de interposición se comunicaron resultados relativamente favorables en rodillas anquilosadas, pero en general, los resultados a medio y largo plazo fueron decepcionantes (Campbell, 1924; Kuhns y Potter, 1950; Murphy, 2008).

Entre los años 1940 y 1950, varios autores proponen el uso de diferentes tipos de hemiartróplastias femorales o tibiales (Campbell y Rand, 2005; Townley y Marmor, 2005). Willis C. Campbell y Harold Boyd en 1940 y, posteriormente, Marius Nygaard Smith-Petersen en 1942, ensayan la hemiartróplastia femoral (moldes metálicos ajustados a los cóndilos femorales que articulan con la superficie articular tibial) (Crockarell y Guyton, 2003). En 1958, Duncan C. McKeever y David L. MacIntosh diseñaron, de forma similar, hemiartróplastias tibiales, inicialmente de material acrílico y posteriormente metálicas (MacIntosh y Hunter, 1972; Crockarell y Guyton, 2003). Las hemiartróplastias, tanto las femorales, como las tibiales fueron abandonadas. Por un lado, persistía el dolor originado en la superficie articular no recambiada y, por otro, la hemiartróplastia sufría un aflojamiento precoz, también doloroso. Mientras algunos cirujanos buscan diseños para sustituir las superficies de contacto articular entre fémur y tibia manteniendo las estructuras ligamentosas de los pacientes, otros diseñan y desarrollan implantes articulados específicos para casos de artropatía severa e inestabilidad, con la intención de suplir la función de los ligamentos estabilizadores de la rodilla (Karachalios, 2015).

En los años 50 se desarrollan los primeros implantes con articulación de tipo bisagra y tallos o vástagos intramedulares. Se le atribuye a Jean Judet el diseño de una de las primeras prótesis articuladas fabricada con material acrílico (Judet y Judet, 1975). J.M. Majnoni d'Intignano también diseña una prótesis en resina acrílica (Majnoni d'Intignano, 1950). En 1951 Börje Waldius y en 1954 Leslie Gordon Percival Shiers (Figura 2) emplean dispositivos con una articulación en bisagra simple para proporcionar estabilidad a la neoarticulación

y vástagos endomedulares para restaurar la alineación de la extremidad y consolidar el anclaje del implante (Shiers, 1954; Walldius, 1961).

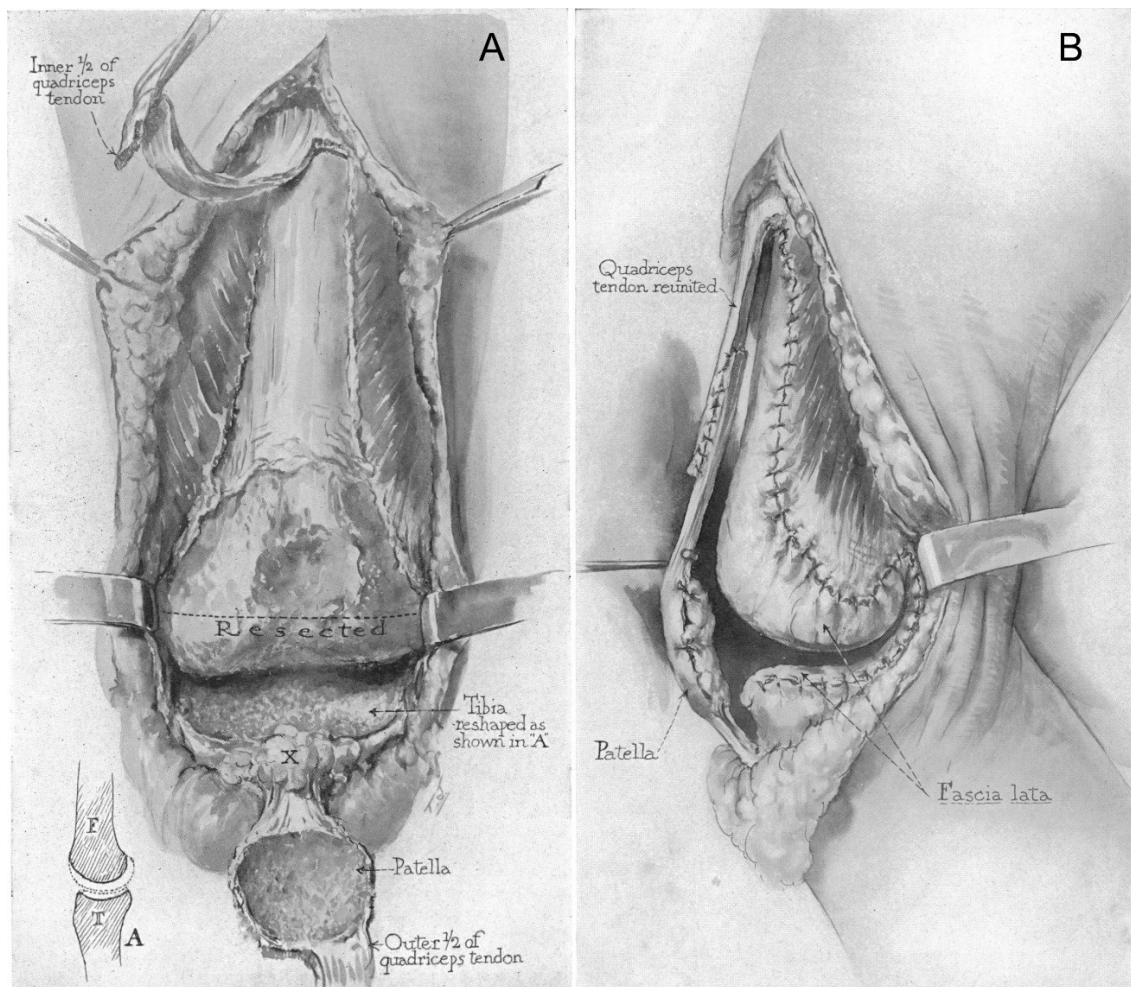


Figura 1. Descripción gráfica de la técnica quirúrgica de la artroplastia de interposición, descrita por Willis C. Campbell, en la que recomendaba (A) resear distalmente el fémur dejando un gran cóndilo y la tibia dejando una cavidad poco profunda. También recomendaba resear la mayor parte posible de patela. En la visión lateral (B) se observa el anclaje de la fascia lata en la artroplastia de interposición y el colgajo pedunculado que cubre la patela. Extraído de Campbell WC. Arthroplasty of the knee. Ann Surg 1924 Jul;80(1):88-102. Con la autorización de Wolters Kluwer Health, Inc.

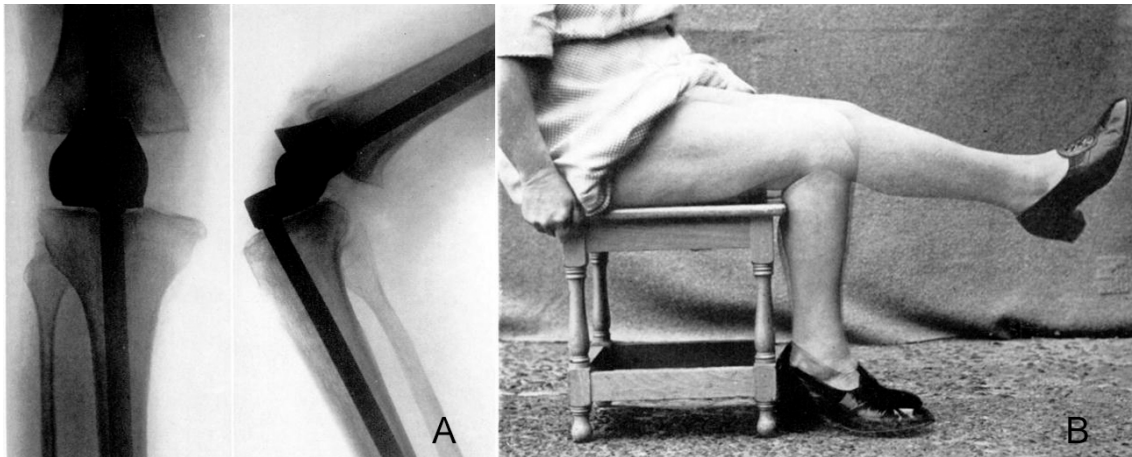


Figura 2. Artroplastia sustitutiva de rodilla derecha implantada por Leslie Gordon Percival Shiers en septiembre de 1953. En la figura 2A se observa el control radiográfico del implante a los nueve meses de la intervención y en la 2B, mediante superposición de fotografías, se muestra el rango de flexión y extensión de la paciente. Extraído de Shiers LG. Arthroplasty of the knee; preliminary report of new method. J Bone Joint Surg Br 1954;36-B(4):553-560. Con la autorización de British Editorial Society of Bone & Joint Surgery

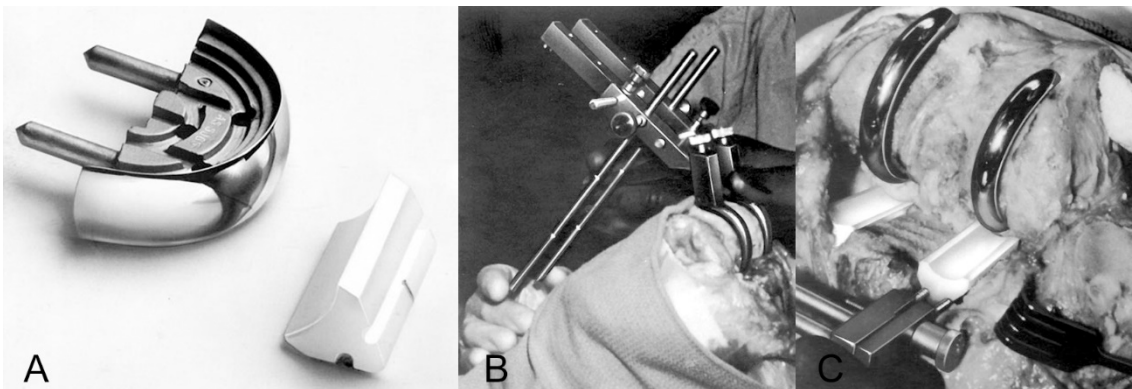


Figura 3. Imágenes de la geometría (A) y de la técnica de implantación (B y C) de los componentes de la prótesis policéntrica (*Polycentric Knee prosthesis*) diseñada por Frank Gunston. Extraído de Kurtz SM. The Origins and Adaptations of UHMWPE for Knee Replacements. En: Kurtz S, editor. UHMWPE Biomater. Handb., Elsevier; 2009, página 86. Con la autorización de Elsevier.

Estos implantes se caracterizaban por el reemplazo de las superficies articulares de fémur y tibia y por suplir la estabilidad mediante el mecanismo de

bisagra o charnela, que permitía exclusivamente el movimiento de flexoextensión alrededor de un eje transversal. En 1971, el grupo francés para la utilización y el estudio de las prótesis articulares (*Groupe pour l'utilisation et l'étude des prothèses articulaires, GUEPAR*) presenta el diseño de su charnela, con un desplazamiento posterior del eje de rotación y un recubrimiento femoral para la articulación con la rótula (Insall y Clarke, 2004; Aubriot et al., 2014). Tanto los diseños de bisagras de los 50, como los de los 70 fracasan por diferentes motivos: inestabilidad del aparato extensor, aflojamientos precoces, severas metalosis por la fricción metal-metal y rotura por fatiga de los vástagos (Mascard et al., 1998; Aubriot et al., 2014).

En las décadas de los 50 y 60 también se producen los diseños de los componentes tibiales metálicos y de componentes para la sustitución patelar para evitar el aflojamiento y el dolor residual patelofemoral (MacIntosh y Hunter, 1972; McKeever y Pickett, 2005; McKeever y Sherk, 2005). Sin embargo, la pobre reproducción de la geometría del movimiento de la rodilla, problemas de metalurgia, una fijación inadecuada y las frecuentes infecciones originan, aún, elevadas tasas de fracaso.

Las innovaciones, como la fijación del implante mediante cemento óseo o la introducción del polietileno de alta densidad como superficie de apoyo, dieron un notable impulso al desarrollo de las prótesis de rodilla (Karachalios, 2015; Dall'Oca et al., 2017). En 1971, Frank Gunston presenta el implante con el que intenta reproducir el movimiento policéntrico de la rodilla, diseñando de este modo la primera generación de prótesis de mínima restricción. Proyecta dos componentes para cada compartimento femorotibial (uno de acero inoxidable

que se inserta en el cóndilo femoral y otro de polietileno, para colocar en el platillo tibial), que requieren una exéresis mínima de tejido óseo y preservan ambos ligamentos cruzados (Figura 3) (Insall y Clarke, 2004; Gunston, 2006; Kurtz, 2009). Este concepto mantendría los grados de libertad de movimiento fisiológicos de la rodilla, pero presentaba una notable complejidad técnica de implantación, para la época.

En 1969, Nas S. Eftekhar presenta su diseño de un componente tibial consistente en una bandeja tibial metálica e insertos modulares de polietileno de alta densidad (Eftekhar, 1983).

La etapa que podemos considerar como moderna en el diseño protésico (prótesis de sustitución bicompartimental, con componentes tibial y femoral carentes de unión entre ellos, congruencia articular y estabilidad anteroposterior suficiente para poder prescindir de los ligamentos cruzados anterior y posterior) la inician en los años 70 Michael Freeman y Sav Swanson (un profesor de ingeniería mecánica), con el que posteriormente se conocería como modelo ICLH (*Imperial College London Hospital*) (Freeman et al., 1973).

También en los años 70, la experiencia del equipo del *Brigham Hospital* se traduce en el diseño de un implante con preservación del ligamento cruzado posterior (Scott, 1982) y en el *Hospital for Special Surgery*, se diseña la prótesis *Duocondylar* como una modificación de la prótesis policéntrica de rodilla (Scuderi et al., 2001; Insall y Clarke, 2004).

John N. Insall, no satisfecho con el concepto de las prótesis *Duocondylar* y *Duopatellar*, fue el principal investigador clínico en el diseño de la prótesis *Total*

Condylar, que implanta por primera vez en 1974. Este diseño, con sacrificio del ligamento cruzado posterior, con una superficie articular conformada con escudo femoral anterior y con un componente rotuliano en forma de cúpula, se puede considerar, el primer implante de diseño moderno (Scuderi et al., 2001). Durante los siguientes años John N. Insall modifica el diseño para incrementar la estabilidad posterior en flexión. Trabaja junto al ingeniero Albert Burstein en un implante con un sistema de estabilización posterior (un mecanismo de leva que evitaba el retroceso posterior de la rodilla en flexión) (Insall et al., 1982; Scott y Rubinstein, 1986; Scuderi et al., 2001; Insall y Clarke, 2004).

Desde estos avances en las décadas de los 70 y 80, los diseños se han centrado en intentar replicar la anatomía y la geometría del movimiento de la rodilla sana. El progreso en el desarrollo de los materiales de fabricación y el consecuente beneficio respecto a la resistencia al desgaste de las superficies de apoyo se ha acompañado de notables mejoras en los sistemas de fijación o anclaje (Insall y Clarke, 2004).

Aspectos controvertidos en la cirugía sustitutiva de rodilla: la alineación óptima

A pesar del progreso del conocimiento, de la tecnología relacionada, de las formas de estudio y análisis y del conocimiento biomecánico de la cinética y cinemática de la rodilla, existen diferentes aspectos controvertidos en la cirugía protésica de rodilla.

Un aspecto aún no aclarado es el de la alineación óptima (Thienpont et al., 2013; Becker et al., 2016; Hirschmann et al., 2018; Lustig et al., 2021). Entendemos por alineación la orientación espacial del implante respecto a determinados ejes de la extremidad (Rivière et al., 2017, 2018; Oussedik et al., 2020). En 1973, Michael Freeman postula las bases de la alineación mecánica con osteotomías perpendiculares a los ejes mecánicos femoral y tibial, tanto en el plano coronal, como en el sagital (Freeman et al., 1973). Hasta hace escasos años, se ha asumido que el restablecimiento de un eje mecánico neutro incrementaba la supervivencia del implante (Jeffery et al., 1991; Berend et al., 2004; Fang et al., 2009). Entendemos como eje mecánico neutro un ángulo femorotibial mecánico o *Hip-Knee-Ankle angle (HKA)* de $180^\circ \pm 3^\circ$. El ángulo femorotibial mecánico (Figura 4) se obtiene por la intersección del eje mecánico femoral (eje entre el centro de la cabeza femoral y el centro de la escotadura intercondílea) con el eje mecánico tibial (eje desde el punto medio de las espinas tibiales hasta el centro de la articulación tibio-astragalina). Es ampliamente aceptado el postulado de que la desalineación puede aumentar el desgaste por fuerzas de cizallamiento o por una distribución no homogénea de la presión entre

el componente femoral y el inserto y, por tanto, puede comprometer los resultados a largo plazo, independientemente de los resultados clínicos (Halder et al., 2012; Nakamura et al., 2017; Teeter et al., 2018). No obstante, diferentes estudios discrepan con este postulado clásico y han objetivado la ausencia de diferencias significativas en la supervivencia de las prótesis de rodilla con una alineación postoperatoria neutra o fuera de dicho rango de $180^\circ \pm 3^\circ$ (Bankes et al., 2003; Parratte et al., 2010; Bonner et al., 2011; Argenson et al., 2013; Abdel et al., 2018). Además, diferentes estudios discrepan con la necesidad de obtener una alineación neutra para un resultado clínico y funcional satisfactorio (Matziolis et al., 2010; Vanlommel et al., 2013; Hadi et al., 2016; Nishida et al., 2017). Incluso, la determinación instrumentada intraoperatoria de los valores de carga en prótesis alineadas dentro o fuera del rango de los $180^\circ \pm 3^\circ$ es comparable, sin evidencia de sobrecarga del compartimento medial o lateral de la rodilla (Shelton et al., 2017).

Se ha comunicado la existencia de un porcentaje variable (entre el 10% y el 20%) de insatisfacción tras la cirugía sustitutiva de la rodilla (D. Nam et al., 2014; Gunaratne et al., 2017; Halawi et al., 2019). Pero, ignoramos el grado de influencia de la alineación postoperatoria obtenida en dicho porcentaje. Seguramente, en las próximas décadas, mediante la integración de la Minería de Datos y el *Big Data*, podremos analizar conjuntos de datos para identificar relaciones significativas, y utilizar estas relaciones para establecer orientaciones precisas acerca de la alineación óptima individualizada de los componentes en los planos coronal, sagital y axial. Actualmente, aún carecemos de dichos modelos matemáticos predictivos y nos encontramos en un momento crítico del

debate por la alineación óptima entre las diferentes alternativas descritas. Es cierto que la opinión mayoritaria entre los cirujanos es que un eje mecánico neutro sigue siendo un objetivo razonable, mientras no sea posible generar datos adicionales para determinar con precisión la alineación postoperatoria individual ideal para cada paciente. Esta es, incluso, la conclusión a la que llegan los autores que objetivan la ausencia de diferencias en la supervivencia de prótesis de rodilla con alineación neutra y prótesis fuera de rango (Parratte et al., 2010). Por tanto, la opción sistemática de la alineación mecánica (Freeman et al., 1973) y la técnica de la resección medida (Scuderi e Insall, 1989; Poilvache et al., 1996), para la ubicación rotacional del componente femoral, son las variantes más empleadas. Otros autores se encuadran en el lado opuesto, constituyendo una corriente de opinión que defiende alternativas personalizadas de alineación, como la alineación cinemática, la alineación cinemática restringida, la alineación cinemática inversa y la alineación funcional (Lustig et al., 2021). Las cirugías sustitutivas que se han analizado para los artículos compendiados en la presente tesis parten del objetivo de la alineación mecánica.



Figura 4. Determinación del ángulo femorotibial mecánico o *Hip-Knee-Ankle angle* (*HKA*) en un estudio radiográfico telemétrico de extremidades inferiores, de forma preoperatoria. El ángulo femorotibial mecánico (*HKA*) se obtiene por la intersección del eje mecánico femoral (1) (eje entre el centro de la cabeza femoral y el centro de la escotadura intercondílea) con el eje mecánico tibial (2) (eje desde el punto medio de las espinas tibiales hasta el centro de la articulación tibio-astragalina).

Aspectos controvertidos en la cirugía sustitutiva de rodilla: el sistema de instrumental óptimo

Con independencia de la alineación óptima para conseguir el mejor resultado funcional y la mayor supervivencia del implante posibles, otro aspecto controvertido en la cirugía sustitutiva de rodilla es el sistema de instrumental quirúrgico específico más adecuado para la implantación (entendemos por sistema de instrumental al conjunto de elementos y dispositivos empleados durante el proceso quirúrgico). Con los instrumentales convencionales (guías de corte que se anclan mediante varillas intramedulares al fémur o mediante varillas intra o extramedulares a la tibia y cuya orientación para determinar los planos de corte óseo depende de referencias visuales del cirujano) se han comunicado errores de la alineación deseada en un porcentaje que puede llegar hasta el 30%, lo que ha incentivado el desarrollo de innovaciones tecnológicas encaminadas a incrementar la precisión y eficiencia del proceso quirúrgico (Bankes et al., 2003; Mihalko et al., 2005; Siston, 2005; Arbab et al., 2018).

En los años 90 se introduce, como sistema de instrumental para la cirugía protésica de rodilla, la cirugía asistida por ordenadores (en su acrónimo inglés CAS, de *computer-assisted surgery* o CAOS, de *computer-assisted orthopaedic surgery*). Este sistema sustituye las referencias visuales del cirujano por la monitorización por parte de dispositivos informáticos de la ejecución de la técnica en tiempo real, con el objetivo principal de incrementar la precisión geométrica. Se les atribuye a Saragaglia y a Picard el inicio de la navegación quirúrgica para la implantación de prótesis de rodilla (Amiot y Poulin, 2004).

El sistema funciona a partir de un elemento virtual del anatómico a intervenir (la rodilla) y de los necesarios para establecer los puntos de inicio de las semirrectas que constituyen los ejes sobre los que se orientará la ubicación espacial del implante. Este elemento virtual se extrae por digitalización previa de estudios por la imagen del elemento anatómico o por digitalización intraoperatoria, a partir de la adquisición de puntos de referencia que se procesan para establecer la geometría de dicho elemento anatómico. Se denomina navegador al sistema que permite el flujo de información y, por tanto, la aplicación de los cálculos realizados sobre el elemento virtual al elemento anatómico. El navegador consta de una plataforma informática, un sistema de rastreo y una serie de marcadores de referencias. La plataforma informática es el dispositivo electrónico (el ordenador, computador o computadora) que coordina el flujo de información (conjunto de datos), la interpreta y realiza automáticamente las pertinentes operaciones matemáticas y lógicas atendiendo a una secuencia de instrucciones determinada (el programa informático o de computadora). El sistema de rastreo es el mecanismo de comunicación entre las referencias o marcadores aplicadas sobre el elemento anatómico y la plataforma informática. Los sistemas de rastreo más empleados, por su fiabilidad y precisión, son los ópticos por radiación electromagnética infrarroja (radiación con longitudes de ondas entre 1 milímetro y 750 nanómetros). Varias cámaras ópticas de detección de infrarrojos recogen la posición exacta de los emisores en un sistema de coordenadas ortogonales (x, y, z). Los emisores de infrarrojos pueden ser diodos activos o reflectantes pasivos. Con este tipo de sistemas se han estimado errores medios en la determinación de puntos aislados de 0,638 mm (0,244 mm a 0,931 mm), de 0,355 mm (0,001 mm a 1,338 mm) en la

determinación de las distancias y de $0,39^\circ$ ($0,06^\circ$ a $0,69^\circ$) en la determinación de los ángulos y, por tanto, en todas las adquisiciones, un error medio estadísticamente inferior a 1 mm o 1° ($p < 0,001$) (Lustig et al., 2011).

Existen suficientes evidencias sobre la precisión de la cirugía asistida por computadoras. Con respecto a los sistemas de instrumentales convencionales, la CAS mejora significativamente la alineación, y el posicionamiento geométrico de la prótesis, y reduce el número de casos fuera del rango de 3° (Mason et al., 2007; Fu et al., 2012; Hetaimish et al., 2012). Además, se ha comunicado cierto beneficio respecto a la precisión en el equilibrio de los complejos ligamentosos mediales y laterales, en el dimensionado de los componentes protésicos, en la evaluación intraoperatoria de la geometría del movimiento, en la reducción de la pérdida de sangre durante y tras la intervención y en la disminución de la incidencia de eventos embólicos (Anderson et al., 2005; Catani et al., 2008; Hinarejos et al., 2009; Mullaji y Shetty, 2009). Sin embargo, también se han publicado limitaciones de la CAS, como prolongación del tiempo quirúrgico, costes más elevados, errores en el registro de los puntos de referencia, aflojamiento de las clavijas de anclaje de los elementos emisores y fracturas secundarias a los orificios de dichas (Bae y Song, 2011; León-Muñoz et al., 2019b; Novoa-Parra et al., 2020). Otro aspecto controvertido del uso sistemático de la asistencia por computadoras en la cirugía sustitutiva de rodilla son los resultados clínicos y funcionales, la supervivencia y la relación coste-beneficio del sistema (de Steiger et al., 2015; Jones y Jerabek, 2018; Kim et al., 2018; Ollivier et al., 2018; Panjwani et al., 2019).

Recientemente, se han empleado sistemas de navegación basados en acelerómetros, que utilizan dispositivos de un solo uso estériles dentro del campo operatorio para determinar las referencias anatómicas necesarias y establecer, así, los planos de resección del fémur distal y de la tibia proximal (Nam et al., 2012 y 2014; Jones y Jerabek, 2018). Los estudios publicados discrepan sobre las ventajas e inconvenientes de estos sistemas inalámbricos y carentes de imágenes en lo que respecta a la precisión en la alineación, el tiempo quirúrgico y los resultados clínicos y funcionales (Gharaibeh et al., 2017; Goh et al., 2018; Jones y Jerabek, 2018; Argenson, 2019; Budhiparama et al., 2019).

En la década de los 80 se introduce la robótica en la cirugía ortopédica. Ello supone una nueva forma de emplear la tecnología cooperativa del diseño asistido por computadoras y la manufactura o fabricación asistida por computadoras (el *CAD/CAM*, que posteriormente definiremos ampliamente) en los quirófanos con la intención de incrementar la seguridad y precisión, disminuir las complicaciones y la agresión sobre los tejidos (Bargar, 2007). La tecnología robótica está cada vez más presente en la cirugía sustitutiva de la rodilla, sin estar exenta de cierta controversia, ya que frente a metanálisis que indican una alineación más precisa con la robótica y un incremento en las puntuaciones de diferentes escalas de valoración respecto a las prótesis implantadas con tecnologías convencionales (Agarwal et al., 2020), otros autores publican en estudios prospectivos aleatorizados la ausencia de diferencias significativas a 10 años entre las prótesis implantadas mediante tecnología robótica o mediante sistemas de instrumentación convencional en cuanto a las puntuaciones de los resultados funcionales, las tasas de aflojamiento aséptico, la supervivencia

general y las complicaciones y, por tanto, desaconsejan su uso generalizado (Kim et al., 2020). Es más, se ha publicado que los estudios en los que existen conflictos de interés por parte de los autores son más propensos a los resultados favorables de la robótica en cirugía sustitutiva articular, que los artículos publicados por investigadores que no presentan conflicto de interés alguno (DeFrance et al., 2021).

La computación como elemento necesario para la navegación quirúrgica

Todos los sistemas de navegación quirúrgica y, obviamente, la tecnología que hace posible la generación de modelos virtuales y la planificación sobre ellos y la robótica, requieren máquinas de computación. El desarrollo de una máquina de computación precisa un mecanismo para, al menos, dos funciones básicas: el almacenamiento y la manipulación aritmética de los números, y algún mecanismo de control por el que una serie de operaciones aritméticas pueda combinarse para producir el resultado de un cálculo deseado (Bromley, 1990). La informática, el procesamiento automático de la información mediante sistemas electrónicos y sistemas computacionales, aparece en el s. XX y presenta un rápido desarrollo. Se estima que las primeras máquinas capaces de realizar cálculos matemáticos se remontan al s. XVII con los inventos de Blaise Pascal (*roue pascaline*, rueda de pascal o pascalina, de 1642) y de Gottfried Wilhelm Leibniz (*Stepped Reckoner*, de 1670) (Shallit, 1995; Hoyle, 2006). A mediados del s. XIX, Charles Babagge describe (aunque no construye) la máquina analítica (*Analytical Engine*), que se considera como la primera máquina capaz de desarrollar programas de computación (Bromley, 1990, 1998; Hoyle, 2006). El diseño se realiza con engranajes, ejes y tarjetas perforadas, similares a las que inventara Joseph Marie Jacquard para programar sus telares.

En los conceptos descritos por Charles Babagge se basa el que se considera primer ordenador electromecánico, el *IBM Automatic Sequence Controlled Calculator (ASCC)*, o *Harvard Mark I* o *Mark I* (construido por Howard

Aitken en 1944). La Mark I era una calculadora sincrónica paralela que podía realizar la búsqueda en tablas y las cuatro operaciones aritméticas fundamentales, en cualquier secuencia especificada, sobre números de hasta 23 dígitos decimales. Disponía de 60 registros de conmutación para las constantes, 72 contadores de almacenamiento para los resultados intermedios, una unidad central de multiplicación-división, contadores funcionales para el cálculo de las funciones trascendentales y tres interpoladores para la lectura de las funciones perforadas en la cinta. La entrada numérica se realizaba en forma de tarjetas perforadas, cinta de papel o interruptores ajustados manualmente. La salida se imprimía con máquinas de escribir eléctricas o se perforaba en tarjetas. La secuenciación de las operaciones se realizaba mediante una cinta perforada (IBM's ASCC introduction 2, s. f.). También se ha considerado a la Z1 de 1938 o la Z3 de 1941, fabricadas por Konrad Zuse, como las primeras máquinas programables y completamente automáticas. Otros, estiman que la *Atanasoff Berry Computer (ABC)* fue la primera computadora electrónica y digital automática que se usó con números y letras. Fue diseñada y construida por John Vincent Atanasoff y Clifford Edward Berry entre 1937 y 1942 para resolver sistemas de ecuaciones lineales, pero nunca funcionó correctamente (Shallit, 1995).

La invención del transistor en 1947 por John Bardeen, Walter Brattain y William Shockley (que les supondría el Premio Nobel de Física en 1956) transformó completamente el concepto de computadora y posibilitó la revolución de los microprocesadores (Shallit, 1995). A partir de la década de 1950 comienzan a emplearse exclusivamente componentes electrónicos (obviándose

los mecánicos) en la fabricación de ordenadores. Se atribuye a Jack Kilby y Robert Noyce el invento del circuito integrado en 1959.

El concepto de gráficos de computadora o gráficas computacionales (*Computer Graphics*) fue acuñado por William Fetter en 1960 para describir las simulaciones de figuras humanas para estudios ergonómicos de la compañía aeronáutica Boeing.

El término diseño asistido por ordenador (*Computer Aided Design* o su acrónimo en inglés *CAD*) es empleado inicialmente por Douglas T. Ross, investigador del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), a principios de la década de 1950 (Hurst et al., 1989). El primer uso comercial del diseño asistido por ordenador lo desarrolla Patrick J. Hanratty en 1957, que es considerado como el padre de *CAD/CAM* (acrónimo en inglés de *Computer Aided Manufacturing*) (Waurzyniak, 2010). Sin embargo, se considera que el primer *software* (conjunto de programas, instrucciones y reglas informáticas para ejecutar ciertas tareas en una computadora) de *CAD* fue el denominado *Sketchpad*, diseñado también en el MIT por Ivan Edward Sutherland como parte de su tesis doctoral "*Sketchpad: A man-machine graphical communication system*" en 1962 (Sutherland, 1963). El *Sketchpad* es uno de los programas informáticos más influyentes jamás escritos, como se reconoce en la nominación de Sutherland para el premio Turing (premio que se concede anualmente por la Asociación para la Maquinaria Computacional), en 1988. Esta influencia no es tanto por lo que el programa ejecuta, sino por las ideas que Sutherland introduce relativas a la comunicación entre la persona y el ordenador.

“The Sketchpad system makes it possible for a man and a computer to converse rapidly through the medium of line drawings. Heretofore, most interaction between men and computers has been slowed down by the need to reduce all communication to written statements that can be typed; in the past, we have been writing letters to rather than conferring with our computers. For many types of communication, such as describing the shape of a mechanical part or the connections of an electrical circuit, typed statements can prove cumbersome. The Sketchpad system, by eliminating typed statements (except for legends) in favor of line drawings, opens up a new area of man-machine communication.”
(Sutherland, 1963)

El diseño asistido por computadora (CAD) tiene por objeto generar modelos de objetos, piezas, estructuras o productos con unas características geométricas de tamaño, contorno o forma determinadas (Memon et al., 2020). Estos modelos son almacenados como archivos digitales y permiten diferentes simulaciones para validar el correcto funcionamiento, resistencia y comportamiento de la pieza, objeto o producto ante determinadas condiciones, en fases muy tempranas del desarrollo, mucho antes de la producción, optimizando la inversión y el desarrollo del producto, eliminando pruebas físicas y sustituyéndolas por pruebas sobre el prototipo virtual.

Los gráficos en tres dimensiones o gráficos 3D son una representación tridimensional de datos numéricos por medio de varias líneas que hacen visible la relación geométrica que esos datos guardan entre sí. La computadora realiza los cálculos pertinentes para renderizar (del inglés *rendering*; proceso que permite obtener imágenes digitales tomadas del modelo tridimensional, a través

de software dedicados) y simular de modo fotorrealista el modelo 3D en una imagen bidimensional visible en un monitor o pantalla. El modelo 3D es la representación matemática del objeto en tres dimensiones y el gráfico o imagen 3D es su proyección tras la renderización (Espinel Velasco, 2016).

Mediante los procesos de prototipado, la representación matemática del objeto no está confinada en el mundo virtual, ya que puede generarse como un objeto físico tridimensional (Espinel Velasco, 2016). Este proceso se basa en la fabricación asistida por computadoras (*Computer Aided Manufacturing* o *CAM*). La *CAM* ofrece grandes ventajas con respecto a los métodos tradicionales de manufactura. Fundamentalmente, incrementa la precisión, evitando los errores debidos a la intervención de un operador humano. El origen de la fabricación asistida por computadoras u ordenadores radica en el control numérico o control decimal numérico, que es el sistema de automatización de máquinas operadas mediante comandos programados en un medio de almacenamiento, desarrollado por John Thoren Parsons (considerado por diferentes autores como el padre de la segunda revolución industrial). En 1947, inventó junto a Frank L. Stulen una fresadora controlada por tarjetas perforadas, tras adaptar una máquina de computación IBM (Kocovic, 2017). Dicha fresadora podía fabricar plantillas de medidas precisas y de una forma automática gracias a los cálculos del control numérico.



Figura 5. Recorte de prensa del artículo publicado por Kathleen Sullivan en el periódico Austin American Newspaper, el 4 de diciembre de 1987. En la imagen Carl Robert Deckard y Joseph J. Beaman.

United States Patent [19] [11] **Patent Number:** **4,863,538**
Deckard [45] **Date of Patent:** **Sep. 5, 1989**

[54] **METHOD AND APPARATUS FOR PRODUCING PARTS BY SELECTIVE SINTERING**
 [75] **Inventor:** Carl R. Deckard, Austin, Tex.
 [73] **Assignee:** Board of Regents, The University of Texas System, Austin, Tex.
 [21] **Appl. No.:** 920,580
 [2] **Filed:** Oct. 17, 1986
 [51] **Int. Cl.:** B27N 3/00; B32B 31/00; B23K 9/00; B29C 67/00
 [52] **U.S. Cl.:** 156/62.2; 156/272.8; 219/121.66; 219/121.8; 219/121.85; 264/58; 264/113; 264/125
 [58] **Field of Search:** 219/121 LE, 121 LF, 219/121 LC, 121 LD, 121 LW, 121 LM; 419/5, 8, 427/53.1; 428/548; 156/630, 643, 345, 272.8, 62.2; 264/56, 58-67, 113, 122, 125, 126, 127

[56] **References Cited**
U.S. PATENT DOCUMENTS
 2,076,952 4/1937 Kratky 75/137
 3,848,104 11/1974 Locke 219/121 LE
 3,985,995 10/1976 Brandt et al. 219/716
 4,117,502 9/1978 Earle et al. 219/121 LM
 4,135,902 4/1979 Oehle 219/121 LF
 4,270,675 6/1981 Wicks et al. 222/156
 4,300,474 11/1981 Livsey 118/641
 4,323,756 4/1982 Brown et al. 219/121 LF
 4,474,861 10/1984 Eocer 219/121.65 X
 4,540,867 9/1985 Ackerman 219/121 LN
 4,575,330 3/1986 Hall 425/174
 4,752,352 6/1988 Feygin 428/548 X

FOREIGN PATENT DOCUMENTS
 0209366 1/1987 European Pat. Off.
 2263777 7/1975 Fed. Rep. of Germany
 137951 10/1979 Fed. Rep. of Germany
 57-156959 3/1984 Japan
 57-185536 5/1984 Japan
 1215184 12/1970 United Kingdom

OTHER PUBLICATIONS
 Takei et al., Journal of Applied Physics, "Rhenium Film Preparation By Laser Melting", May 1980, pp. 2903-2308.
 "Sculpting Parts with Light", Machine Design (Mar. 6, 1986) pp. 102-106.
 Chicago Enterprise, vol. I, No. II (May 1987).
 Crain's Chicago Business (1987).
 Machine and Tool Blue Book "Laser-Cut Laminations For Complex Parts" (4/87).
 Laser Focus/Electro-Optics, p. 41 (Jun. 1987).
 Inside R&D The Weekly Report on Technical Innovation, vol. 16, No. 19 (5/13/87).
 Immediate Production of 3-D Objects, Hydronetics, Inc.
 Lasers Carve Complex 3-D Parts (pp. 1-11).
 Sample Cover Letter from Hydronetics, Inc.
 Electronic Engineering Times, Issue 430 (Apr. 20, 1987).

Primary Examiner—William A. Powell
Attorney, Agent, or Firm—Arnold, White & Durkee

[57] **ABSTRACT**
 A method and apparatus for selectively sintering a layer of powder to produce a part comprising a plurality of sintered layers. The apparatus includes a computer controlling a laser to direct the laser energy onto the powder to produce a sintered mass. The computer either determines or is programmed with the boundaries of the desired cross-sectional regions of the part. For each cross-section, the aim of the laser beam is scanned over a layer of powder and the beam is switched on to sinter only the powder within the boundaries of the cross-section. Powder is applied and successive layers sintered until a completed part is formed. The powder can comprise either plastic, metal, ceramic, or polymer substance. In the preferred embodiment, the aim of the laser is directed in a continuous raster scan and the laser turned on when the beam is aimed with the boundaries of the particular cross-section being formed.

31 Claims, 4 Drawing Sheets

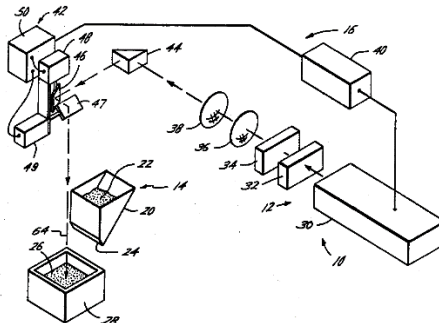


Figura 6. Patente de 1986 de Carl Robert Deckard del método y el aparato para la sinterización selectiva.

La fabricación aditiva y el prototipado rápido

La fabricación sustractiva es aquella en la que las piezas se producen eliminando el material de un bloque sólido, mediante el proceso que sea (torneado, diferentes máquinas de corte láser, por chorro de agua o mecanizado por control numérico por computadora), para producir la forma deseada. Por el contrario, la fabricación aditiva o por adición, implica cualquier proceso por el que las piezas se produzcan depositando material secuencialmente, para crear la forma deseada. Las nuevas tecnologías de prototipado rápido se basan, fundamentalmente, en procesos aditivos (Espinel Velasco, 2016). Por ello, con frecuencia, se emplean de manera indistinta los términos *rapid prototyping* (prototipado rápido) y *additive manufacturing* (fabricación aditiva), pese a que, en sentido estricto, son conceptos diferentes. La fabricación o manufactura aditiva es un concepto amplio, que abarca diferentes procesos tecnológicos y que se puede definir, como previamente indicábamos, como el proceso de agregar o unir materiales, usualmente capa por capa, para crear objetos a partir de modelos en tres dimensiones de diseño asistido por computadora.

Podemos definir el prototipado rápido como el proceso automatizado mediante el que se fabrican prototipos o piezas finales a partir de un modelo tridimensional. Se considera que la primera tecnología comercial de prototipado rápido corresponde a la estereolitografía (también denominada fabricación óptica, foto-solidificación o con el acrónimo *SLA*, del inglés *Stereo Litography Apparatus*). Se atribuye la patente de la estereolitografía a Charles W. Hull, que registra su "*Apparatus for Production of Three-Dimensional Objects by*

Stereolithography” en 1986 (Wu et al., 2018). El objetivo inicial del prototipado rápido era la creación de prototipos (entendidos como primeros ejemplares fabricados de un objeto, que sirven como modelos para analizar sus características y propiedades y para fabricar, ulteriormente, otros iguales) de forma rápida y económica. En la actualidad, debido a la amplia variedad de procesos y materiales, el prototipado rápido es considerado como un proceso de fabricación no limitado a prototipos, ya que la mayoría de los objetos fabricados adquieren la consideración de productos finales. Aunque existen varias técnicas y materiales, la base de los procesos aditivos de prototipado rápido es la misma.

La fabricación aditiva puede clasificarse en función del proceso o en función del material empleado para la fabricación del objeto (Espinel Velasco, 2016). De las diferentes formas de manufactura aditiva, como la mencionada estereolitografía, la impresión por inyección de tinta 3D, el modelado por deposición fundida, la impresión por inyección de fotopolímero (*multijet printing* y *polyjet printing*) y la sinterización selectiva por láser, nos detendremos en este último proceso, ya que es el que se emplea para la fabricación de los bloques de corte personalizados, que son el objeto de análisis en la presente tesis doctoral.

La sinterización selectiva por láser

El sinterizado láser selectivo o sinterización selectiva por láser (en inglés, *selective laser sintering*) (SLS) es un proceso de impresión en tres dimensiones desarrollado a mediados de los años 80 en Estados Unidos por Carl Robert Deckard. En el marco de su máster en la Universidad de Texas, Deckard desarrolló el concepto de la SLS con la ayuda del Dr. Joseph J. Beaman, profesor adjunto de Ingeniería Mecánica. El resultado de la experiencia inicial fue la impresión de un cubo dentro de otro cubo. Mediante una beca de la Fundación Nacional de la Ciencia, Deckard continuó el desarrollo de la tecnología como estudiante de doctorado bajo la dirección del Dr. Beaman. La Universidad de Texas en Austin concedió la licencia para la tecnología de SLS en 1989 y la primera impresora industrial de sinterización selectiva por láser (la *Sinterstation 2000* de *DTM Corporation*) se comercializó en 1992 (Mazzoli, 2013; Espinel Velasco, 2016).

Esta tecnología de sinterización selectiva por láser permite la obtención de réplicas de alta resolución, prototipos y piezas funcionales en un plazo muy corto de tiempo con una notable calidad dimensional y funcional y se ha empleado en diferentes campos de la investigación, de la industria y, progresivamente, en diferentes campos de la Medicina. Es, por ejemplo, la tecnología que se emplea para las réplicas de los restos óseos obtenidos en la excavación de Atapuerca (Burgos). Los elementos óseos originales se analizan y digitalizan tridimensionalmente con un sistema de tomografía computarizada

industrial para poder sinterizar réplicas exactas y evitar el uso de los procesos de moldeo y el consiguiente deterioro de los originales (Carretero et al., 2018).

Para la impresión en 3D, partimos de la base de un objeto modelizado en tres dimensiones mediante un sistema CAD. Los datos de dicha modelización se archivarán en el formato “.stl”, que es el formato de transmisión de datos estándar por excelencia de la industria de creación rápida de prototipos y que será interpretado por la impresora para generar la réplica del objeto por adición de capas. El formato de archivo se denomina “.stl” por haber sido creado para el primer proceso comercializado de prototipado rápido, que como anteriormente describíamos, corresponde a la estereolitografía (*STereoLithography*, STL). También se denomina *Standard Triangle Language*, o *Standard Tessellation Language* (Sallent Font, 2020). Es un tipo de archivo que se ha adoptado como estándar por todos los sistemas y se caracteriza porque se aproxima a la superficie de un modelo sólido mediante la generación de triángulos (el formato “.stl” archiva las coordenadas x, y, z de los puntos en el espacio, denominados vértices, y del vector de dirección de normalidad de la cara, que indica la cara frontal del triángulo).

Para un modelo de geometría simple, como el cubo de la Figura 7, se puede aproximar su superficie mediante 12 triángulos. Cuanto más compleja sea la superficie del objeto a modelizar (como la Figura 8), mayor número de triángulos serán necesarios. Cuanto más se aproxime la geometría del modelo deseado a una curva perfecta, más caras triangulares contendrá y más pesará el archivo “.stl”. Es aconsejable llegar a una solución de compromiso entre la

resolución y el peso del fichero. El archivo “.stl” debe exportarse como archivo binario para poder disminuir su tamaño y disminuir el consumo de tiempo.

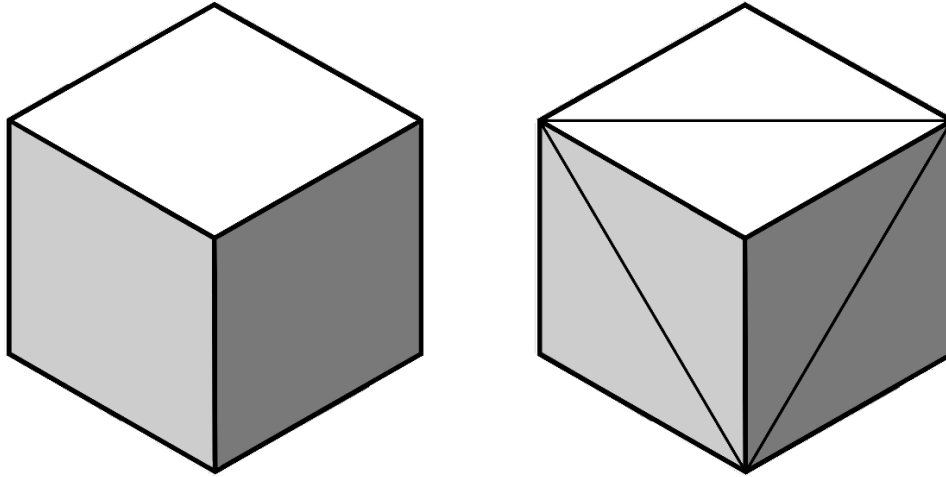


Figura 7. Modelo simple de cubo, cuya superficie se puede aproximar mediante 12 triángulos. El formato “.stl” archiva las coordenadas de los vértices y vectores de dirección de cada triángulo.

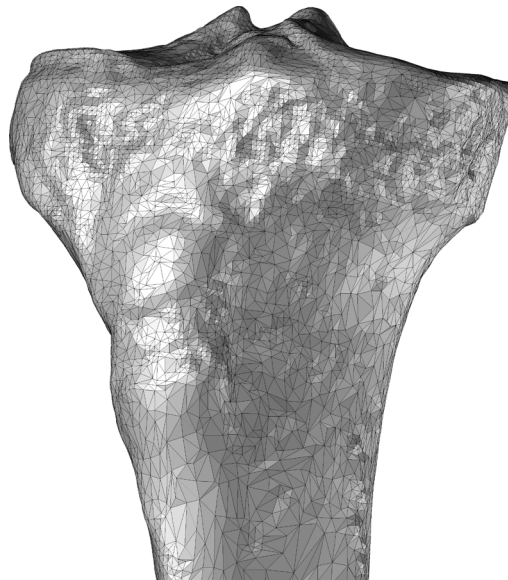


Figura 8. Modelización del tercio proximal tibial. La modelización de los objetos complejos mediante caras planas triangulares obliga a la representación de las curvaturas mediante un elevado número de caras triangulares.

El proceso de la sinterización se produce mediante un haz de láser de elevada potencia como, por ejemplo, el láser de dióxido de carbono (CO²), que incide sobre un material sólido en polvo y va configurando la geometría establecida por el programa de control, gracias a un sistema de espejos que lo conducen. El material sólido empleado para los bloques de corte y las réplicas de las rodillas de las investigaciones compendiadas en la presente tesis ha sido una poliamida, la PA 2200. Se trata de un polvo fino blanquecino a base de poliamida 12 con un perfil de propiedades equilibrado para una gran variedad de aplicaciones. Las piezas fabricadas con PA 2200 se caracterizan por su fuerza, rigidez y adecuada resistencia química. Además, son biocompatibles (*EN ISO 10993-1 and USP/level VI/121°C*) y están certificadas para el contacto con productos alimenticios (*EU Plastics Directive 2002/72/EC (exception: high alcoholic foodstuff)*) (www.eos.info, s. f.).

La PA 2200 presenta una densidad de 0,9 a 0,95 g/cm³ y entre sus propiedades mecánicas destacan, un módulo de tensión de 1700 ± 150 MPa (o N/mm²), una resistencia a la tracción de 45 ± 3 MPa, un módulo de flexión de 1240 ± 130 MPa y una elongación previa a la rotura del 20 ± 5%. Las propiedades térmicas son: una temperatura de fusión de 184°C, una temperatura de deflexión bajo carga de 1,82 MPa de 86°C y bajo carga de 0,45 MPa de 177°C (www.eos.info, s. f.).

El depósito de PA2200 y el área de construcción se precalientan a una temperatura ligeramente inferior a la de fusión del polímero. Sobre la plataforma de construcción el cabezal del sistema descarga una capa de polvo que oscila entre 50 y 200 micras (0,05 a 0,2 mm). El espesor de la capa puede ser

determinado mediante los ajustes de parámetros del sinterizador. El láser de CO² incide sobre el polvo de PA 2200 en los puntos seleccionados atendiendo a las instrucciones archivadas en el formato “.stl” mediante el barrido de finas capas transversales y, mediante la aplicación de calor, provoca la fusión y solidificación de las partículas. Cuando la capa se completa, la plataforma de construcción desciende tantas micras como espesor tiene la capa de polvo y se vuelve recubrir la superficie de dicha plataforma de la siguiente capa de PA 2200. El sinterizado tiene lugar entre las partículas de una misma capa y la capa inmediatamente inferior, generando así, progresivamente, el objeto tridimensional, ya que el proceso se repite en cada capa hasta que las piezas se completan (www.eos.info, s. f.; Espinel Velasco, 2016).

El material sin fundir o sinterizar funciona como soporte de la pieza sinterizada, por lo no será necesario diseñar ni agregar estructuras de soporte, como ocurre con otras tecnologías aditivas. Tras la sinterización, las piezas requieren un periodo de enfriamiento para asegurar las propiedades mecánicas óptimas y evitar deformaciones del material y una posterior limpieza con aire comprimido del exceso de polvo (www.eos.info, s. f.).

La impresión 3D y la cirugía sustitutiva de la rodilla

El rápido y continuo desarrollo de las diferentes modalidades de imagen médica (fundamentalmente, de la tomografía computarizada y de la resonancia magnética) y de tecnologías avanzadas para el procesamiento de dichas imágenes, ha permitido la combinación de las técnicas radiológicas con diversas herramientas de *CAD* y con procesos de *CAD/CAM* (Kim et al., 2016; Sallent Font, 2020). Esta sinergia es la que permite la planificación de la cirugía sustitutiva de la rodilla sobre modelos virtuales en 3D y el diseño y fabricación aditiva de las plantillas de corte personalizadas para cada paciente.

El proceso se inicia con la adquisición digitalizada de las imágenes de cadera, rodilla y tobillo (León-Muñoz et al., 2019b, 2020b). Las imágenes de la cadera y el tobillo son necesarias para la localización de los puntos geométricos que definan los ejes mecánicos de fémur y tibia. Las imágenes digitalizadas se almacenan en el estándar DICOM (acrónimo en inglés de *Digital Imaging and Communications in Medicine*). DICOM es el estándar para la comunicación y gestión de la información de imágenes médicas y datos relacionados. El estándar DICOM facilita la interoperabilidad de los equipos de imagen médica al especificar: 1) para las comunicaciones en red, un conjunto de protocolos que deben seguir los dispositivos que se declaren conformes con la norma, 2) la sintaxis y la semántica de los comandos y de la información asociada que puede intercambiarse mediante estos protocolos, 3) para la comunicación de medios, un conjunto de servicios de almacenamiento de medios que deben seguir los dispositivos que se declaren conformes con la norma, así como un formato de

archivo y una estructura de directorios médicos para facilitar el acceso a las imágenes y a la información relacionada almacenada en los medios de intercambio y 4) la información que debe suministrarse con una implementación para la que se reclama la conformidad con la norma (www.dicomstandard.org, s. f.). Una imagen médica por sí misma no aporta suficiente información. Para que sea correctamente interpretada es necesario que vaya acompañada de datos, tanto del paciente, como de la adquisición.

La adquisición de las imágenes se realiza atendiendo a una serie de pautas descritas por la empresa fabricante en un protocolo de estudio. En el caso concreto de los estudios compendiados por la presente tesis doctoral se trata del protocolo establecido por Medacta International SA (Castel San Pietro, Suiza) para la adquisición de imágenes de tomografía computarizada para la fabricación de los bloques de corte MyKnee® y que tiene por objeto mejorar la calidad de las tomografías resultantes.

Para la adquisición, el paciente debe estar colocado en posición supina en el centro de la grúa o *gantry* (León-Muñoz et al., 2020b). La pierna de interés para el estudio debe estar en extensión completa. No debe colocarse ninguna almohada bajo la rodilla ni el tobillo. Un aspecto crítico es la posición del pie, que debe estar perpendicular a la mesa con los dedos apuntando hacia arriba. Es importante asegurar la posición del pie para evitar el movimiento y la consiguiente pérdida de precisión. Cuando exista un implante en la rodilla contralateral a la extremidad a estudio, se mantendrá la rodilla protetizada flexionada durante la exploración, para evitar el artefacto por ruido de dispersión,

ya que se trasladará dicha dispersión a áreas que no afectan las imágenes de interés para el estudio.

La adquisición consiste en tres exploraciones axiales espirales cortas separadas: de la cadera (la cabeza femoral en su totalidad y al menos 10 centímetros proximales de fémur), de la rodilla (como mínimo los 15 cm distales de fémur y 10 cm distales de la tibia, desde el inicio de la cabeza del peroné) y del tobillo (como mínimos los 5 cm más distales de tibia y la inclusión del maléolo peroneal). Las tres exploraciones deben estar en el mismo sistema de coordenadas (marco de referencia) y cada adquisición debe ser centrada y ampliada con precisión para asegurar que el campo de visión (FOV, acrónimo de *Field of View*) maximiza la región de interés. Es preferible que solamente el lado afectado sea incluido en el FOV y se debe prestar atención para que los límites exteriores de las regiones de interés se incluyan completamente en el FOV. Las exploraciones deben adquirirse en cortes de un mínimo de 512 x 512 píxeles. El grosor de un solo corte no debe ser superior a 4 mm para la cadera y el tobillo (se recomienda entre 2 y 4 mm) y a 1 mm para la rodilla (se recomienda entre 0,5 y 1 mm). El espacio entre cortes no debe ser mayor que el grosor del corte; aunque se permite un ligero solapamiento. El FOV debe ser lo más pequeño posible, siempre y cuando muestre completamente la articulación. Lo ideal es que sea inferior a 200 mm, lo que lleva a una dimensión de píxel (definida como la relación entre el FOV y la matriz de adquisición) inferior a 0,39 mm para una matriz de adquisición de 512 x 512. Se recomienda una tensión de tubo de 120 kV o superior y una intensidad de corriente de 120 mA. Estos parámetros se modifican en función del sistema empleado para la adquisición de las imágenes.

Las imágenes y la información relativa a cada caso y a la adquisición contenidas en el formato DICOM se entrega a los ingenieros para el inicio de la segmentación de las imágenes. Mediante la segmentación se obtiene el modelo tridimensional de cada rodilla concreta a intervenir con sus características y particularidades anatómicas (en el caso de estudios mediante tomografía computarizada, de la anatomía ósea de la rodilla). La segmentación requiere un operador entrenado, ya que no existen algoritmos de segmentación totalmente automatizados (Kim et al., 2016).

Para el proceso de segmentación se emplea el software Mimics® (Materialise, Bélgica). Se trata de una herramienta interactiva para la visualización y la segmentación de imágenes de la tomografía computarizada y de resonancia magnética y para la representación en tres dimensiones de los objetos. El ingeniero importa a Mimics® los archivos en formato DICOM y selecciona de la serie las imágenes en las que las estructuras óseas se visualizan con menor cantidad de orificios no naturales. Para ello genera una máscara para cada serie. Selecciona el umbral o ventana de hueso (*bone threshold*) y separa manualmente, mediante la herramienta de división de máscaras, las diferentes estructuras óseas (fémur, tibia, peroné y rótula). El ingeniero selecciona cada estructura ósea como máscara a segmentar, la renombra y le atribuye un color concreto (para poder diferenciar las estructuras y poder trabajar con unas de manera independiente de las otras; por ejemplo, para poder obviar la rótula en la planificación de la cirugía). Posteriormente la máscara es editada, para reducir el ruido (artefactos de la imagen). Se realiza la conversión de las estructuras óseas seleccionadas a modelos en 3D y

manteniendo los originales, se optimizan mediante diferentes herramientas que suavizan el modelo y reducen el número de triángulos, sin alterar la geometría original ósea. Finalizado el proceso, toda la información relativa al modelo 3D se archiva en formato “.stl”.

Sobre el modelo en 3D se planificarán los diferentes parámetros que condicionan la ubicación espacial del implante sobre la articulación a sustituir. Para ello, es necesario trazar los ejes sobre los que se determinarán los valores angulares preoperatorios de la extremidad y los valores a planificar, atendiendo a las preferencias que cada cirujano establece de forma genérica para su práctica y que puede individualizar para cada caso. Estos ejes se obtienen mediante la definición de los puntos concretos de inicio y fin de los segmentos de recta que definen dichos ejes y de diferentes puntos o coordenadas de referencia de estructuras anatómicas. En este caso, estos hitos o referencias son especificados al sistema por el ingeniero, sobre la geometría del modelo virtual (y sobre estructuras óseas, si las imágenes DICOM empleadas para la modelización de la rodilla se obtienen por tomografía computarizada), de forma similar a las referencias que el cirujano indica al sistema de forma peroperatoria, en tiempo real y sobre la anatomía de la rodilla, cuando emplea un navegador quirúrgico.

El software empleado para la planificación de los casos MyKnee® de Medacta International SA es MyPlanner.

Se define el centro de la cadera como el centro de la esfera que delimita la cabeza femoral. Esta esfera es calculada de forma semiautomática por el sistema, mediante la identificación de cuatro puntos de su superficie (Figura 9

A), que el operador marca sobre el modelo virtual. El centro del fémur distal se localiza mediante un punto en el centro de la escotadura intercondílea (Figura 9 B), en el punto más distal del borde troclear. El segmento de recta entre el punto del centro de la cadera y el punto del centro de la escotadura intercondílea define el eje mecánico femoral (Figura 9 C).

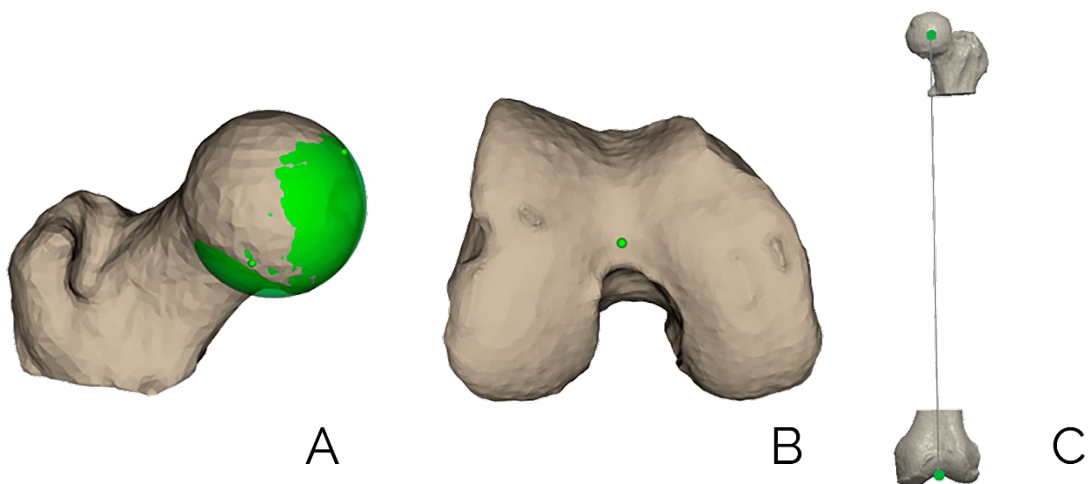


Figura 9. Referencias sobre el modelo virtual para establecer el eje mecánico femoral en las tres dimensiones del espacio.

El centro de la tibia proximal se define como el punto medio de una línea trazada entre las eminencias intercondíleas (centro de la muesca entre las espinas tibiales), con un desplazamiento anterior en el plano axial de 2 mm (Figura 10 A). El centro del tobillo o de la articulación tibio-astragalina se define como un punto en el centro de la línea que une la parte más prominente del maléolo medial y la parte distal más prominente del maléolo lateral (el extremo distal o punta del peroné) (Figura 10 B y C). El segmento de recta entre el punto

del centro de la tibia proximal y el punto del centro del tobillo define el eje mecánico tibial (Figura 10 D).

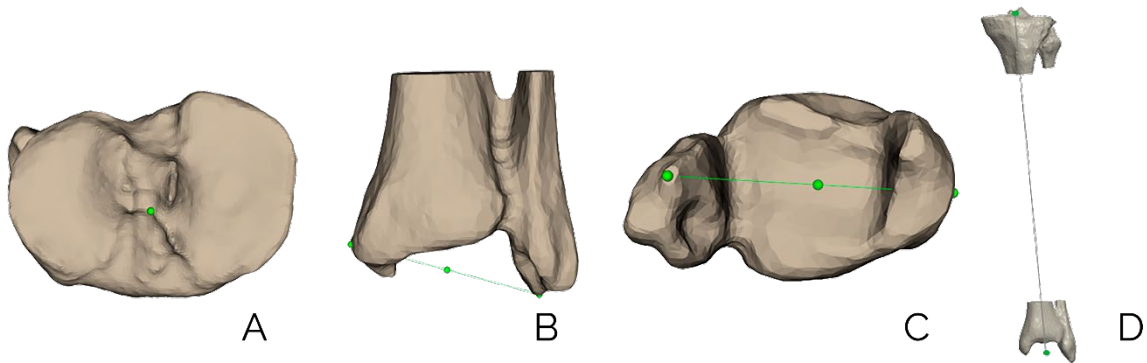


Figura 10. Referencias sobre el modelo virtual para establecer el eje mecánico tibial en las tres dimensiones del espacio.

El ángulo formado en el plano coronal por la intersección del eje mecánico femoral y del eje mecánico tibial se define como ángulo femorotibial mecánico o *Hip-Knee-Ankle angle (HKA)*.

Sobre el modelo virtual, el operador identifica los puntos óseos más distales de los cóndilos medial y lateral (Figura 11 A). Estas dos referencias pueden considerarse como los puntos de contacto entre el fémur y la tibia cuando la rodilla está en extensión completa. Serán los puntos que definan la altura de corte de la osteotomía distal femoral. Además, la línea que une dichos puntos (la tangente a los extremos más distales de ambos cóndilos) define el eje articular femoral (Figura 11 B). El ángulo formado en plano coronal por la intersección del eje mecánico femoral y el eje articular femoral delimita el denominado ángulo distal femoral lateral o ángulo femoral mecánico (cuando se determina en la vertiente lateral, o el ángulo suplementario del distal femoral lateral, cuando se determina en la vertiente medial) (Figura 11 B).

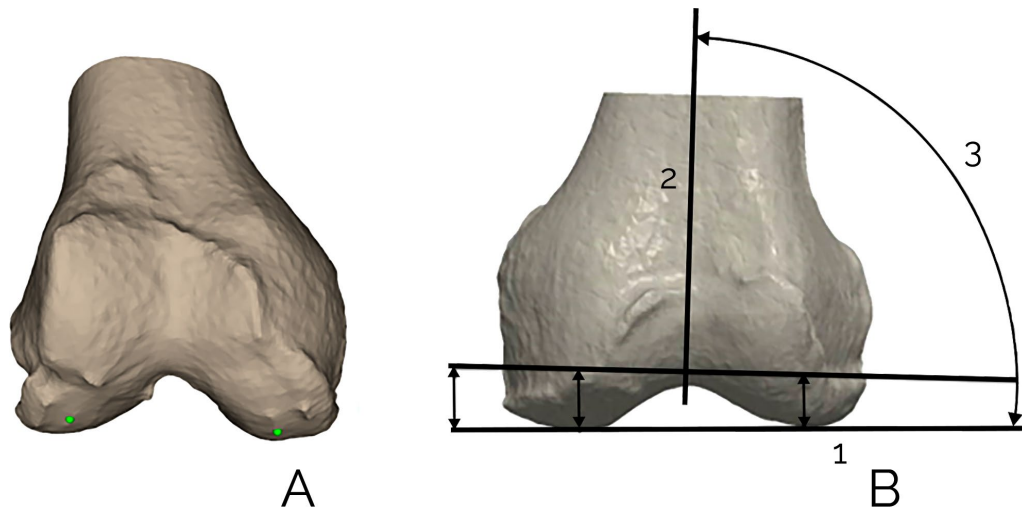


Figura 11. Referencias sobre el modelo virtual para establecer la altura y orientación coronal de la osteotomía distal femoral. El ángulo determinado en la vertiente medial en plano coronal entre el eje o línea articular femoral (1) y el eje mecánico femoral (2) se define como el ángulo suplementario del distal femoral lateral (3).

Se definen los puntos más posteriores de los cóndilos posteriores medial y lateral (Figura 12 A y B). Estas dos referencias pueden considerarse como los puntos de contacto entre el fémur y la tibia cuando la rodilla está en flexión de 90°. El segmento de recta que une dichos puntos define la línea bicondílea posterior o eje condilar posterior (Figura 13). Se definen las referencias de los epicóndilos, atendiendo a las preferencias de cada cirujano para establecer la rotación externa del componente femoral. El ingeniero puede localizar la punta de las prominencias epicondilares lateral y medial del fémur (la línea que unirá dichos puntos define el eje transepicondilar clínico o anatómico (Figura 12 C)) o bien, el punto más prominente del epicóndilo lateral y el punto más profundo del *sulcus* del epicóndilo medial (la línea que unirá dichos puntos define el eje transepicondilar quirúrgico (Figura 12 D)). El ángulo entre la línea bicondílea posterior y el eje transepicondilar clínico se denomina *condylar twist angle*

(Yoshioka et al., 1987). El ángulo entre la línea bicondílea posterior y el eje transepicondilar quirúrgico se denomina *posterior condylar angle*. Ambos ángulos definen la rotación externa femoral.

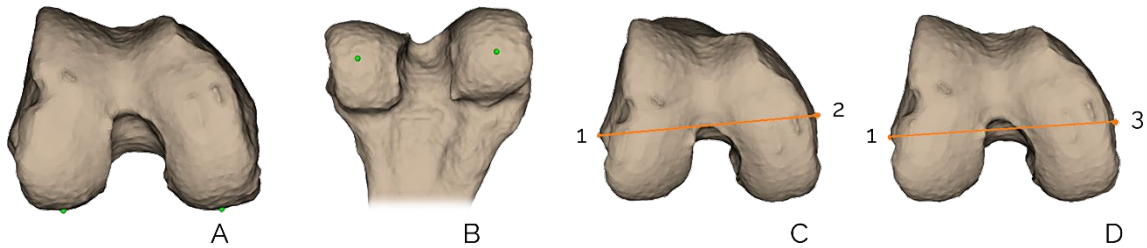


Figura 12. Referencias sobre el modelo virtual para establecer la altura y orientación axial o transversal de la osteotomía posterior femoral. El eje trazado entre el punto más prominente del epicóndilo lateral (1) y el punto más prominente del epicóndilo medial (2) se define como el eje transepicondilar anatómico (C). El eje trazado entre el punto más prominente del epicóndilo lateral (1) y el punto más profundo del sulcus del epicóndilo medial (3) se define como el eje transepicondilar quirúrgico (D).

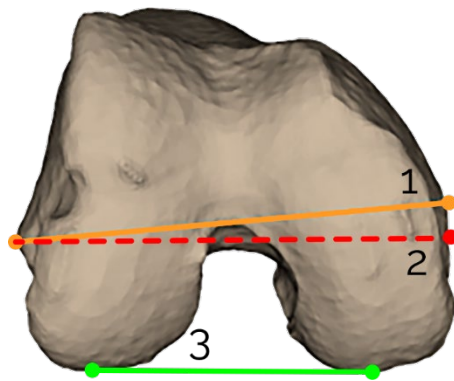


Figura 13. Ejes para establecer la rotación externa femoral. El eje trazado entre el punto más prominente del epicóndilo lateral y el punto más prominente del epicóndilo medial se define como el eje transepicondilar anatómico (1). El eje trazado entre el punto más prominente del epicóndilo lateral y el punto más profundo del sulcus del epicóndilo medial se define como el eje transepicondilar quirúrgico (2). El eje trazado entre los puntos más posteriores de los cóndilos medial y lateral se define como eje condilar posterior (3).

A nivel femoral, el ingeniero también localiza un punto sobre la cortical anterior distal femoral como el punto de salida de la hoja de sierra en la

osteotomía anterior femoral (habitualmente este punto se localiza en la conexión entre la cortical anterior y el inicio de la tróclea femoral) (Figura 14 A). Además, se toman otros tres puntos de referencia en la cortical anterior para definir el plano que se aproxima al máximo a esta superficie (Figura 14 B).

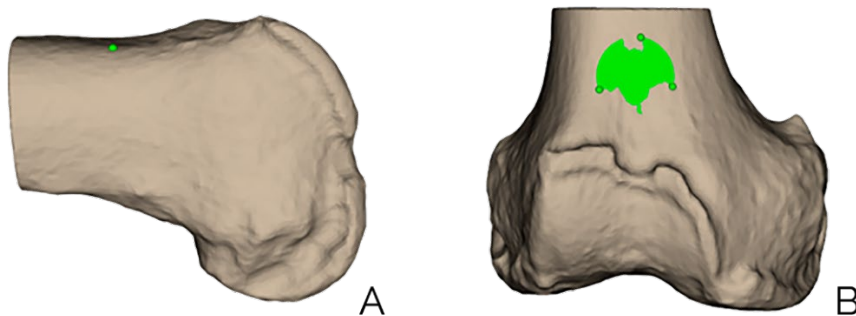


Figura 14. Referencias sobre el modelo virtual para definir la cortical anterior femoral y poder planificar el punto de salida de la sierra óptimo.

Se definen los puntos más profundos del centro de los platillos tibiales medial y lateral (Figura 15 A). Estos puntos de referencia se emplearán para determinar la altura de corte de la osteotomía tibial. Además, la línea que une dichos puntos define el eje o línea articular tibial (Figura 15 B). El ángulo formado en plano coronal en la vertiente medial por la intersección entre el eje mecánico tibial y el eje articular tibial define el denominado ángulo proximal tibial o ángulo tibial mecánico (Figura 15 B).

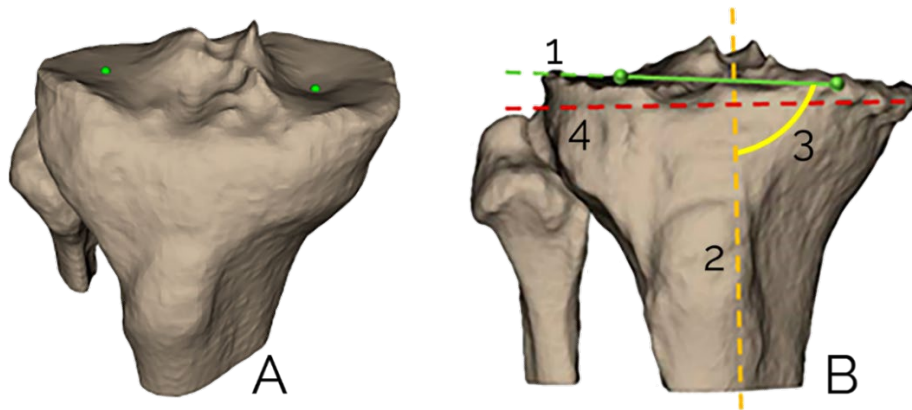


Figura 15. Referencias sobre el modelo virtual para establecer la altura y orientación coronal de la osteotomía proximal tibial. Se seleccionan los puntos más profundos del centro de los platillos tibiales medial y lateral, tal como muestra la Figura 15 A. Entre ellos se traza la línea articular tibial (1 de la figura 15 B). El ángulo determinado en la vertiente medial en plano coronal entre el eje o línea articular tibial (1) y el eje mecánico tibial (2) se define como el ángulo proximal tibial mecánico (3). Para la alineación mecánica se planifica una osteotomía (4) perpendicular al eje mecánico tibial (2).

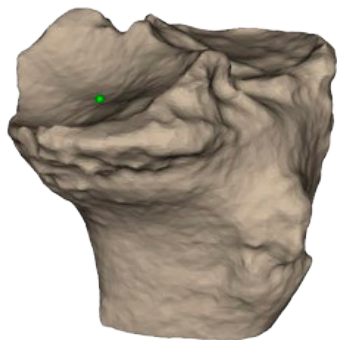
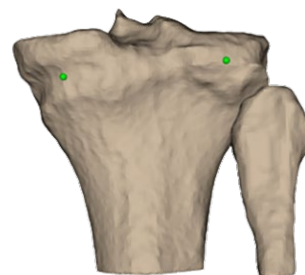


Figura 16. En casos con defecto óseo severo de alguno de los platillos tibiales, el punto más profundo del plato tibial no puede definirse fácilmente y puede conducir a errores en la estimación de la altura de corte y en la evaluación del ángulo proximal tibial mecánico. En estos casos el ingeniero comunicará con el cirujano para determinar otras alternativas para planificar el nivel de corte.

Figura 17. Además, se localizan los puntos más posteriores de la epífisis proximal tibial para poder definir el plano sagital tibial.



A nivel del platillo tibial medial se determinan dos puntos de referencia (uno anterior y otro posterior, excluyendo los posibles osteofitos (Figuras 18 A y B)) para trazar una línea que defina la pendiente de la tibia (Figura 18 C). El ángulo de la pendiente tibial se determina respecto al eje mecánico tibial en el plano sagital (Figura 18).

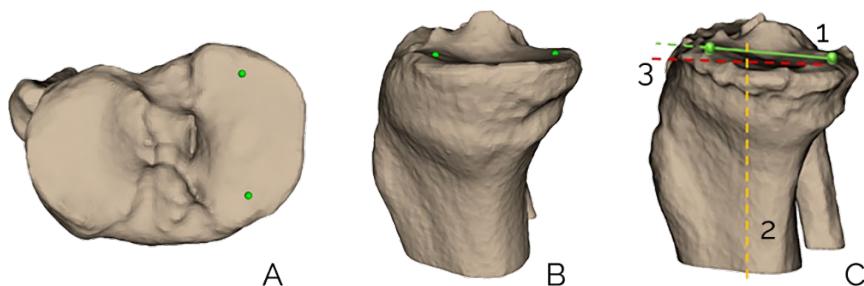


Figura 18. Referencias sobre el modelo virtual para establecer la pendiente tibial y la orientación en plano sagital de la osteotomía proximal tibial. Se seleccionan dos puntos (anterior y posterior) del platillo tibial medial, tal como muestra las Figuras 18 A y B. Entre ellos se traza la línea de la pendiente tibial (1 de la figura 18 C). El ángulo determinado en la vertiente posterior en plano sagital entre la línea de la pendiente (1) y el eje mecánico tibial (2) se puede considerar como el ángulo de pendiente tibial, aunque lo común es expresar la pendiente como el ángulo entre la línea de pendiente (1) y el segmento de recta (3) perpendicular al eje mecánico tibial (2) en plano sagital.

Cada cirujano tiene acceso a sus casos modelizados en 3 dimensiones en una plataforma interactiva de planificación, en la que puede modificar todos los ajustes predeterminados en lo que respecta a tipo de alineación, niveles de corte de las osteotomías, ángulo de incidencia de las osteotomías, ubicación rotacional de los componentes y tallas de los implantes. Tras la confirmación de los valores de planificación por parte del cirujano, los ingenieros diseñan mediante CAD (Figura 19) los bloques de corte personalizados o plantillas de corte, que se adaptarán a las particularidades anatómicas nativas de cada caso

minimizando la variabilidad e incrementando la precisión en las osteotomías. Dichos bloques, y las réplicas de la rodilla a intervenir se fabricarán mediante sinterización selectiva por láser. Se esterilizarán y se entregarán para su uso en el procedimiento quirúrgico. Durante el proceso de planificación, el cirujano tiene la capacidad de ajustar los parámetros de corte óptimos, atendiendo a las particularidades anatómicas de cada paciente (Figuras 20, 21 y 22).

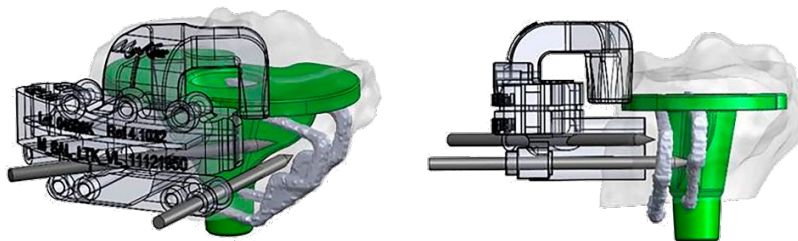


Figura 19. Diseño mediante CAD de los bloques de corte personalizados.

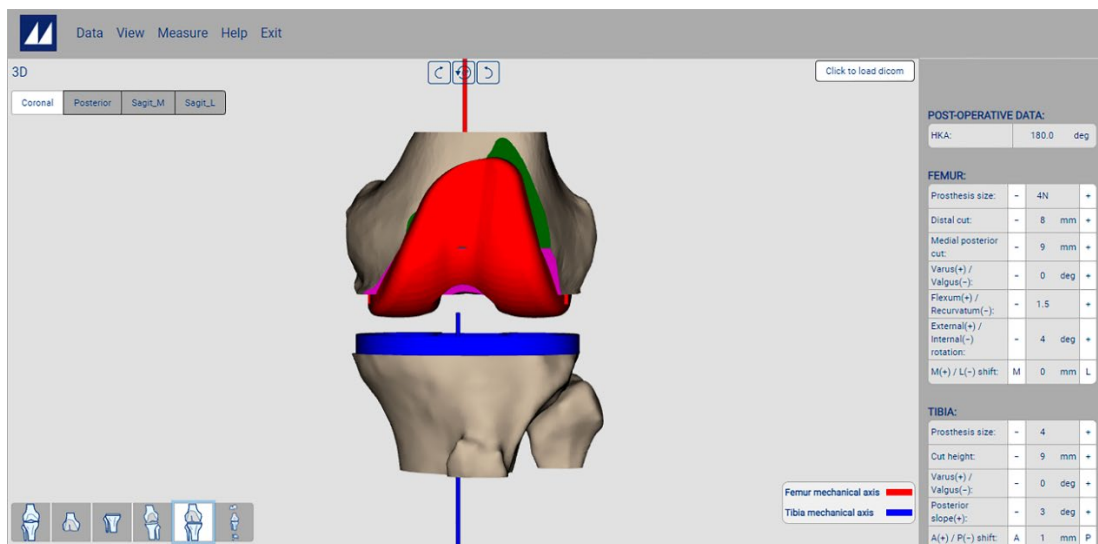


Figura 20. Captura de pantalla de la interfaz web de planificación quirúrgica en 3D.

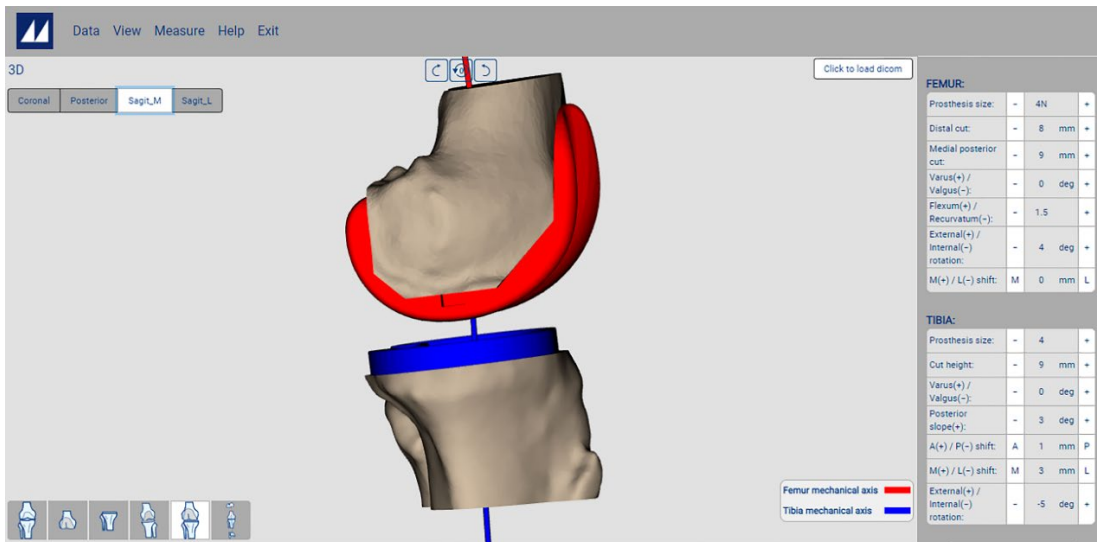


Figura 21. Captura de pantalla de la interfaz web de planificación quirúrgica en 3D.

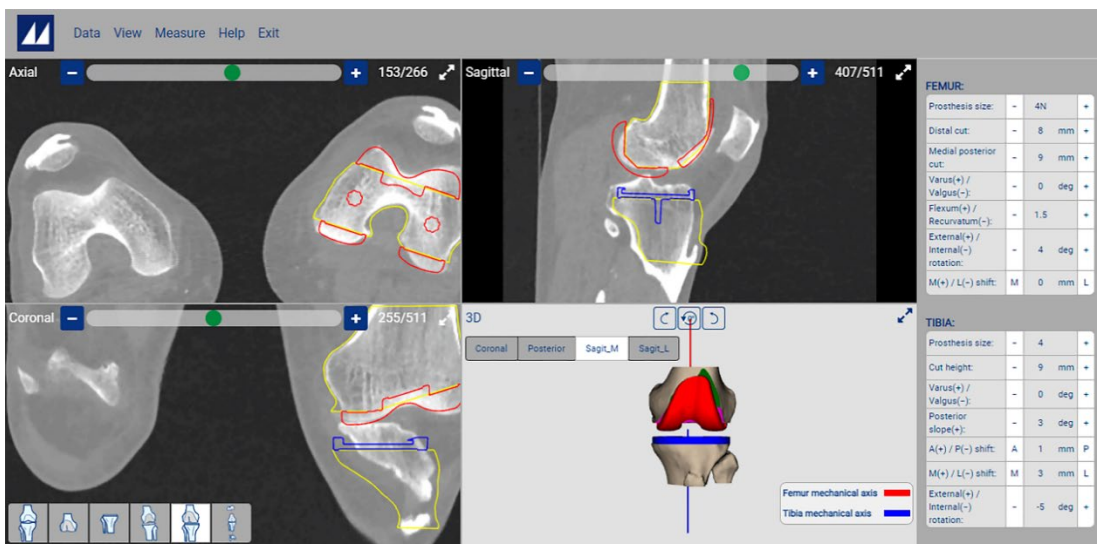
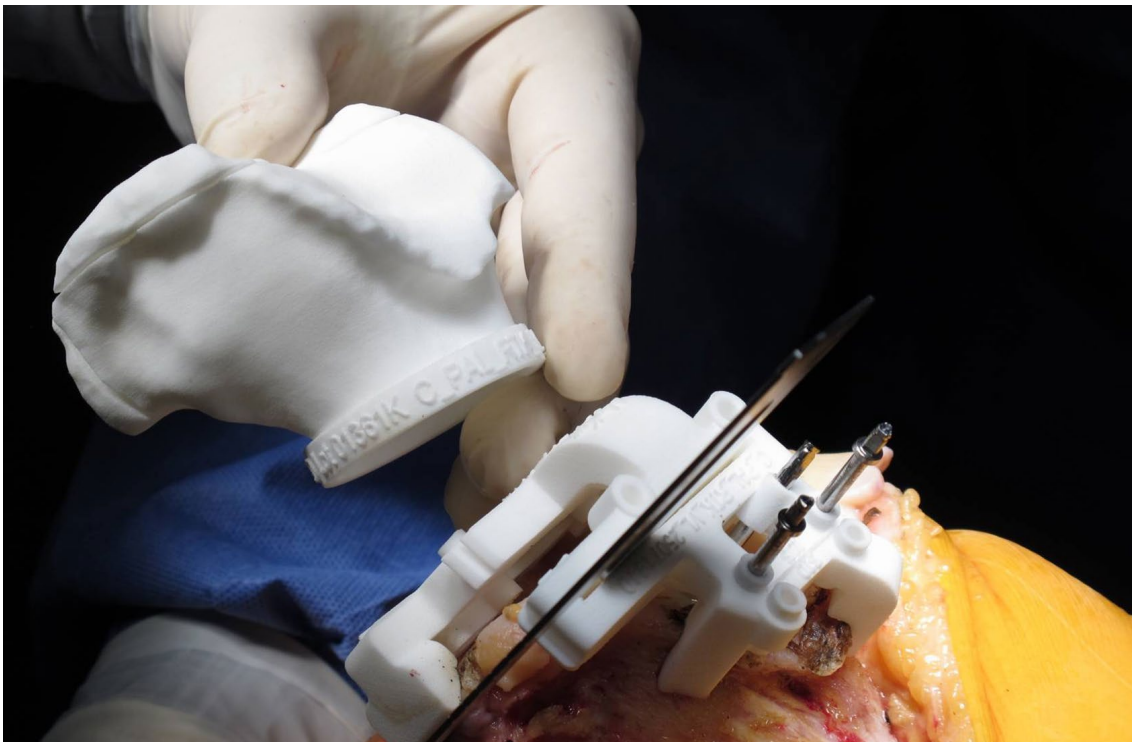


Figura 22. Captura de pantalla de la interfaz web de planificación quirúrgica en 3D.

Capítulo 3



Capítulo 3 - Justificación de unidad temática

Los artículos compendiados en la presente tesis doctoral titulada *“Planificación sobre modelos virtuales en 3D y uso de bloques de corte personalizados en cirugía sustitutiva de rodilla”*, versan todos ellos sobre diferentes aspectos relacionados con la cirugía sustitutiva de la rodilla empleando la citada tecnología, de las ventajas e inconvenientes observados, de aspectos relativos a la geometría de la rodilla a los que no hubiéramos llegado sin el planteamiento de modelizar tridimensionalmente las estructuras enfermas para planificar de forma precisa los parámetros más adecuados para la artroplastia de sustitución de dicha articulación.

Los diferentes aspectos evaluados mediante artículos independientes guardan una estrecha relación entre sí en las cinco líneas de investigación definidas para la presente tesis doctoral: 1) Estado actual del tema y revisión de la literatura, 2) Planificación en tres dimensiones. Aspectos de las Ciencias Básicas, 3) Análisis de la precisión, 4) Análisis de beneficios en términos logísticos y 5) Investigación, desarrollo e innovación.

La diferencia entre los aspectos evaluados y las particulares características de cada variable analizada hace que la metodología de estudio sea diferente en cada artículo, por lo que la presente tesis doctoral carece de un

capítulo genérico descriptivo del material y método empleados, ya que cada análisis realizado ha precisado la definición de una metodología de estudio específica, que se ha descrito en cada artículo.

El artículo 1 presenta la planificación sobre modelos virtuales en 3D y los bloques de corte personalizados en cirugía sustitutiva de rodilla mediante una descripción de la literatura disponible y el resumen de diferentes aspectos (precisión, resultados clínicos y funcionales, tiempo operatorio, pérdida de sangre, eficiencia y costes), para generar el marco de debate de las ventajas e inconvenientes del sistema.

El artículo 2 determina las discrepancias entre los valores angulares obtenidos mediante el estudio con radiografías telemétricas preoperatorias de la pierna completa en carga y los modelos tridimensionales basados en la tomografía computarizada en posición supina y sin carga y analiza el grado de influencia de dicha discrepancia en la planificación de la cirugía.

El artículo 3 analiza la relación entre la alineación en el plano coronal y el perfil rotacional femoral y tibial, que únicamente se puede establecer desde la óptica de la tridimensionalidad y cuyo análisis adquiere mayor relevancia en el ámbito de la medicina y la cirugía personalizada.

El artículo 4 objetiva la pérdida de precisión de los bloques de corte personalizados tras planificación sobre modelos virtuales ante las desalineaciones severas preoperatorias de la extremidad y establece la comparación con lo que ocurre con sistemas de instrumental convencionales.

El artículo 5 analiza la precisión en la implantación protésica en casos intervenidos empleando bloques de corte personalizados tras planificación sobre modelos virtuales 3D mediante una evaluación tridimensional postoperatoria de los casos y la comparación de los parámetros planificados y los obtenidos.

El artículo 6 determina la precisión del sistema de planificación sobre modelos virtuales 3D respecto al tamaño de los componentes que finalmente se implantan y los potenciales beneficios en términos logísticos de dicha precisión.

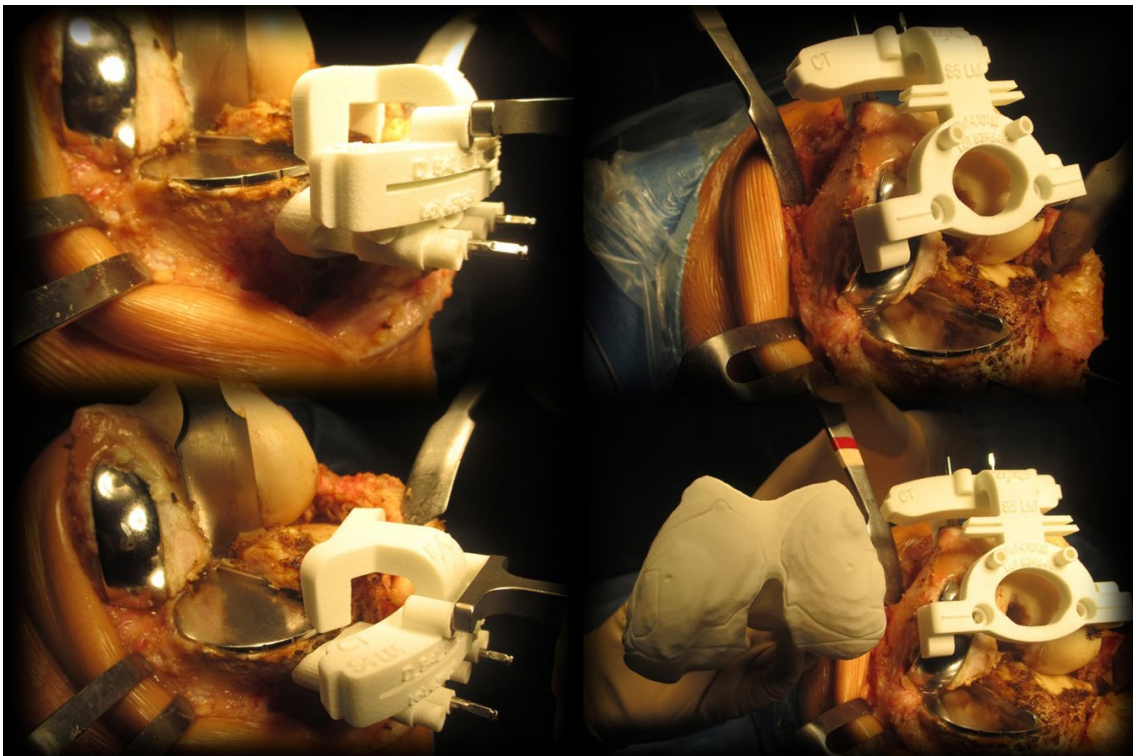
El artículo 7 analiza la potencial ventaja del empleo de bloques de corte personalizados en la cirugía sustitutiva de rodilla en el consumo de tiempo en el acto quirúrgico.

El artículo 8 estudia el factor de la estancia hospitalaria en las intervenciones realizadas mediante bloques de corte personalizados tras la planificación sobre los modelos virtuales en 3D y el coste del proceso.

Y el artículo 9 presenta una aplicación innovadora de la tecnología de planificación quirúrgica sobre modelos virtuales tridimensionales y la adaptación de las plantillas de corte personalizadas a la cirugía del recambio protésico de rodilla, cuyo concepto ha sido definido e ideado por el doctorando.

Por tanto, los nueve artículos compendiados en la presente tesis doctoral presentan una unidad temática que pretende analizar las ventajas e inconvenientes de la tecnología a estudio y su aportación al conocimiento de la cirugía sustitutiva de la rodilla.

Capítulo 4



Capítulo 4 - Objetivos e hipótesis

Objetivos generales

Los objetivos generales de la presente tesis doctoral se enmarcan en el análisis de las ventajas e inconvenientes de la planificación sobre modelos virtuales en 3D y del empleo de plantillas de corte personalizadas para cada paciente, en la cirugía sustitutiva de la rodilla.

Objetivos específicos

Los objetivos específicos se han estructurado en función de las cinco líneas de investigación de la presente tesis doctoral:

Línea de investigación 1 - Estado actual del tema. Revisión de la literatura.

Objetivo: descripción de la tecnología, de la técnica quirúrgica y análisis narrativo de la literatura respecto a los aspectos precisión, resultados clínicos y funcionales, tiempo quirúrgico, sangrado, eficiencia y coste.

Línea de investigación 2 - La planificación en tres dimensiones. Aspectos de las Ciencias Básicas.

Objetivo: análisis de la discrepancia de las determinaciones angulares en la planificación de la cirugía sustitutiva de rodilla entre los estudios radiográficos

por telemetría en carga preoperatorios y los estudios sobre los modelos virtuales en 3D y sin carga y análisis de la relación entre la alineación coronal y el perfil rotacional de las extremidades inferiores, incluyendo la geometría rotacional del fémur distal, la anteversión femoral y la torsión tibial en una muestra de población caucásica con artrosis de rodilla.

Línea de investigación 3 - Análisis de la precisión.

Objetivo: evaluación de la precisión de la planificación sobre modelos virtuales y la cirugía realizada con bloques de corte personalizados sobre la alineación postoperatoria de los implantes considerando el grado de deformidad preoperatoria, analizando el grado de precisión en plano coronal, sagital y axial mediante modelos tridimensionales y estableciendo la capacidad del sistema para precisar la talla de los componentes a implantar.

Línea de investigación 4 - Análisis de beneficios en términos logísticos.

Objetivo: evaluación del tiempo que se prolonga la cirugía con bloques de corte personalizados, de la estancia hospitalaria de los pacientes, del sangrado, de las complicaciones postoperatorias y de los costes y comparación con otros sistemas de instrumentales.

Línea de investigación 5 - I+D+i.

Objetivo: descripción de la nueva aplicación de la planificación sobre modelos virtuales 3D y del instrumental personalizado en la cirugía de revisión de prótesis de rodilla y de una guía técnica, paso a paso, para su uso.

Hipótesis

En los trabajos compendiados en la presente tesis doctoral se han evaluado las siguientes hipótesis específicas:

Línea de investigación 2 - La planificación en tres dimensiones. Aspectos de las Ciencias Básicas.

Entre la planificación sobre modelos virtuales en 3D y la planificación sobre estudios por telemetría en carga de ambas extremidades inferiores de la cirugía sustitutiva de rodilla pueden existir diferencias en las evaluaciones del ángulo femorotibial mecánico, por el efecto de la carga, pero no deberían existir diferencias significativas en lo que respecta a los valores del ángulo suplementario del lateral distal del fémur y del ángulo proximal mecánico de la tibia (ya que son ángulos independientes del peso).

Existe una relación, demostrable mediante la planificación sobre modelos virtuales en 3D, entre la alineación en el plano coronal y las diferentes variables rotacionales (geometría rotacional del fémur distal, torsión femoral y torsión tibial) en los pacientes con gonartrosis tributarios de cirugía sustitutiva.

Línea de investigación 3 - Análisis de la precisión.

Existe una pérdida de precisión en la cirugía protésica de rodilla mediante bloques de corte personalizados tras planificación sobre modelos virtuales en 3D relacionada con la deformidad preoperatoria de la extremidad a intervenir, de forma similar a lo que ocurre cuando se emplean sistemas convencionales de instrumentación y cirugía asistida por navegación.

La desviación de los valores angulares obtenidos y evaluados en los tres planos del espacio sobre modelos virtuales en 3D, tras estudio por tomografía computarizada de los implantes, no es significativa ni relevante respecto a los valores planificados de forma preoperatoria sobre los modelos tridimensionales virtuales.

Línea de investigación 4 - Análisis de beneficios en términos logísticos.

La planificación de las tallas a implantar mediante el sistema de planificación virtual en 3D, a partir de imágenes de tomografía computarizada, es precisa.

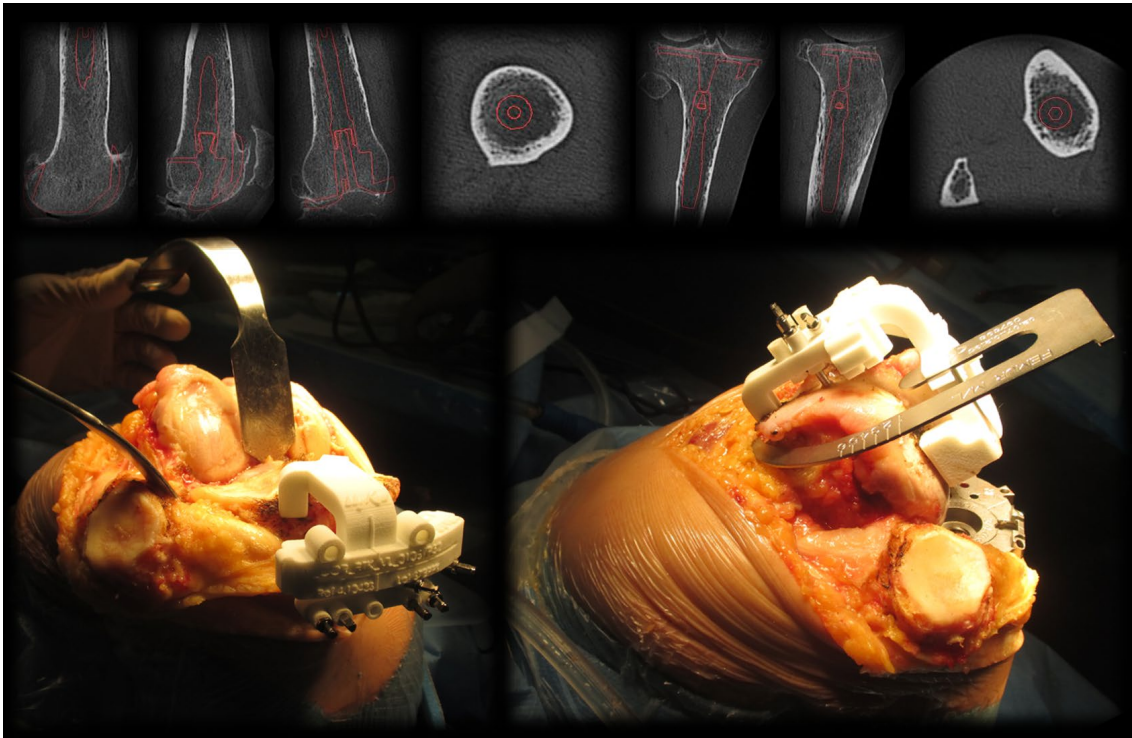
El consumo de tiempo quirúrgico es menor cuando se emplean bloques de corte personalizados como instrumental en la cirugía primaria sustitutiva de rodilla.

No existen diferencias respecto a la estancia hospitalaria ni al coste del proceso cuando se comparan las cirugías mediante plantillas personalizadas con las cirugías con instrumentales convencionales.

Línea de investigación 5 - I+D+i.

Es posible el empleo de posicionadores de pines tras diseño de la cirugía sobre modelos virtuales en 3D en la cirugía de recambio protésico de rodilla para mejorar la precisión en la alineación (fundamentalmente la rotacional).

Capítulo 5



Capítulo 5 - Resultados: compendio de publicaciones

Artículo 1

León-Muñoz VJ, Martínez-Martínez F, López-López M, Santonja-Medina F.

**Patient-specific instrumentation in total knee arthroplasty. Expert Rev
Med Devices 2019;16(7):555-567**

<http://doi.org/10.1080/17434440.2019.1627197>

Fecha de publicación: julio de 2019 (Epub 10 de junio de 2019)

Revista: Expert Review of Medical Devices ISSN: 1743-4440 / eISSN: 1745-2422

Editorial: TAYLOR & FRANCIS LTD

Factor de Impacto en 2019: 2.200

Q3 (53/87) JCR en 2019 en la categoría ENGINEERING, BIOMEDICAL

Abstract

Introduction: Total knee arthroplasty (TKA) is one of the most commonly performed orthopedic procedures. During the past decade patient-specific instrumentation (PSI) has been commercially introduced in order to simplify and make TKA surgery more effective, precise and efficient than conventional mechanical instrumentation (CI) and computer-assisted surgery (CAS). Nevertheless, there are critical arguments against PSI for routine use. The aim

of the current manuscript is to describe advantages and limitations of PSI for primary TKA.

Areas covered: By means of a description of the available literature different aspects are discussed (accuracy, clinical and functional outcomes, operative time, blood loss, efficiency and costs).

Expert commentary: Most publications do not claim a significant increase in PSI accuracy over CI but they also don't postulate PSIs accuracy is worse either. Regarding clinical aspects PSI did not appear to give any advantage over standard techniques although, equally, it did not appear to show any disadvantages. PSI seems to reduce operative time, could reduce perioperative blood loss and provides logistical benefits in the operation room. Further studies will be required to more thoroughly assess all the advantages and disadvantages of this promising technology as an alternative to CI and CAS.

Artículo 2

León-Muñoz VJ, López-López M, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F. Comparison of weight-bearing full-length radiographs and computed-tomography-scan-based three-dimensional models in the assessment of knee joint coronal alignment. Knee 2020;27(2):543-551

<http://doi.org/10.1016/j.knee.2019.11.017>

Fecha de publicación: Marzo de 2020 (Epub el 15 de enero de 2020)

Revista: Knee ISSN: 0968-0160 / eISSN: 1873-5800

Editorial: ELSEVIER

Factor de Impacto JCR en 2020: 2.199

Q3 (48/82) JCR en 2020 en la categoría ORTHOPEDICS, Q3 (55/88) JCR en 2020 en la categoría SPORT SCIENCES y Q3 (120/212) JCR en 2020 en la categoría SURGERY

Abstract

Background: The aim of the study was to determine any discrepancies among pre-operative full-leg standing radiographs (LLR) and supine non-weight-bearing computed tomography (CT)-scan-based 3D models in the assessment of the lower limb alignment prior to total knee arthroplasty (TKA) and answer the

question of whether the LLR study can be obviated in preoperative planning when TKA is performed with patient-specific instrumentation (PSI).

Methods: LLR and CT-scan-based 3D models of 227 knees (183 patients) were measured. LLR data was then compared to 3D alignment data used to design the patient specific instruments (PSI) for TKA surgery.

Results: Alignment on LLR ranged from 153° to 194° versus 161.5° to 190.5° with CT-scan-based 3D models. The mean (SD) difference among techniques was 1.9° (1.15°) with a statistically significant difference ($p = 2e-16$, namely $p < .0001$). Supine CT-scan-based 3D models under-estimated the deformity in 167 cases (73.6%), exactly matched the value of LLR in 24 cases (10.6%) and over-estimated the deformity in 36 cases (15.8%).

Conclusion: CT-scan-based models underestimate the degree of deformity at the knee joint. Despite the accurate information provided by the CT-scan and the 3D models (which is the basis for the planning of bone cuts), weight-bearing LLR should not be overlooked in the planning of TKA surgery to assess the extent of the coronal mediolateral instability.

Artículo 3

León-Muñoz VJ, Manca S, López-López M, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F. Coronal and axial alignment relationship in Caucasian patients with osteoarthritis of the knee. Sci Rep 2021;11(1):7836

<http://doi.org/10.1038/s41598-021-87483-6>

Fecha de publicación: Abril de 2021

Revista: Scientific Reports ISSN: 2045-2322 / eISSN: 2045-2322

Editorial: NATURE PUBLISHING GROUP

Factor de Impacto JCR en 2020: 4.379

Q1 (17/73) JCR en 2020 en la categoría MULTIDISCIPLINARY SCIENCES

Abstract

Individualized pre-operative assessment of the patterns of the lower extremity anatomy and deformities in patients undergoing total knee arthroplasty seems essential for a successful surgery. In the present study, we investigated the relationship among the coronal alignment and the rotational profile of the lower extremities in the Caucasian population with end-stage knee osteoarthritis. We conducted a prospective study of 385 knees that underwent a pre-operative

three-dimensional computed tomography-based model. The lower extremity alignment was determined (mechanical tibiofemoral or hip-knee-ankle angle, supplementary angle of the femoral lateral distal angle, and proximal medial tibial angle). For each case, the femoral distal rotation (condylar twist angle), the femoral proximal version, and the tibial torsion were determined. As the coronal alignment changed from varus to valgus, the femoral external rotation increased ($r = 0.217$; $p < 0.0005$). As the coronal alignment changed from varus to valgus, the external tibial torsion increased ($r = 0.248$; $p < 0.0005$). No correlation was found between the global coronal alignment and the femoral version. The present study demonstrates a linear relationship between the coronal alignment and the rotational geometry of the distal femur. This correlation also occurs with the tibial torsion. Perhaps outcomes of total knee arthroplasty surgery might be improved by addressing these deformities as well.

Artículo 4

León-Muñoz VJ, López-López M, Lisón-Almagro AJ, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F. Computed Tomography-Based Patient-Specific Instrumentation Loses Accuracy with Significant Varus Preoperative Misalignment. J Knee Surg 2020

<http://doi.org/10.1055/s-0040-1716381>. Epub ahead of print.

Fecha de publicación: Epub 8 de septiembre de 2020

Revista: Journal of Knee Surgery ISSN: 1538-8506 / eISSN: 1938-2480

Editorial: GEORG THIEME VERLAG KG

Factor de Impacto JCR en 2020: 2.757

Q2 (33/82) JCR en 2020 en la categoría ORTHOPEDICS

Abstract

Patient-specific instrumentation (PSI) has been introduced to simplify and make total knee arthroplasty (TKA) surgery more precise, effective, and efficient. We performed this study to determine whether the post-operative coronal alignment is related to pre-operative deformity when computed tomography-based PSI is used for TKA surgery, and how the PSI approach compares with deformity correction obtained with conventional instrumentation. We analyzed pre-and

post-operative full-length standing X-rays of the lower limb in both groups. For the PSI group, the mean (\pm SD) pre-operative hip-knee-ankle (HKA) angle was 172.09 degrees (\pm 6.69 degrees) with a maximum varus alignment of 21.5 degrees (HKA 158.5) and a maximum valgus of 14 degrees (HKA 194°) (concerning HKA, values below 180° represent varus and values above 180° represent valgus alignment). For the PSI group, the mean post-operative HKA was 179.43 degrees (\pm 2.32 degrees) with a maximum varus alignment of seven degrees (HKA 173°) and a maximum valgus alignment of six degrees (HKA 186°). There has been a weak correlation among the values of the pre- and post-operative HKA angle. The adjusted odds ratio of post-operative alignment outside the range of 180° \pm 3° was significantly higher with a pre-operative varus misalignment of fifteen degrees or more (aOR: 4.18; 95% CI: 1.35 - 12.96; p = 0.013). In the control group (conventional instrumentation), this loss of accuracy occurs with pre-operative misalignment of ten degrees. Pre-operative misalignment below fifteen degrees appears to present minimal influence on post-operative alignment when a CT-based PSI system is used. CT-based PSI tends to lose accuracy with pre-operative varus misalignment over fifteen degrees.

Artículo 5

León-Muñoz VJ, Parrinello A, Manca S, Galloni G, López-López M, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F. Patient-Specific Instrumentation Accuracy Evaluated with 3D Virtual Models. J Clin Med 2021;10:1439

<http://doi.org/10.3390/jcm10071439>

Fecha de publicación: Abril de 2021

Revista: Journal of Clinical Medicine eISSN: 2077-0383

Editorial: MDPI

Factor de Impacto JCR en 2020: 4.241

Q1 (39/169) JCR en 2020 en la categoría MEDICINE, GENERAL & INTERNAL

Abstract: There have been remarkable advances in knee replacement surgery over the last few decades. One of the concerns continues to be the accuracy in achieving the desired alignment. Patient-specific instrumentation (PSI) was developed to increase component placement accuracy, but the available evidence is not conclusive. Our study aimed to determine a PSI system's three-dimensional accuracy on 3D virtual models obtained by post-operative computed tomography. We have compared the angular placement values of 35 operated

within a year TKAs obtained with the planned ones, and we have analysed the possible relationships between alignment and patient-reported outcomes. The mean (SD) discrepancies measured by two experienced engineers to the planned values observed were 1.64° (1.3°) for the hip-knee-ankle angle, 1.45° (1.06°) for the supplementary angle of the femoral lateral distal angle, 1.44° (0.97°) for the proximal medial tibial angle, 2.28° (1.78°) for tibial slope, 0.64° (1.09°) for femoral sagittal flexion, and 1.42° (1.06°) for femoral rotation. Neither variables related to post-operative alignment nor the proportion of change between pre-and post-operative alignment influenced the patient-reported outcomes. The evaluated PSI system's three-dimensional alignment analysis shows a statistically significant difference between the angular values planned and those obtained. However, we did not find a relevant effect size, and this slight discrepancy did not impact the clinical outcome.

Artículo 6

León-Muñoz VJ, Lisón-Almagro AJ, López-López M. Planning on CT-Based 3D Virtual Models Can Accurately Predict the Component Size for Total Knee Arthroplasty. J Knee Surg 2020;33(11):1128-1131

<http://doi.org/10.1055/s-0039-1692645>

Fecha de publicación: Noviembre 2020 (Epub 3 de julio de 2019)

Revista: Journal of Knee Surgery ISSN: 1538-8506 / eISSN: 1938-2480

Editorial: GEORG THIEME VERLAG KG

Factor de Impacto JCR en 2020: 2.757

Q2 (33/82) JCR en 2020 en la categoría ORTHOPEDICS

Abstract

The ability to predict accurate sizing of the implant components for total knee arthroplasty surgery can have several benefits in the operating room, in terms of simplifying the workflow and reducing the number of required instrument trays. Planning on a 3D virtual model can be used to predict size. The aim of this study was to quantify the accuracy of the surgeon-validated plan prediction on a CT-based system. The clinical records of 336 cases (267 patients), operated using a CT-based patient-specific instrumentation, have been reviewed for the size of

implanted components. Preoperative default planning (according to the preferences of the surgeon) and approved planning have been compared with the size of implanted components for both the femur and tibia. The prosthesis size, preplanned by the manufacturers, was modified by the surgeon during the validation process in 0.9% of cases for the femoral component and in 2.7% of cases for the tibial component. The prosthesis size, preplanned by the surgeon after the validation process, was used in 95.8% for the femur and 92.6% for the tibia. Concordance on the size of the surgeon-validated plan and the finally implanted size was perfect for both, the femoral ($\kappa=0.951$; CI 95% 0.92-0.98) and the tibial component ($\kappa=0.902$; CI 95% 0.86-0.94). The most frequent change of size (51%) was an increase by one size of the planned tibial component. Planning of knee arthroplasty surgery on a 3D virtual, CT-based model is useful to surgeons to help predict the size of the implants to be used in surgery. The system we have used can accurately predict the component size for both the femur and tibia.

Artículo 7

León-Muñoz VJ, Lisón-Almagro AJ, López-López M. Influencia de la instrumentación sobre el tiempo quirúrgico para implantar una prótesis total de rodilla. [Influence of instrumentation on the surgical time to implant a total knee prosthesis Rev Esp Cir Ortop Traumatol 2019;63(5):321-326

<http://doi.org/10.1016/j.recot.2019.04.006>

Fecha de publicación: Septiembre/Octubre 2019 (Epub 7 de junio de 2019)

Revista: Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología ISSN: 1888-4415 / eISSN: 1988-8856

Editorial: ELSEVIER

Q3 (309/451) SJR en 2019 en la categoría SURGERY y Q4 (217/284) SJR en 2019 en la categoría ORTHOPEDICS AND SPORTS MEDICINE

Resumen

Objetivo: Demostrar si existe diferencia en el tiempo que se prolonga la cirugía para implantar una prótesis de rodilla (PTR) atendiendo al sistema de instrumentación empleado.

Material y método: Análisis retrospectivo de la duración de 243 intervenciones (tiempo piel-piel y tiempo de isquemia) realizadas por el mismo cirujano. 72 casos intervenidos con instrumental convencional (IC), 68 asistidos por navegador (CAS, de *computer assisted surgery*) y 103 con bloques de corte personalizados (PSI, de *personalized instrumentation system*).

Resultados: IC piel-piel 87,85 min (DE 11,86). IC isquemia 94,44 min (DE 11,49). CAS piel-piel 123,46 min (DE 11,27). CAS isquemia 129,63 min (DE 11,37). PSI piel-piel 78,69 min (DE 13,06). PSI isquemia 84,63 (DE 12,06). Existe una diferencia significativa favorable a PSI respecto a los otros sistemas de instrumentación (p 0,000).

Conclusiones: En nuestro estudio, el consumo de tiempo para la implantación de una PTR ha sido significativamente inferior cuando hemos empleado bloques de corte personalizados, que cuando hemos empleado otros sistemas.

Artículo 8

León-Muñoz VJ, López-López M, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F.

Impact of surgical instrumentation on hospital length of stay and cost of total knee arthroplasty. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2021;21(2):299-305

<http://doi.org/10.1080/14737167.2020.1778468>

Fecha de publicación: Abril de 2021 (Epub junio de 2020)

Revista: Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research ISSN: 1473-7167 / eISSN: 1744-8379

Editorial: TAYLOR & FRANCIS LTD

Factor de Impacto JCR en 2020: 2.217

Q3 (80/108) JCR en 2020 en la categoría HEALTH CARE SCIENCES & SERVICES, Q3 (60/88) en la categoría HEALTH POLICY & SERVICES y Q4 (215/275) en la categoría PHARMACOLOGY & PHARMACY

Abstract

Background: We aimed to analyze the impact of two different types of surgical instrumentation (conventional manual instrumentation (CI) and patient-specific instrumentation (PSI)) on Length of stay (LOS) and objectify differences in cost.

We hypothesized that there are no differences in the LOS and cost due to the instrumentation system used.

Research design and methods: LOS was registered using inpatient admission data provided by the Institutional Management Control Department. We recorded the costs associated with each procedure that could be influenced by the use of one system or another during the in-hospital stay. We conducted a prospectively single-center cohort study of 305 TKAs. Surgery was performed with conventional CI in 122 cases and with PSI in 183 cases.

Results: The mean LOS for the CI group was 4.29 days (SD 1.65) and 4.22 days (SD 1.26), for the PSI group. No significant difference among both instrumentation systems was obtained. When comparing global costs, the mean cost was slightly higher (without a significant difference) for the PSI cases (€ 3110.24 vs. € 2852.7 for the CI cases).

Conclusions: LOS and overall cost, in hospitals with a low annual TKA surgery volume, are unrelated to conventional or patient-specific instrumentation.

Artículo 9

León-Muñoz VJ, Parrinello A, López-López M, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F. Revision of total knee arthroplasty with the use of patient-specific instruments: an alternative surgical technique. Expert Rev Med Devices 2020;17(8):795-806

<http://doi.org/10.1080/17434440.2020.1803737>

Fecha de publicación: Epub 9 de Agosto 2020

Revista: Expert Review of Medical Devices ISSN: 1743-4440 / eISSN: 1745-2422

Editorial: TAYLOR & FRANCIS LTD

Factor de Impacto en 2020: 3.166

Q2 (45/90) JCR en 2019 en la categoría ENGINEERING, BIOMEDICAL

Abstract

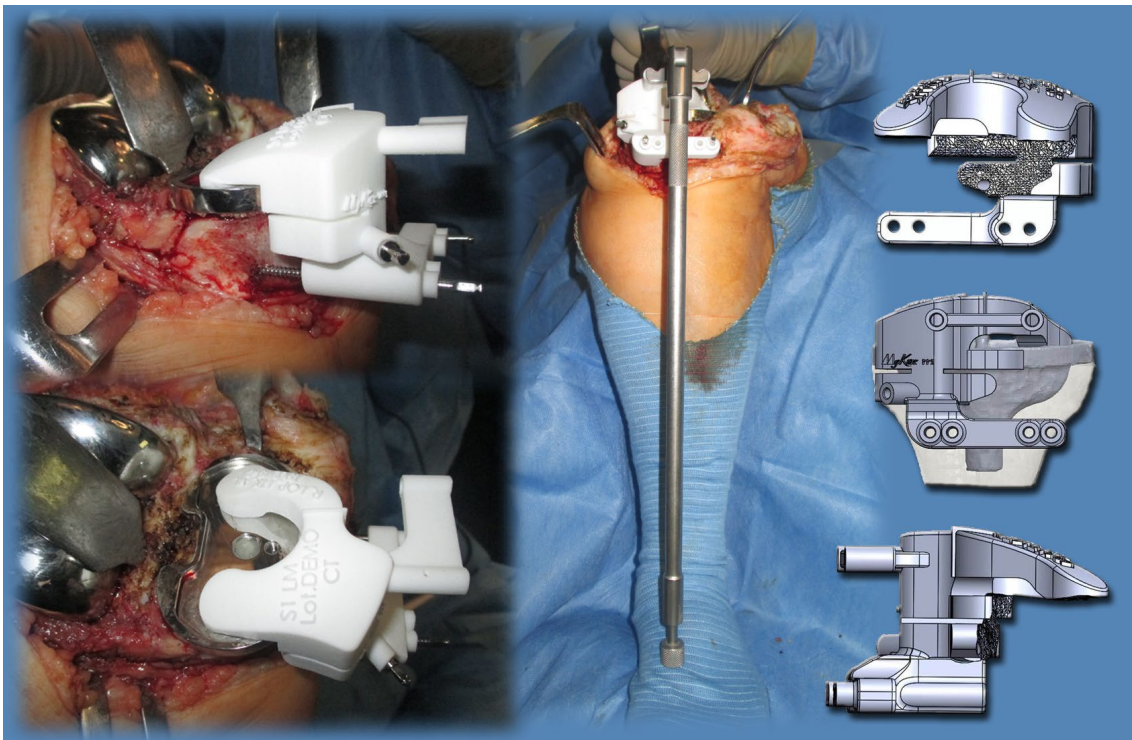
Introduction: Accuracy in the placement of components in revision total knee arthroplasty (R-TKA) surgery is sometimes challenging. The applicability of patient-specific instruments (PSI) in knee surgery has progressively expanded to types of surgery other than primary arthroplasty. Could this assistive technology be used to facilitate accurate R-TKA surgery? The aim of the current manuscript

is to describe this new application of PSI for revision of TKA-to-TKA and to provide a step-by-step technical guideline for use.

Areas covered: We will describe the application and a detailed description of PSI technology to TKA revision surgery, step-by-step, from CT images acquisition for preoperative planning and PSI blocks production to the surgery.

Expert commentary: The system can facilitate the accomplishment of the bony cuts for optimal implant placement and that can be useful in minimally altering the femoral and the tibial joint line. It is obvious that technology alone will not replace surgical skill and that accuracy of the system will also depend on the quality of the CT images and the ability of the software to prevent metal artifacts. Despite that, our initial results are promising and prove that the concept of applying PSI technology to the R-TKA surgery is feasible.

Capítulo 6



Capítulo 6 - Discusión

Los instrumentales específicos para cada paciente en el campo de la cirugía sustitutiva de rodilla se desarrollan, inicialmente, para incrementar la precisión en las osteotomías y conseguir obtener los ejes deseados en un porcentaje similar al obtenido cuando la cirugía se realiza mediante asistencia por navegadores y superior al que se obtiene cuando la cirugía se realiza mediante instrumentales convencionales (León-Muñoz et al., 2019b; Pauzenberger et al., 2019). En la última década, se han ido ampliando los potenciales beneficios de este tipo de instrumentales (Gong et al., 2019) y se han publicado ventajas en términos logísticos y de incremento de eficiencia (DeHaan et al., 2014) y en términos clínicos, como la reducción del sangrado perioperatorio (León et al., 2017) o la posible reducción de complicaciones. No obstante, existen diferentes autores críticos con este tipo de instrumentales (Barrack et al., 2012; Abdel et al., 2014; Boonen et al., 2016), que argumentan que las ventajas no son tales y que no compensan el sobrecoste (Watters et al., 2011; Slover et al., 2012) que implica el uso de esta tecnología en la cirugía protésica de rodilla.

Los artículos compendiados en la presente tesis doctoral han explorado diferentes aspectos de la cirugía protésica de rodilla mediante planificación sobre modelos virtuales en 3D e instrumentales específicos para cada paciente, sobre los que debemos insistir que no existe consenso. Pensamos que es de interés el contraste de nuestros hallazgos con los comunicados mediante revisiones

sistemáticas y metanálisis, ya que la metodología objetiva y rigurosa de la revisión sistemática evita los sesgos, logrando una eficiente acumulación de las evidencias y la aplicación de técnicas de análisis estadístico, en forma de metanálisis, integra los hallazgos de forma numérica (Sánchez-Meca, 2010).

Recientemente se ha publicado un estudio cuyo objetivo ha sido proporcionar una visión general de los ensayos controlados aleatorios en la cirugía de artroplastia total sustitutiva de rodilla primaria, resumiendo la evidencia disponible de elevada calidad (Matar et al., 2020). Siguiendo las directrices *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)*, los autores realizaron búsquedas en el *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, en *Ovid MEDLINE* y en *Embase*. Cuatrocientos tres ensayos, con un total de 47675 pacientes, fueron incluidos. Treinta de los 403 ensayos fueron estudios de pacientes intervenidos mediante instrumentales personalizados, con un total de 2517 pacientes. La mayoría de esos treinta ensayos analizados (veintiséis), compararon los instrumentales personalizados con los instrumentales convencionales. Dos ensayos compararon los instrumentales personalizados basados en imágenes obtenidas mediante resonancia magnética con los instrumentales personalizados basadas en imágenes obtenidas mediante tomografía computarizada y no observaron diferencias significativas. Otros dos ensayos compararon los instrumentales personalizados con técnicas de navegación y no observaron la existencia de diferencias significativas (Matar et al., 2020).

En este estudio (Matar et al., 2020), sólo dos de los treinta ensayos que evaluaban instrumentales personalizados (el 6,7%), objetivaron la existencia de

resultados significativos. Tal como afirman Matar et al. (2020), en el primero de los estudios que mostró diferencias significativas (De Vloo et al., 2017), se asignaron aleatoriamente cincuenta pacientes al grupo de los casos intervenidos mediante instrumentales personalizados y cincuenta al grupo de los intervenidos mediante instrumental convencional. De Vloo et al. (2020) comunicaron mayor precisión en el posicionamiento del componente femoral en el grupo del instrumental personalizado. Sin embargo, en dicho grupo se observó un aumento no deseado y significativo de la pendiente tibial en el plano sagital. En el segundo ensayo evaluado (Vide et al., 2017), se asignaron aleatoriamente noventa y cinco pacientes a cada grupo (instrumentales personalizados vs instrumentales convencionales). La instrumentación estándar tuvo un mayor número de valores atípicos con un riesgo relativo de 3,015, en comparación con el instrumental personalizado. El tiempo quirúrgico se redujo en 18 minutos (un 24,8%) cuando se empleó el instrumental personalizado, así como la duración de la estancia hospitalaria, que presentó una reducción de medio día.

Matar et al. (2020) concluyen que, para la gran mayoría de los pacientes, una prótesis total de rodilla convencional estándar con el abordaje quirúrgico con el que más esté familiarizado el cirujano, empleando componentes estándar, con o sin isquemia peroperatoria y sin drenaje quirúrgico, conduce a resultados clínicos satisfactorios a largo plazo. Por tanto, no recomienda el uso de instrumentales personalizados.

A lo largo de la última década, se han publicado revisiones narrativas y revisiones sistemáticas (la mayoría de ellas con un metanálisis asociado) sobre aspectos concretos de la cirugía protésica de rodilla con instrumentales

personalizados tras la planificación sobre modelos virtuales de la rodilla a intervenir. Sin duda, es la alineación en el plano coronal el aspecto cuantitativamente más estudiado. Ello se debe, seguramente, a la similitud de los datos a comparar entre diferentes estudios cuando se trata de evaluar la alineación en plano coronal. En la mayoría de los estudios se analiza el ángulo femorotibial mecánico (*Hip-Knee-Ankle angle* o *HKA*) postoperatorio, teniendo en cuenta que el objetivo mayoritario de los estudios es la obtención de la alineación mecánica de $180^{\circ} \pm 3^{\circ}$ con osteotomías distal femoral y tibial proximal perpendiculares a los ejes mecánicos femoral y tibial, respectivamente (Freeman et al., 1973). También, en la mayoría de los ensayos aleatorizados que aportan los datos para los análisis sistemáticos se han empleado pacientes intervenidos con sistemas de instrumental convencional, como grupo de control, para evaluar la alineación coronal postoperatoria de los pacientes intervenidos con instrumental específico. De forma genérica, se ha comunicado la superioridad de los instrumentales personalizados frente a los convencionales en la alineación de la extremidad en plano coronal en tres metanálisis (Voleti et al., 2014; Huijbregts et al., 2016; Thienpont et al., 2017a). Se ha afirmado la ausencia de diferencia significativa en la alineación coronal global entre los instrumentales personalizados y los convencionales en siete revisiones sistemáticas y metanálisis (Russell et al., 2014; Thienpont et al., 2014; Cavaignac et al., 2015; Fu et al., 2015; Mannan et al., 2015; Sharareh y Schwarzkopf, 2015; Alcelik et al., 2017). Procede afirmar que la ausencia de una diferencia estadísticamente significativa no indica un peor resultado, sino que indica la ausencia de una superioridad con un nivel de significación suficiente. En un estudio comparativo de la literatura publicada acerca de la alineación coronal conseguida mediante la

navegación basada en acelerómetros, la instrumentación convencional, la instrumentación específica para cada paciente y la cirugía asistida por ordenador (Shihab et al., 2020), no se objetivan diferencias significativas entre los resultados obtenidos mediante acelerómetros, navegación e instrumentales personalizados.

En nuestra evaluación de la alineación en plano coronal sobre modelos virtuales obtenidos a partir de estudios por tomografía computarizada de las extremidades intervenidas, obtuvimos un valor medio del ángulo femorotibial mecánico de $179,16^\circ$ con una desviación estándar de $1,93^\circ$ y un rango de 175° a 184° en las mediciones de dos evaluadores (ingenieros) independientes que presentaron una fiabilidad interobservador, evaluada mediante un coeficiente de correlación intraclass de medidas individuales aleatorias de dos vías (ICC 2,1) de 0,987 (CI95%: 0,971 a 0,993) (León-Muñoz et al., 2021b). La pérdida de precisión para los casos analizados fue de $1,64^\circ \pm 1,3^\circ$ respecto a los 180° planeados, con un tamaño de efecto pequeño, evaluado mediante la *d* de Cohen (Hopkins et al., 2009). En nuestro análisis prospectivo de la alineación coronal postoperatoria evaluada sobre estudios radiográficos telemétricos de extremidades inferiores comparamos ciento cuarenta y siete casos intervenidos mediante instrumentales personalizados con setenta y cuatro intervenidos mediante instrumental convencional (León-Muñoz et al., 2020a). Aunque la comparación de la precisión no era uno de los objetivos del estudio, obtuvimos una diferencia significativa ($p = 0,03$) a favor del grupo intervenido con instrumentales personalizados, al comparar el ángulo femorotibial mecánico

postoperatorio ($179,43^\circ \pm 2,3^\circ$ frente a $178,32^\circ \pm 4^\circ$ para los casos operados con instrumentales convencionales).

Si como elemento de comparación entre instrumentales se considera el criterio de los casos dentro del rango de $180^\circ \pm 3^\circ$ del ángulo femorotibial mecánico o fuera de dicho rango, cuatro metanálisis (Russell et al., 2014; Voleti et al., 2014; Shen et al., 2015; Gong et al., 2019) afirman que no existen diferencias significativas entre los porcentajes de las cirugías realizadas mediante instrumentales específicos y las realizadas mediante instrumentales convencionales. En el metanálisis en red de Bouché et al. (2020) se afirma que la navegación consigue un porcentaje superior de valores adecuados que los instrumentales personalizados y que éstos consiguen un porcentaje superior que los instrumentales convencionales. No encuentran diferencias para otras comparaciones entre diferentes guías de corte, incluyendo la robótica y los sistemas basados en acelerómetros. El metanálisis en red emplea técnicas novedosas de análisis que permiten incorporar la información procedente de comparaciones directas, indirectas y mixtas, establecidas entre un conjunto de intervenciones alternativas (Catalá-López et al., 2014).

En nuestra evaluación tridimensional de la alineación postoperatoria de pacientes intervenidos mediante plantillas personalizadas de corte (León-Muñoz et al., 2021b) observamos un 82,86% y un 85,71% (dependiendo del evaluador) de casos dentro de los valores de $180^\circ \pm 3^\circ$ de ángulo femorotibial mecánico. En un estudio previo (León-Muñoz et al., 2019b) comparativo entre instrumentales obtuvimos un porcentaje dentro de rango del 90,2% en los casos operados mediante navegación con computadora, del 88,6% en los casos en los que se

emplearon bloques de corte personalizados y del 73,4% en los casos intervenidos mediante instrumental convencional. Hemos afirmado que los resultados de dicha serie son comparables con los publicados por diferentes autores (Koch et al., 2013; Helmy et al., 2014; Anderl et al., 2016), empleando idéntica tecnología (sistema MyKnee[®], Medacta International SA, Castel San Pietro, Suiza).

Los diferentes metanálisis respecto a la alineación en el plano coronal del componente femoral revelan la superioridad de los instrumentales personalizados frente a los convencionales en tres estudios (Thienpont et al., 2014, 2017a; Huijbregts et al., 2016) y la ausencia de diferencias significativas (la no superioridad) en cuatro estudios (Fu et al., 2015; Shen et al., 2015; Alcelik et al., 2017; Gong et al., 2019).

En nuestra evaluación de la alineación en plano coronal del componente femoral sobre modelos virtuales obtuvimos un valor medio del ángulo suplementario (medido en la vertiente medial) del ángulo femoral lateral distal de 90,99° con una desviación estándar de 1,5° y un rango de 88° a 94,5° en las mediciones de los dos evaluadores independientes, que presentaron una fiabilidad interobservador perfecta, con un coeficiente de correlación intraclass (ICC 2,1) de 0,977 (CI95%: 0,954 a 0,988) (León-Muñoz et al., 2021). La pérdida de precisión para los casos analizados fue de 1,45° ± 1,06° respecto a los 90° planeados, con un tamaño de efecto pequeño. En los artículos compendiados en la presente tesis doctoral no hemos realizado una comparación directa de nuestros resultados en la alineación coronal del componente femoral con instrumentales personalizados, frente a otro tipo de instrumentales.

Thienpont et al. (2014) publican un metanálisis que evalúa la alineación en plano coronal del componente tibial y objetivan la inferioridad de los instrumentales personalizados frente a los convencionales con un riesgo relativo de 1,75 ($p = 0,028$). Tres metanálisis (Sharareh y Schwarzkopf, 2015; Alcelik et al., 2017; Gong et al., 2019) comunican la ausencia de diferencias significativas en lo que respecta a la alineación coronal del componente tibial.

En nuestro análisis de la alineación en plano coronal del componente tibial (evaluado sobre modelos virtuales de los implantes) obtuvimos un valor medio del ángulo proximal tibial mecánico de $88,82^\circ$ con una desviación estándar de $1,27^\circ$ y un rango de 86° a 92° en las mediciones de los dos evaluadores independientes (fiabilidad interobservador perfecta, con un coeficiente de correlación intraclassa (ICC 2,1) de 0,974 (CI95%: 0,931 a 0,986) (León-Muñoz et al., 2021). La pérdida de precisión para los casos analizados fue de $1,44^\circ \pm 0,97^\circ$ respecto a los 90° planeados, con un tamaño de efecto pequeño. En los artículos compendiados en la presente tesis doctoral no hemos realizado una comparación directa de nuestros resultados en la alineación coronal del componente tibial, conseguida con instrumentales personalizados, frente a otro tipo de instrumentales.

De forma genérica, respecto a la precisión en el plano sagital, se ha comunicado la ausencia de diferencia significativa de los instrumentales personalizados frente a los convencionales en un metanálisis (Voleti et al., 2014) y, también, la ausencia de diferencias significativas entre los resultados obtenidos mediante acelerómetros, navegación e instrumentales personalizados en un estudio (Shihab et al., 2020), que evaluó diferentes sistemas de

instrumentales. En nuestra evaluación de la alineación sobre modelos virtuales de los implantes no consideramos un concepto genérico de alineación sagital, ya que individualizamos la evaluación del componente femoral y del componente tibial.

Entre los diferentes metanálisis que abordan la alineación en plano sagital del componente femoral, el estudio de Huijbregts et al. (2016) revela la superioridad de los instrumentales personalizados frente a los convencionales y cuatro estudios (Thienpont et al., 2014; Shen et al., 2015; Alcelik et al., 2017; Gong et al., 2019) afirman la ausencia de diferencias significativas.

En nuestra evaluación de la alineación en el plano sagital del componente femoral sobre modelos virtuales en 3D, partíamos de un valor medio del ángulo sagital de flexión femoral (ángulo entre el plano de corte posterior y el eje mecánico femoral medido en el plano sagital) planificado de $0,79^\circ$ con una desviación estándar de $0,98^\circ$ y un rango de 0° a 3° (León-Muñoz et al., 2021b). Los dos evaluadores independientes, presentaron una fiabilidad interobservador perfecta, con un coeficiente de correlación intraclass (ICC 2,1) de 0,975 (CI95%: 0,949 a 0,98). El primero de los evaluadores objetivó un valor medio del ángulo sagital de flexión femoral de $1,47^\circ$, con una desviación estándar de $1,34^\circ$ y un rango de 0° a $4,5^\circ$ y el segundo de los evaluadores objetivó un valor medio del ángulo sagital de flexión femoral de $1,37^\circ$, con una desviación estándar de $1,2^\circ$ y un rango de 0° a $4,5^\circ$. Hemos considerado como valores atípicos aquellos postoperatorios con una diferencia superior a 2° respecto al valor planificado y obtuvimos un porcentaje de ángulo sagital de flexión femoral postoperatorio en el rango de 2° respecto al valor planificado del 91,43% (32 de 35 casos) en las

evaluaciones de ambos ingenieros. En los artículos compendiados en la presente tesis doctoral no hemos realizado una comparación directa de nuestros resultados respecto a la alineación sagital del componente femoral con instrumentales personalizados, frente a otro tipo de instrumentales.

Respecto a la alineación del componente tibial en el plano sagital, el metanálisis de Huijbregts et al. (2016) menciona la superioridad en precisión de los instrumentales personalizados frente a los convencionales, pero el de Gong et al. (2019) considera que no existe una diferencia significativa entre ambos sistemas, y tres metanálisis (Thienpont et al., 2014, 2017a; Alcelik et al., 2017) publican mayor imprecisión de los instrumentales personalizados frente a los convencionales. En el análisis de Thienpont et al., publicado en 2017, se menciona un riesgo de mala alineación en el plano sagital del componente tibial mayor para los instrumentales personalizados que para la instrumentación estándar, con un riesgo relativo de 1,32 ($p = 0,001$).

En nuestra evaluación tridimensional de la alineación de los implantes (León-Muñoz et al., 2021b), también observamos los peores resultados relativos al aspecto de la precisión en la inclinación en el plano sagital del componente tibial (pendiente tibial). Esta pérdida de precisión en la reproducción de la pendiente tibial planificada, también ha sido publicada por otros autores (Woolson et al., 2014; De Vloo et al., 2017). En nuestro análisis, la pendiente tibial planificada fue de 87° (3° de pendiente posterior, ya que los valores inferiores a 90° indican una pendiente tibial posterior, y los valores superiores a 90° indican una pendiente tibial anterior) para el 14,3% de los casos evaluados y 88° (2° de pendiente posterior) para el restante 85,7%. El primer evaluador

objetivó un valor medio de pendiente tibial de 89,3°, con una desviación estándar de 2,64° y un rango de 85° a 95°, y el segundo de los observadores objetivó un valor medio de pendiente tibial de 89,26°, con una desviación estándar de 2,57° y un rango de 85,5° a 95°. Los dos ingenieros evaluadores presentaron para la pendiente tibial una fiabilidad interobservador perfecta, con un coeficiente de correlación intraclassa (ICC 2,1) de 0,994 (CI95%: 0,988 a 0,997). Por tanto, podemos afirmar que coincide el resultado que hemos obtenido con lo publicado en la literatura internacional y es la ubicación geométrica del componente tibial en plano sagital el aspecto en el que mayor imprecisión presentan los instrumentales personalizados. Al aplicar el criterio de $\pm 2^\circ$ de diferencia del valor planeado, para establecer el punto de corte entre valores adecuados y atípicos, obtuvimos solamente un 62,86% de los casos dentro de unos valores adecuados. Al aplicar el criterio, menos exigente, propuesto por otros autores (Boonen et al., 2017; Lei et al., 2021) de $\pm 3^\circ$ de diferencia del valor planeado para establecer el punto de corte entre valores adecuados y atípicos, obtuvimos solamente un 82,86% de los casos dentro de unos valores adecuados. En los artículos compendiados en la presente tesis no hemos comparado directamente nuestros resultados en la alineación sagital del componente tibial con instrumentales personalizados, frente a otro tipo de instrumentales, por lo que no podemos afirmar criterios de superioridad, igualdad o inferioridad en la precisión respecto a este valor angular.

En referencia a la alineación rotacional del componente femoral, tres de los metanálisis publicados (Huijbregts et al., 2016; Mannan y Smith, 2016; Gong et al., 2019) objetivan la superioridad en precisión de los instrumentales

personalizados frente a los convencionales y otros tres (Thienpont et al., 2014; Shen et al., 2015; Alcelik et al., 2017) consideran que no existe una diferencia significativa entre ambos sistemas.

En nuestro estudio rotacional del componente femoral (León-Muñoz et al., 2021b) evaluamos la discrepancia de la rotación femoral obtenida frente a la planificada midiendo el denominado *condylar twist angle* (ángulo entre la línea bicondílea posterior y el eje transepicondilar clínico). Los dos evaluadores presentaron una fiabilidad interobservador perfecta para la rotación femoral, con un coeficiente de correlación intraclass (ICC 2,1) de 0,971 (CI95%: 0,926 a 0,984). La rotación media planificada del componente femoral fue de 5,3°, con una desviación estándar de 2,09° y un rango entre 0,5° de rotación interna y 8,5° de rotación externa. El primer observador objetivó un valor postoperatorio medio del *condylar twist angle* de 4,49°, con una desviación estándar de 2,43° y un rango de 1,5° de rotación interna a 8,5° de rotación externa, y el segundo de los observadores objetivó un valor medio del *condylar twist angle* de 4,81°, con una desviación estándar de 2,14° y un rango de 0,5° de rotación interna a 8,5° de rotación externa. No hemos realizado una comparación directa de nuestros resultados en la ubicación rotacional del componente femoral obtenidos con instrumentales personalizados, frente a otro tipo de instrumentales, por lo que no podemos afirmar superioridad, igualdad o inferioridad en la precisión de este valor angular. No obstante, al aplicar el criterio propuesto por otros autores (Boonen et al., 2017) de $\pm 3^\circ$ de diferencia entre el valor planeado y el obtenido, para establecer el punto de corte entre valores adecuados y atípicos, obtuvimos un 91,43% de los casos dentro de unos valores adecuados, para uno de los

observadores y un 94,29% para el otro. Además, no obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa entre los valores planeados y los obtenidos, lo que indica una elevada precisión en la rotación del componente femoral.

En lo que respecta a la alineación rotacional del componente tibial, dos metanálisis (Thienpont et al., 2014; Gong et al., 2019) publican la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los instrumentales personalizados y los convencionales y, también, se ha publicado la ausencia de diferencias significativas entre plantillas personalizadas y navegación quirúrgica y la superioridad de estas dos tecnologías frente a los instrumentales convencionales (Tandogan et al., 2021).

En nuestras diferentes evaluaciones, hemos obviado la comparación de la alineación rotacional del implante tibial obtenida con diferentes instrumentales. De hecho, la torsión tibial (ángulo entre la línea que une las corticales posteriores de los cóndilos tibiales proximales y la línea que une los puntos más prominentes de los maléolos medial y lateral) no es un valor angular que se planifique en el protocolo que hemos empleado para las intervenciones mediante bloques de corte específicos para cada paciente. Sin embargo, hemos obtenido información (León-Muñoz et al., 2021b) en una pequeña muestra de pacientes (veintiocho) de la torsión tibial preoperatoria (media de $24,6^{\circ}$ con una desviación estándar de $7,76^{\circ}$ y un rango entre $6,5^{\circ}$ y 39°). La escasa discrepancia de la torsión tibial postoperatoria (una media de $24,09^{\circ}$ con una desviación estándar de $7,33^{\circ}$ y un rango entre 10° y 36° para uno de los observadores y una media de $25,3^{\circ}$ con una desviación estándar de $7,54^{\circ}$ y un rango entre $13,5^{\circ}$ y $38,5^{\circ}$ para el otro) respecto a los valores preoperatorios muestran la elevada precisión en restaurar

el patrón torsional tibial de los pacientes. Hemos observado algo similar en la determinación de la torsión femoral (ángulo entre el eje del cuello femoral y la línea bicondílea posterior). La escasa discrepancia entre los valores pre y postoperatorios que hemos observado (León-Muñoz et al., 2021b) induce a pensar en la elevada precisión en la restauración de la torsión femoral.

En la evaluación comparativa de diferentes instrumentales respecto al sangrado perioperatorio que se produce en la cirugía sustitutiva primaria de rodilla, tres metanálisis (Thienpont et al., 2017a; Gong et al., 2019; Kizaki et al., 2019) objetivan la disminución significativa del sangrado en los casos intervenidos con instrumentales personalizados frente a los casos intervenidos mediante instrumentales convencionales y otros tres (Voleti et al., 2014; Shen et al., 2015; Huijbregts et al., 2016) afirman la ausencia de diferencias estadísticamente significativas. En el análisis de la tasa de transfusión perioperatoria de hemoderivados, dos estudios (Huijbregts et al., 2016; Kizaki et al., 2019) informan de la ausencia de diferencias significativas entre las cirugías con instrumentales personalizados y las cirugías con instrumentales convencionales.

El estudio comparativo directo entre diferentes instrumentales de la pérdida de sangre secundaria a la cirugía protésica no ha sido uno de los temas abordados por los artículos que compendian esta tesis. No obstante, en un análisis comparativo entre instrumentales en lo que respecta a la estancia hospitalaria y los costes (León-Muñoz et al., 2021a), evaluamos el sangrado y la tasa de transfusión de hemoderivados, como factores que condicionan el coste del proceso. Objetivamos la existencia de una diferencia significativa ($p < 0,001$)

en el sangrado recogido por el sistema de drenaje (una media de 181,17 ml, con una desviación estándar de 116,02 ml para los ciento ochenta y tres casos intervenidos mediante instrumentales personalizados, frente a una media de 391,02 ml, con una desviación estándar de 239,7 ml para los ciento veintidós casos intervenidos mediante instrumental convencional) y, también, una diferencia significativa ($p < 0,001$) en el sangrado estimado (Mercuriali y Inghilleri, 1996) (con una media de 981,52 ml, con una desviación estándar de 256,4 ml para los casos intervenidos mediante instrumentales personalizados, frente a una media de 1329,26 ml, con una desviación estándar de 574,4 ml para los casos intervenidos mediante instrumental convencional). También observamos la existencia de una diferencia significativa a nivel $p < 0,001$ en lo que respecta a la cantidad de concentrados de hematíes transfundidos. Estas observaciones siguen la línea argumental que publicamos en un artículo previo a los compendiados en la presente tesis (León et al., 2017), cuya conclusión fue que los bloques de corte personalizados reducen la pérdida de sangre, en comparación con la navegación y la instrumentación estándar, en las prótesis de rodilla primarias intervenidas con el uso de un torniquete de isquemia.

Tres metanálisis (Fu et al., 2015; Thienpont et al., 2017a; Gong et al., 2019) objetivan el menor consumo de tiempo quirúrgico favorable a los instrumentales personalizados respecto a los convencionales. Ciertamente, en el artículo de Fu et al. se establece una pequeña reducción de tres minutos del tiempo quirúrgico, con los instrumentales personalizados, por lo que, a pesar de presentar una diferencia estadística para la duración de la intervención, los autores consideran que el beneficio es clínicamente irrelevante y en el artículo

de Thienpont et al. se objetiva una reducción de 4,4 minutos ($p = 0,002$) y, también, los autores consideran que se trata de una diferencia mínima que no constituye una justificación sustancial para el uso rutinario de esta tecnología. Gong et al. evalúan nueve estudios que analizan el tiempo quirúrgico y publican que la cirugía con bloques de corte personalizados reduce significativamente el tiempo quirúrgico una media de 7 minutos cuando se compara con los instrumentales convencionales, con un intervalo de confianza del 95% de -10,95 a -3,75, con una significación de $p < 0,0001$ y una proporción de variación total atribuible a la heterogeneidad de los estudios del 78%. En cuatro de los estudios (Voleti et al., 2014; Sharareh y Schwarzkopf, 2015; Shen et al., 2015; Kizaki et al., 2019) no se han observado diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta al tiempo que se prolonga la intervención en función del instrumental empleado.

En nuestro análisis comparativo retrospectivo (León-Muñoz et al., 2019a) de los tiempos registrados en la base de datos del formulario web específicamente diseñado para gestionar la información relativa a la cirugía protésica de rodilla, hemos obtenido una diferencia significativa ($p < 0,001$) favorable a los bloques de corte respecto a los instrumentales convencionales (en 9 minutos) y con respecto a la navegación quirúrgica mediante computadora (en 44 minutos). En dicho artículo afirmábamos que es cierto que 9 minutos, pese a la significación estadística, pueden parecer irrelevantes, pero que si tenemos en cuenta que uno de los objetivos de la cirugía (la obtención de un ángulo femorotibial mecánico postoperatorio de $180^\circ \pm 3^\circ$), lo conseguimos (73,4% con instrumentales convencionales, 90,2% con navegación y 88,6% con

instrumentales personalizados) con menor consumo de tiempo, ello supone una ventaja.

El aspecto del tiempo que se prolonga la estancia hospitalaria ha sido abordado por un metanálisis (Huijbregts et al., 2016), que considera una diferencia significativa con una reducción de 8 horas favorable a los instrumentales personalizados y otros dos metanálisis (Shen et al., 2015; Gong et al., 2019), que publican que no existen diferencias estadísticamente significativas.

En nuestro análisis de los datos oficiales de estancia hospitalaria facilitados por el Departamento de Control de Gestión (León-Muñoz et al., 2021a), tampoco hemos demostrado la existencia de una diferencia significativa respecto a este parámetro. Los pacientes intervenidos mediante instrumentales personalizados presentaron una estancia media de 4,22 días, con una desviación estándar de 1,26 y los intervenidos empleando instrumentales convencionales presentaron una estancia media de 4,29 días, con una desviación estándar de 1,65.

La cuantificación y comparación de costes atribuibles a un instrumental u otro no es un aspecto de abordaje sencillo. La investigación sobre eficiencia (coste-efectividad) de una intervención sanitaria es importante, pero, quizá, la existencia de numerosos factores de posible sesgo y limitaciones en los ajustes para que diferentes análisis sean fiables en términos comparativos provocan que la información relativa a la eficiencia sea escasa. Solo el metanálisis de Voleti et al. (2014) menciona específicamente la ausencia de diferencias

estadísticamente significativas entre los instrumentales personalizados y los convencionales en lo relativo a los costes.

Hemos analizado y comparado los costes por proceso de pacientes intervenidos mediante instrumentales personalizados y convencionales (León-Muñoz et al., 2021a). Hemos registrado los costes asociados a cada procedimiento tributarios de ser influidos por el uso de un tipo de instrumental u otro durante la estancia hospitalaria, excepto el tiempo que se prolonga la intervención (es un factor favorable al instrumental personalizado, pero hemos excluido este factor, ya que el servicio público de salud en el que se realizó el estudio carece de información relativa al coste unitario por minuto de ocupación del quirófano). También, excluimos los costes independientes del tipo de instrumental que eran idénticos en los dos grupos (por ejemplo, el implante, el polimetilmetacrilato para la fijación del implante, diferentes fungibles y el estudio preoperatorio). El coste global asociado a cada procedimiento ha sido ligeramente superior para los casos intervenidos mediante instrumental personalizado (3110,24 euros frente a 2852,7 euros para los casos intervenidos mediante instrumental convencional), sin significación estadística ($p = 0,068$). El estudio por tomografía computarizada, necesario para la creación del modelo virtual en 3D y para la planificación tridimensional, y el diseño y producción de los bloques de corte incrementan el coste en 555,9 euros por caso. Este coste se compensa, parcialmente, por el ahorro derivado del menor sangrado, de la discreta diferencia en la estancia hospitalaria y de la reducción de costes de esterilización (estimada en 20,62 euros por caso). Hemos argumentado que la posibilidad de optimizar en los tres planos del espacio la planificación de la

intervención, la familiarización con cada rodilla a intervenir y la reducción de imprevistos durante la intervención son factores, a priori, no cuantificables en términos económicos, pero por los que nos parece razonable un incremento del coste de aproximadamente 260 euros (León-Muñoz et al., 2021a).

Diferentes metanálisis abordan el tema de los resultados funcionales a corto y medio plazo, evaluados mediante escalas como *Knee Society Knee Score*, *Knee Society Function Score*, *Oxford Knee Score* y *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index* y con la evaluación del balance articular. Cuatro de ellos (Goyal y Tripathy, 2016; Huijbregts et al., 2016; Mannan et al., 2017; Kizaki et al., 2019) afirman la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en los resultados entre pacientes intervenidos mediante instrumentales personalizados y pacientes intervenidos mediante instrumentales convencionales. Un metanálisis en red (Bouché et al., 2020) objetiva la ausencia de diferencias significativas en la comparación de navegación con computadoras, instrumentales personalizados e instrumentales convencionales. Otro metanálisis (Tandogan et al., 2021) informa de la ausencia de diferencias significativas en la comparación de navegadores y acelerómetros con instrumentales personalizados, y otro (Woon et al., 2018) compara los resultados funcionales de pacientes intervenidos mediante instrumentales convencionales y alineación mecánica con los de pacientes intervenidos mediante plantillas personalizadas y alineación cinemática y no observa diferencias significativas.

En los artículos que hemos publicado no hemos realizado la comparación de resultados funcionales en función del instrumental empleado. Pensamos que la influencia del tipo de instrumental en el resultado funcional a corto plazo es

escasa (tal como muestran las observaciones de los diferentes metanálisis) y que este parámetro depende de otros factores como, por ejemplo, el tipo o constricción del implante, el tipo de alineación, la estabilidad conseguida, el nivel funcional previo a la cirugía, las comorbilidades, aspectos psicológicos y sociales o las expectativas del paciente.

El concepto de la eficiencia en el quirófano ha sido poco estudiado. Solamente uno de los metanálisis (Huijbregts et al., 2016) afirma que los instrumentales personalizados superan a los convencionales en eficiencia, por la reducción que favorecen en el número de cajas y bandejas necesarias para la intervención. Otro (Tandogan et al., 2021), sin embargo, afirma que no existe diferencia significativa respecto a la eficiencia en el bloque quirúrgico entre navegación quirúrgica convencional, navegación con acelerómetros y cirugía con instrumentales personalizados.

Hemos postulado que el menor consumo de tiempo quirúrgico y la reducción de pasos y gestos quirúrgicos y del número de piezas de instrumental a emplear pueden tener una repercusión positiva en mejorar la eficiencia en el bloque quirúrgico y optimizar el rendimiento de cada sesión quirúrgica, cuando se emplea el instrumental personalizado en la cirugía sustitutiva de rodilla primaria (León-Muñoz et al., 2019a, 2019b, 2021a). Pero carecemos de datos para confirmar o refutar dicha hipótesis, atendiendo al método científico.

Con independencia del sangrado perioperatorio, (al que, también, podemos considerar como una complicación que influye en la morbilidad) que previamente hemos descrito, solamente uno de los metanálisis evaluados (Kizaki et al., 2019) se refiere explícitamente a las complicaciones y afirma la ausencia

de diferencias significativas en las complicaciones en los pacientes intervenidos empleando instrumentales convencionales o personalizados.

Hemos revisado, en una serie de trescientos cinco pacientes, las complicaciones que condicionaron una prolongación de la estancia hospitalaria media o la asistencia del paciente por el Servicio de Urgencias o el reingreso del paciente en los primeros noventa días tras el alta hospitalaria (León-Muñoz et al., 2021a). No hemos observado diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a las complicaciones entre los pacientes intervenidos mediante instrumentales personalizados o convencionales ni en la prolongación del ingreso postquirúrgico ($p = 0,536$) ni en las complicaciones a noventa días ($p = 0,498$).

El último aspecto analizado por algunos de los metanálisis publicados respecto a la tecnología objeto de estudio de la presente tesis es la superioridad o inferioridad en la precisión de los bloques de corte o de las plantillas de colocación de pines o clavijas en función del sistema empleado para la adquisición de las imágenes necesarias para la obtención del modelo virtual en 3D de la rodilla a intervenir. Dos metanálisis (An et al., 2017; Wu et al., 2017) afirman la superioridad de los sistemas basados en imágenes obtenidas mediante resonancia magnética, frente a los basados en imágenes obtenidas mediante tomografía computarizada, otro (Schotanus et al., 2018) publica que los sistemas basados en resonancia son tan buenos, sino mejores, que los basados en tomografía computarizada (*"[...] alignment with MRI-based PSI is at least as good as, if not better than, that with CT-based PSI"*) y otro (Li et al., 2020) afirma que los sistemas basados en imágenes de tomografía computarizada son

superiores en precisión a los basados en imágenes de resonancia magnética, fundamentalmente en la rotación del componente femoral.

Todos nuestros artículos analizan un sistema basado en imágenes de tomografía computarizada y carecemos de datos para poder comparar. Es cierto que, al emplear una tecnología basada en la tomografía computarizada y, por tanto, en modelos tridimensionales óseos, la adaptación de los bloques basados en esta tecnología, tanto a fémur como a tibia, requiere la exéresis del tejido condral de las zonas de apoyo. En este controvertido aspecto del sistema de adquisición de imágenes, hemos optado por la tomografía computarizada, lo que nos ha permitido poder planificar numerosos casos sin tener que retirar el material de síntesis metálico implantado en proximidad a la rodilla a intervenir (Figuras 23-25), planificar la cirugía en pacientes portadores de una artroplastia sustitutiva de cadera ipsilateral y desarrollar un sistema de ayuda para la cirugía de recambio o revisión de prótesis de rodilla (Figuras 26 y 27) (León-Muñoz et al., 2020c).

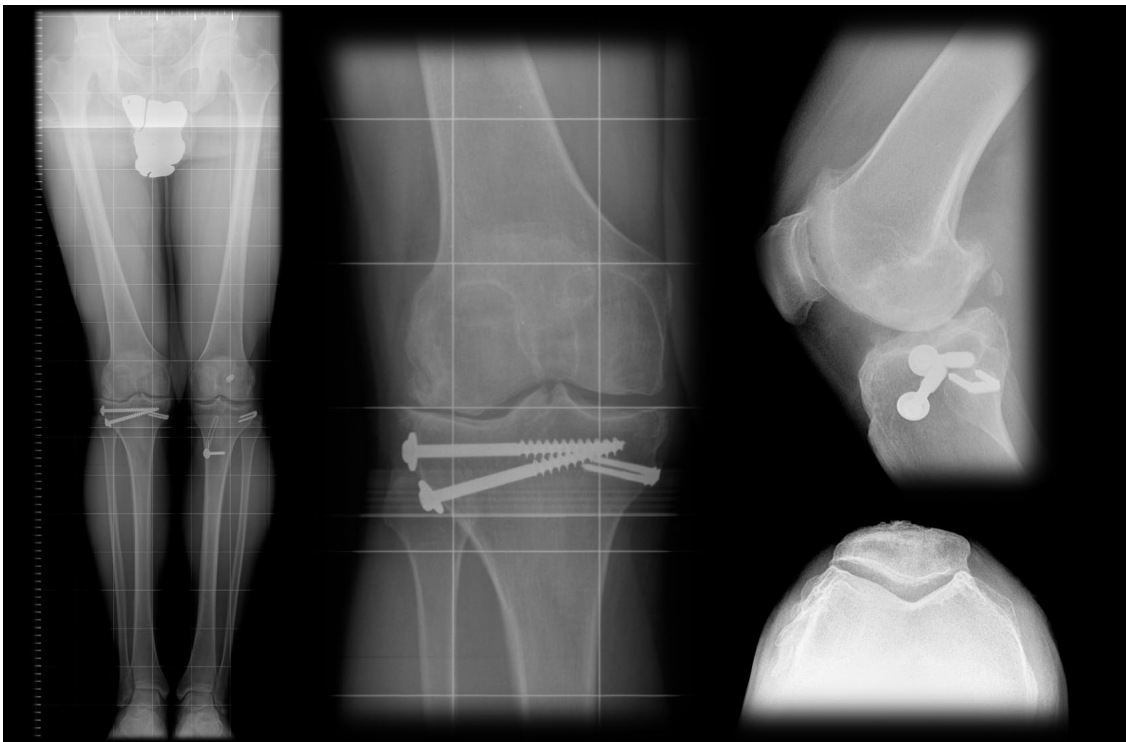


Figura 23. Imágenes radiográficas de artropatía degenerativa de la rodilla derecha en un paciente con antecedentes de fractura de meseta tibial externa sintetizada y reparación de una lesión del ligamento colateral medial.

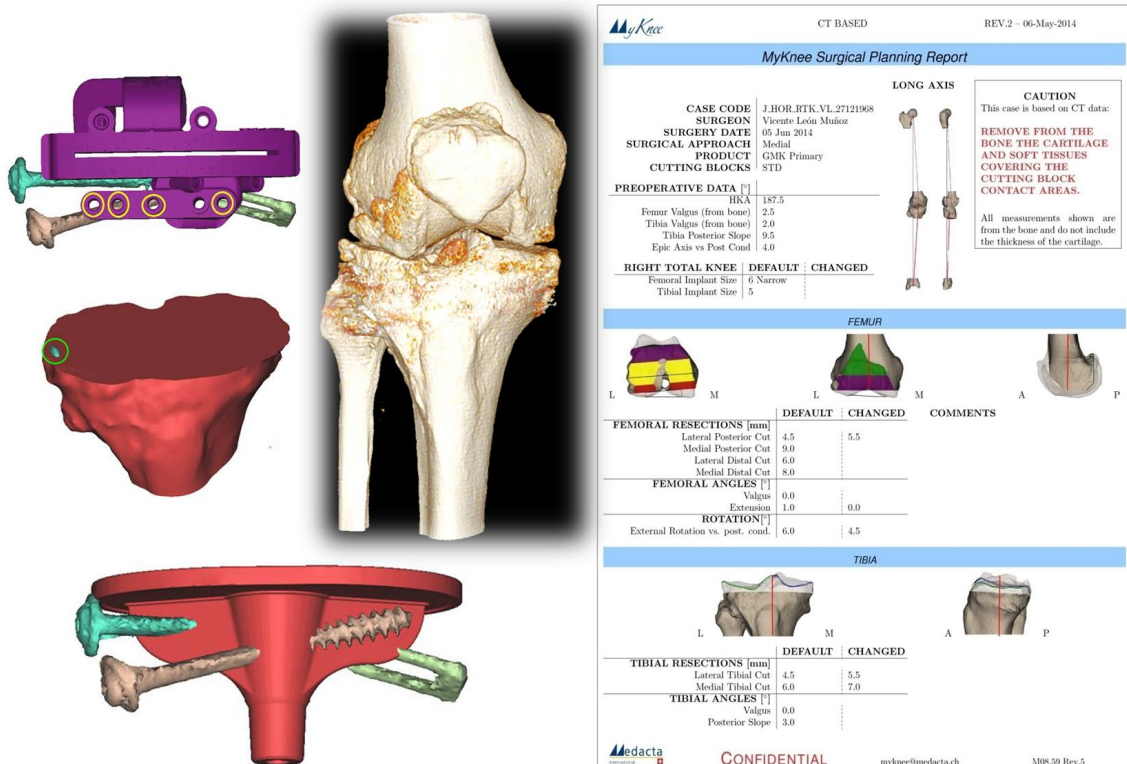


Figura 24. Planificación del caso mostrado en la Figura 23, con el análisis que objetiva la interferencia del material de síntesis con la posición óptima del implante.

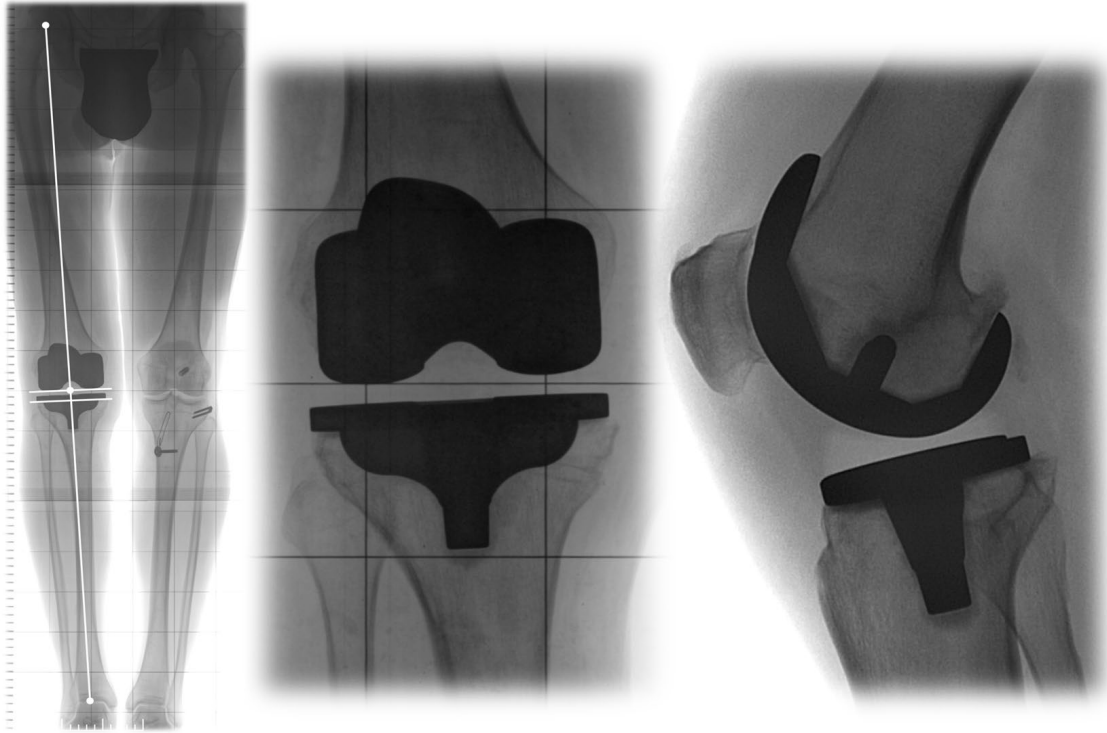


Figura 25. Control radiográfico postoperatorio del caso expuesto en las Figuras 23 y 24.

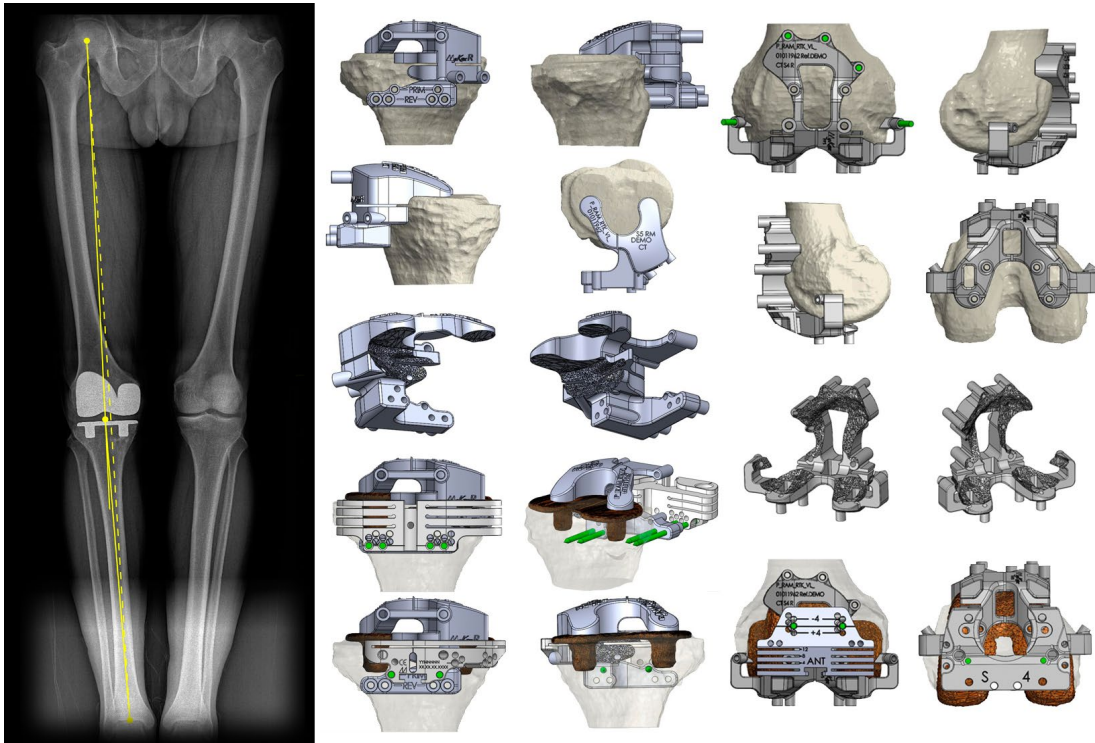


Figura 26. Estudio radiográfico telemétrico de un paciente con aflojamiento aséptico de la prótesis de la rodilla derecha y diferentes aspectos del diseño de los posicionadores de clavijas, para facilitar el recambio protésico.

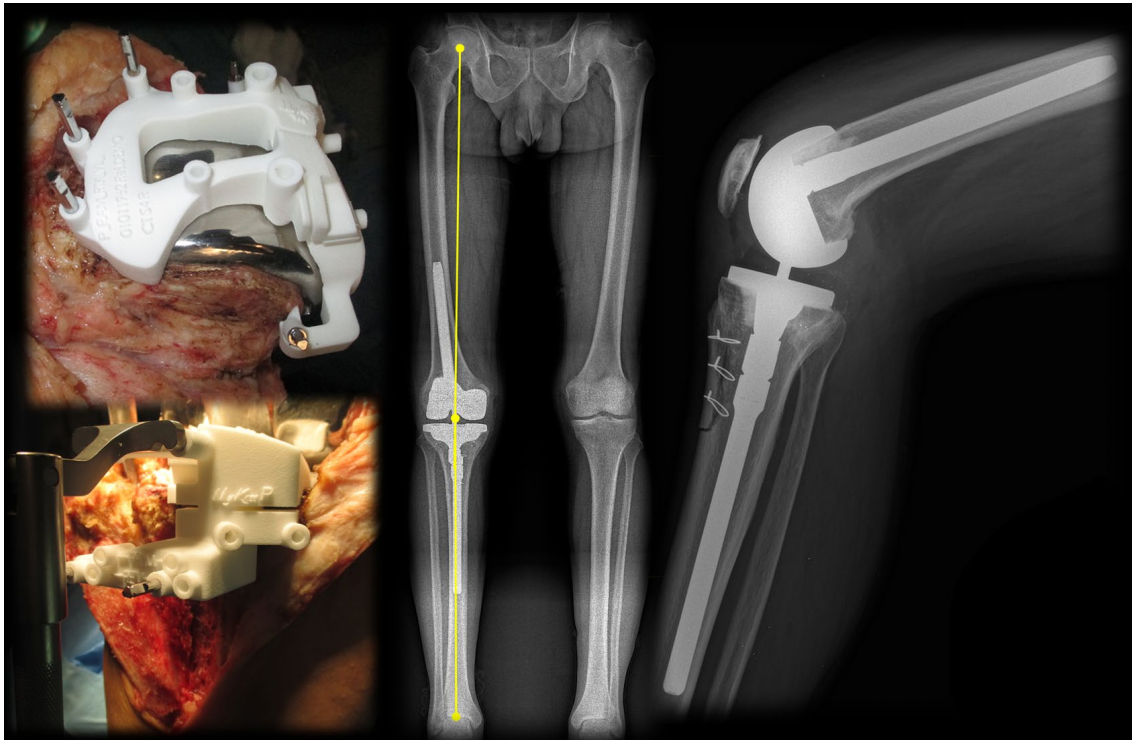



Figura 27. Detalles quirúrgicos de la colocación de los posicionadores de pines o clavijas sobre el implante primario a rescatar e imágenes radiográficas del control postoperatorio del caso expuesto en la figura 26.

Capítulo 7


CT BASED
REV.2 – 05-Nov-2010

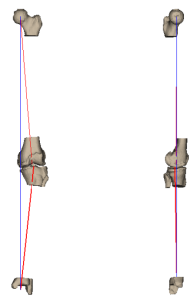
MyKnee Surgical Planning Report

CASE CODE	F_SAN.LTK_VL_07121942
SURGEON	Vicente Leon Munoz
SURGERY DATE	19 Nov 2010
SURGICAL APPROACH	Medial




PREOPERATIVE DATA [°]	
HKA	169.5
Femur Valgus (from bone)	2.5
Tibia Varus (from bone)	8.0
Tibia Posterior Slope	10.5
Epic Axis vs Post Cond	4.5

LEFT TOTAL KNEE	DEFAULT	CHANGED
Femoral Implant Size	2	
Tibial Implant Size	2	

LONG AXIS VIEW




FEMUR

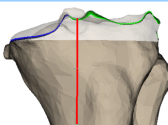
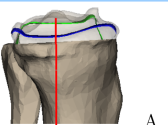
M
L
M
L
P
A

	DEFAULT	CHANGED
FEMORAL RESECTIONS [mm]		
Lateral Posterior Cut	6.0	6.5
Medial Posterior Cut	8.0	
Lateral Distal Cut	6.5	
Medial Distal Cut	8.5	
FEMORAL ANGLES [°]		
Valgus	0.0	
Flexum	2.0	
ROTATION [°]		
External Rotation vs. post. cond.	3.0	2.0




Warning!
This case is based on CT data!
All measurements are shown from bone and do not include any cartilage thickness.

TIBIA





M
L
P
A

	DEFAULT	CHANGED
TIBIAL RESECTIONS [mm]		
Lateral Tibial Cut	9.0	8.5
Medial Tibial Cut	3.5	3.0
TIBIAL ANGLES [°]		
Valgus	0.0	
Posterior Slope	3.0	



Warning!
This case is based on CT data!
All measurements are shown from bone and do not include any cartilage thickness.


CONFIDENTIAL
myknee@medacta.ch
M08.59 Rev.2

Capítulo 7 - Conclusiones

La planificación en tres dimensiones permite conocer la anatomía rotacional individual de cada paciente y ha demostrado la existencia de relaciones lineales entre la alineación en plano coronal y la geometría rotacional femoral distal y tibial proximal.

Los modelos 3D basados en la tomografía computarizada (y, por tanto, en la adquisición de imágenes en posición supina y en descarga), subestiman el grado de deformidad de la articulación de la rodilla, tanto en varo como en valgo. A pesar de que estos modelos en 3D son la base para la planificación de la cirugía, debe realizarse, también, un estudio mediante telemetría en carga de las extremidades inferiores para poder analizar la posición del eje de carga y para evaluar el grado de inestabilidad medio-lateral coronal.

La cirugía mediante bloques de corte personalizados es precisa y, pese a existir una diferencia estadísticamente significativa entre los valores angulares planificados y los obtenidos (tras una evaluación tridimensional de los mismos), no existe un tamaño del efecto relevante y esa discrepancia estadística no se refleja en el resultado clínico.

Los bloques de corte tras planificación sobre modelos 3D basados en tomografía computarizada, tienden a perder precisión ante deformidades preoperatorias severas, pero, de forma contraria a lo que ocurre con otros tipos de instrumentales, la desalineación preoperatoria por debajo de 15° parece tener una influencia mínima en la alineación postoperatoria.

La planificación de la cirugía protésica de rodilla mediante modelos virtuales 3D basados en la tomografía computarizada es útil para predecir el tamaño de los implantes definitivos. Ello reduce el inventario y el instrumental necesario, mejorando la eficiencia en el bloque quirúrgico.

El consumo de tiempo quirúrgico es significativamente menor (en términos estadísticos) empleando bloques de corte en comparación a otros tipos de

instrumentales. Cuantitativamente, y respecto al sistema de instrumental convencional, es escaso y no parece constituir una ventaja a priori, pero carecemos de un análisis objetivo de eficiencia.

La cirugía con plantillas personalizadas no disminuye la estancia hospitalaria del paciente y el incremento no significativo de su coste se ve parcialmente compensado por el decremento significativo del sangrado y, quizá, por el incremento de eficiencia en el bloque quirúrgico.

La ampliación de la utilidad del sistema de planificación tridimensional a la cirugía de revisión o recambio de prótesis de rodilla y el uso de posicionadores de pines fabricados mediante técnicas de prototipado rápido permite al cirujano transferir un complejo plan virtual preoperatorio a una situación quirúrgica real.

Referencias bibliográficas

Referencias bibliográficas

Abdel MP, Ollivier M, Parratte S, Trousdale RT, Berry DJ, Pagnano MW. Effect of Postoperative Mechanical Axis Alignment on Survival and Functional Outcomes of Modern Total Knee Arthroplasties with Cement. *J Bone Jt Surg* 2018;100:472-478. <https://doi.org/10.2106/JBJS.16.01587>.

Abdel MP, Parratte S, Blanc G, Ollivier M, Pomero V, Viehweger E, et al. No Benefit of Patient-specific Instrumentation in TKA on Functional and Gait Outcomes: A Randomized Clinical Trial. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:2468-2476. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3544-7>.

Agarwal N, To K, McDonnell S, Khan W. Clinical and Radiological Outcomes in Robotic-Assisted Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty* 2020;35:3393-3409.e2. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.03.005>.

Alcelik I, Blomfield M, Öztürk C, Soni A, Charity R, Acornley A. A comparison of short term radiological alignment outcomes of the patient specific and standard instrumentation for primary total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2017;51:215-222. <https://doi.org/10.1016/j.aott.2017.02.001>.

Amiot L-P, Poulin F. Computed Tomography-Based Navigation for Hip, Knee, and Spine Surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2004;421:77-86. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000126866.29933.42>.

An VVG, Sivakumar BS, Phan K, Levy YD, Bruce WJM. Accuracy of MRI-based vs. CT-based patient-specific instrumentation in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *J Orthop Sci* 2017;22:116-120. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2016.10.007>.

Anderl W, Pauzenberger L, Kölblinger R, Kiesselbach G, Brandl G, Laky B, et al. Patient-specific instrumentation improved mechanical alignment, while early clinical outcome was comparable to conventional instrumentation in TKA. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2016;24:102-111. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3345-2>.

Anderson KC, Buehler KC, Markel DC. Computer Assisted Navigation in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2005;20:132-138. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2005.05.009>.

Arbab D, Reimann P, Brucker M, Bouillon B, Lüring C. Alignment in total knee arthroplasty — A comparison of patient-specific implants with the conventional technique. *Knee* 2018;25:882-887. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2018.05.017>.

Argenson J-N, Boisgard S, Parratte S, Descamps S, Bercovy M, Bonnevalle P, et al. Survival analysis of total knee arthroplasty at a minimum 10 years' follow-up: A multicenter French nationwide study including 846 cases. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013;99:385-390. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2013.03.014>.

Argenson J-NA. CORR Insights®: Does Accelerometer-based Navigation Have Any Clinical Benefit Compared with Conventional TKA? A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res* 2019;477:2030-2031. <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000705>.

Aubriot J-H, Deburge A, Genet J-P. GUEPAR hinge knee prosthesis. *Orthop Traumatol Surg Res* 2014;100:27-32. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2013.12.012>.

Bae DK, Song SJ. Computer Assisted Navigation in Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Surg* 2011;3:259. <https://doi.org/10.4055/cios.2011.3.4.259>.

Bankes MJK, Back DL, Cannon SR, Briggs TWR. The effect of component malalignment on the clinical and radiological outcome of the Kinemax total knee replacement. *Knee* 2003;10:55-60. [https://doi.org/10.1016/S0968-0160\(02\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S0968-0160(02)00050-9).

Bargar WL. Robots in orthopaedic surgery: past, present, and future. *Clin Orthop Relat Res* 2007;463:31-36.

Barrack RL, Ruh EL, Williams BM, Ford AD, Foreman K, Nunley RM. Patient specific cutting blocks are currently of no proven value. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94-B:95-99. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B11.30834>.

Becker R, Tandogan R, Violante B. Alignment in total knee arthroplasty. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2016;24:2393-2394. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4247-2>.

Berend ME, Ritter MA, Meding JB, Faris PM, Keating EM, Redelman R, et al. The Chetranjan Ranawat Award: Tibial Component Failure Mechanisms in Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2004;428:26-34. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000148578.22729.0e>.

Bonner TJ, Eardley WGP, Patterson P, Gregg PJ. The effect of post-operative mechanical axis alignment on the survival of primary total knee replacements after a follow-up of 15 years. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93-B:1217-1222. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.93B9.26573>.

Boonen B, Schotanus MGM, Kerens B, Hulsmans F-J, Tuinebreijer WE, Kort NP. Patient-specific positioning guides for total knee arthroplasty: no significant difference between final component alignment and pre-operative digital plan except for tibial rotation. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2017;25:2809-2817. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3661-1>.

Boonen B, Schotanus MGM, Kerens B, van der Weegen W, Hoekstra HJ, Kort NP. No difference in clinical outcome between patient-matched positioning guides and conventional instrumented total knee arthroplasty two years post-operatively. *Bone*

Joint J 2016;98-B:939-944. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B7.37274>.

Bouché P-A, Corsia S, Dechartres A, Resche-Rigon M, Nizard R. Are There Differences in Accuracy or Outcomes Scores Among Navigated, Robotic, Patient-specific Instruments or Standard Cutting Guides in TKA? A Network Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2020;478:2105-2116.
<https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001324>.

Bromley AG. Charles Babbage's Analytical Engine, 1838. *IEEE Ann Hist Comput* 1998;20:29-45. <https://doi.org/10.1109/85.728228>.

Bromley AG. *Difference and Analytical Engines. Comput. before Comput., USA: Iowa State University Press; 1990, p. 59–98.*

Budhiparama NC, Lumban-Gaol I, Ifran NN, Parratte S, Nelissen R. Does Accelerometer-based Navigation Have Any Clinical Benefit Compared with Conventional TKA? A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res* 2019;477:2017-2029.
<https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000660>.

Campbell WC. Arthroplasty of the knee. *Ann Surg* 1924;80:88-102.
<https://doi.org/10.1097/00000658-192407000-00011>.

Carretero J-M, Rodríguez L, García-González R, Quam R-M, Arsuaga J-L. Exploring bone volume and skeletal weight in the Middle Pleistocene humans from the Sima de los Huesos site (Sierra de Atapuerca, Spain). *J Anat* 2018;233:740-754.
<https://doi.org/10.1111/joa.12886>.

Catalá-López F, Tobías A, Roqué M. Conceptos básicos del metaanálisis en red. *Atención Primaria* 2014;46:573-581.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aprim.2014.01.006>.

Catani F, Biasca N, Ensini A, Leardini A, Bianchi L, Digennaro V, et al. Alignment Deviation Between Bone Resection and Final Implant Positioning in Computer-Navigated Total Knee Arthroplasty. *J Bone Jt Surgery-American* Vol 2008;90:765-771. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.00293>.

Cavaignac E, Pailhé R, Laumond G, Murgier J, Reina N, Laffosse JM, et al. Evaluation of the accuracy of patient-specific cutting blocks for total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Int Orthop* 2015;39:1541-1552. <https://doi.org/10.1007/s00264-014-2549-x>.

Chang MJ, So S, Park C-D, Seo JG, Moon Y-W. Long-term follow-up and survivorship of single-radius, posterior-stabilized total knee arthroplasty. *J Orthop Sci* 2018;23:92-96. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2017.08.020>.

Crockarell JR, Guyton JL. Arthroplasty of Ankle and Knee. En: Canale S. Terry, editor. *Campbell's Oper. Orthop.* 10.^a ed., St. Louis: Mosby; 2003, p. 243-313.

Dall'Oca C, Ricci M, Vecchini E, Giannini N, Lamberti D, Tromponi C, et al. Evolution of TKA design. *Acta Biomed* 2017;88:17-31. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i2 -S.6508>.

DeFrance MJ, Yayac MF, Courtney PM, Squire MW. The Impact of Author Financial Conflicts on Robotic-Assisted Joint Arthroplasty Research. *J Arthroplasty* 2021;36:1462-1469. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.10.033>.

DeHaan AM, Adams JR, DeHart ML, Huff TW. Patient-Specific Versus Conventional Instrumentation for Total Knee Arthroplasty: Peri-Operative and Cost Differences. *J Arthroplasty* 2014;29:2065-2069. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.06.019>.

Eftekhari NS. Total knee-replacement arthroplasty. Results with the intramedullary adjustable total knee prosthesis. *J Bone Joint Surg Am* 1983;65:293-309.

Espinel Velasco JC. Procesos digitales y sistemas de prototipado rápido aditivos

aplicados a la creación escultórica de pequeño formato y relieves. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid, 2016.

Fang DM, Ritter MA, Davis KE. Coronal Alignment in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2009;24:39-43. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2009.04.034>.

Ferket BS, Feldman Z, Zhou J, Oei EH, Bierma-Zeinstra SMA, Mazumdar M. Impact of total knee replacement practice: cost effectiveness analysis of data from the Osteoarthritis Initiative. *BMJ* 2017;j1131. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1131>.

Freeman MAR, Swanson SA V, Todd RC. Total Replacement of the Knee Using the Freeman-Swanson Knee Prosthesis. *Clin Orthop Relat Res* 1973;NA;153-170. <https://doi.org/10.1097/00003086-197307000-00020>.

Fu H, Wang J, Zhou S, Cheng T, Zhang W, Wang Q, et al. No difference in mechanical alignment and femoral component placement between patient-specific instrumentation and conventional instrumentation in TKA. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2015;23:3288-3295. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3115-1>.

Fu Y, Wang M, Liu Y, Fu Q. Alignment outcomes in navigated total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2012;20:1075-1082. <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1695-6>.

Gharaibeh MA, Solayar GN, Harris IA, Chen DB, MacDessi SJ. Accelerometer-Based, Portable Navigation (KneeAlign) vs Conventional Instrumentation for Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Comparative Trial. *J Arthroplasty* 2017;32:777-782. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.08.025>.

Goh GS-H, Liow MHL, Tay DK-J, Lo N-N, Yeo S-J, Tan M-H. Accelerometer-Based and Computer-Assisted Navigation in Total Knee Arthroplasty: A Reduction in Mechanical Axis Outliers Does Not Lead to Improvement in Functional Outcomes or

Quality of Life When Compared to Conventional Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2018;33:379-385. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.09.005>.

Gong S, Xu W, Wang R, Wang Z, Wang B, Han L, et al. Patient-specific instrumentation improved axial alignment of the femoral component, operative time and perioperative blood loss after total knee arthroplasty. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2019;27:1083-1095. <https://doi.org/10.1007/s00167-018-5256-0>.

Goyal T, Tripathy SK. Does Patient-Specific Instrumentations Improve Short-Term Functional Outcomes After Total Knee Arthroplasty? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty* 2016;31:2173-2180. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.03.047>.

Gunaratne R, Pratt DN, Banda J, Fick DP, Khan RJK, Robertson BW. Patient Dissatisfaction Following Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review of the Literature. *J Arthroplasty* 2017;32:3854-3860. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.07.021>.

Gunston FH. The Classic: Polycentric Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2006;446:11-12. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000214423.59829.04>.

Hadi M, Barlow T, Ahmed I, Dunbar M, McCulloch P, Griffin D. Does malalignment affect patient reported outcomes following total knee arthroplasty: a systematic review of the literature. *Springerplus* 2016;5:1201. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2790-4>.

Halawi MJ, Jongbloed W, Baron S, Savoy L, Williams VJ, Cote MP. Patient Dissatisfaction After Primary Total Joint Arthroplasty: The Patient Perspective. *J Arthroplasty* 2019;34:1093-1096. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.01.075>.

Halder A, Kutzner I, Graichen F, Heinlein B, Beier A, Bergmann G. Influence of Limb Alignment on Mediolateral Loading in Total Knee Replacement. *J Bone Jt Surg* 2012;94:1023-1029. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00927>.

Helmy N, Dao Trong ML, Kühnel SP. Accuracy of Patient Specific Cutting Blocks in Total Knee Arthroplasty. *Biomed Res Int* 2014;2014:1-10.
<https://doi.org/10.1155/2014/562919>.

Hetaimish BM, Khan MM, Simunovic N, Al-Harbi HH, Bhandari M, Zalzal PK. Meta-Analysis of Navigation vs Conventional Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2012;27:1177-1182. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.12.028>.

Hinarejos P, Corrales M, Matamalas A, Bisbe E, Cáceres E. Computer-assisted surgery can reduce blood loss after total knee arthroplasty. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2009;17:356-360. <https://doi.org/10.1007/s00167-008-0683-y>.

Hirschmann MT, Karlsson J, Becker R. Hot topic: alignment in total knee arthroplasty—systematic versus more individualised alignment strategies. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2018;26:1587-1588. <https://doi.org/10.1007/s00167-018-4946-y>.

Hopkins WG. Measures of Reliability in Sports Medicine and Science. *Sport Med* 2000;30:1-15. <https://doi.org/10.2165/00007256-200030010-00001>.

Hopkins WG, Marshall SW, Batterham AM, Hanin J. Progressive Statistics for Studies in Sports Medicine and Exercise Science. *Med Sci Sport Exerc* 2009;41:3-12.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31818cb278>.

Hoyle M. *Computers from the Past to the Present* 2006.
<http://www.eingang.org/Lecture/> (accedido 30 de abril de 2021).

Hsu H, Siwiec RM. *Knee Arthroplasty*. 2021.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507914/>

Huijbregts HJTAM, Khan RJK, Sorensen E, Fick DP, Haebich S. Patient-specific instrumentation does not improve radiographic alignment or clinical outcomes after

total knee arthroplasty. *Acta Orthop* 2016;87:386-394.

<https://doi.org/10.1080/17453674.2016.1193799>.

Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019;393:1745-1759.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9).

Hurst J, Mhoney MS, Taylor NH, Ross DT, Fano RM. Retrospectives I: The Early Years in Computer Graphics at MIT, Lincoln Lab, and Harvard. *ACM SIGGRAPH 89 Panel Proc.*, New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 1989, p. 19–38. <https://doi.org/10.1145/77276.77279>.

IBM's ASCC introduction 2. *IBM Arch s. f.:*3.

https://www.ibm.com/ibm/history/exhibits/markI/markI_intro2.html (accedido 30 de abril de 2021).

Insall JN, Clarke HD. Desarrollo histórico, clasificación y características de las prótesis de rodilla. En: Insall JN and Scott WN, editor. *Surg. Knee*. 3rd ed, Madrid: Marbán Libros SL; 2004, p. 1516-1552.

Insall JN, Lachiewicz PF, Burstein AH. The posterior stabilized condylar prosthesis: a modification of the total condylar design. Two to four-year clinical experience. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64:1317-1323.

Jeffery R, Morris R, Denham R. Coronal alignment after total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73-B:709-714. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.73B5.1894655>.

Jones CW, Jerabek SA. Current Role of Computer Navigation in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2018;33:1989-1993. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.01.027>.

Judet J, Judet H. Présentation d'instrument. Étude mécanique d'une prothèse du genou. *Chirurgie* 1975;101:294-295.

Karachalios T, editor. *Total Knee Arthroplasty*. London: Springer London; 2015.
<https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6660-3>.

Kim GB, Lee S, Kim H, Yang DH, Kim Y-H, Kyung YS, et al. Three-Dimensional Printing: Basic Principles and Applications in Medicine and Radiology. *Korean J Radiol* 2016;17:182. <https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.2.182>.

Kim Y-H, Park J-W, Kim J-S. 2017 Chitranjan S. Ranawat Award: Does Computer Navigation in Knee Arthroplasty Improve Functional Outcomes in Young Patients? A Randomized Study. *Clin Orthop Relat Res* 2018;476:6-15.
<https://doi.org/10.1007/s11999-0000000000000000>.

Kim Y-H, Yoon S-H, Park J-W. Does Robotic-assisted TKA Result in Better Outcome Scores or Long-Term Survivorship Than Conventional TKA? A Randomized, Controlled Trial. *Clin Orthop Relat Res* 2020;478:266-275.
<https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000916>.

Kizaki K, Shanmugaraj A, Yamashita F, Simunovic N, Duong A, Khanna V, et al. Total knee arthroplasty using patient-specific instrumentation for osteoarthritis of the knee: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20:561.
<https://doi.org/10.1186/s12891-019-2940-2>.

Koch PP, Müller D, Pisan M, Fucentese SF. Radiographic accuracy in TKA with a CT-based patient-specific cutting block technique. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2013;21:2200-2205. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2625-6>.

Kocovic P. *3D Printing and Its Impact on the Production of Fully Functional Components: Emerging Research and Opportunities*. Hershey PA: IGI Global; 2017.

Kuhns J, Potter T. Nylon arthroplasty of the knee joint in chronic arthritis. *Surg Gynecol Obstet* 1950;91:351-362.

Kurtz SM. The Origins and Adaptations of UHMWPE for Knee Replacements. En: Kurtz S, editor. *UHMWPE Biomater. Handb.*, Elsevier; 2009, p. 81-95.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374721-1.00007-9>.

Landis JR KG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174.

Lei K, Liu L, Chen X, Feng Q, Yang L, Guo L. Navigation and robotics improved alignment compared with PSI and conventional instrument, while clinical outcomes were similar in TKA: a network meta-analysis. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00167-021-06436-8>.

León-Muñoz VJ, Lisón-Almagro AJ, López-López M. Influencia de la instrumentación sobre el tiempo quirúrgico para implantar una prótesis total de rodilla. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2019a;63:321-326. <https://doi.org/10.1016/j.recot.2019.04.006>.

León-Muñoz VJ, López-López M, Lisón-Almagro AJ, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F. Computed Tomography-Based Patient-Specific Instrumentation Loses Accuracy with Significant Varus Preoperative Misalignment. *J Knee Surg* 2020a. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716381>.

León-Muñoz VJ, López-López M, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F. Impact of surgical instrumentation on hospital length of stay and cost of total knee arthroplasty. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2021a;21:299-305.
<https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1778468>.

León-Muñoz VJ, López-López M, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F. Comparison of weight-bearing full-length radiographs and computed-tomography-scan-

based three-dimensional models in the assessment of knee joint coronal alignment. *Knee* 2020b;27:543-551. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2019.11.017>.

León-Muñoz VJ, Martínez-Martínez F, López-López M, Santonja-Medina F. Patient-specific instrumentation in total knee arthroplasty. *Expert Rev Med Devices* 2019b;16:555-567. <https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1627197>.

León-Muñoz VJ, Parrinello A, López-López M, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F. Revision of total knee arthroplasty with the use of patient-specific instruments: an alternative surgical technique. *Expert Rev Med Devices* 2020c;17:795-806. <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1803737>.

León-Muñoz VJ, Parrinello A, Manca S, Galloni G, López-López M, Martínez-Martínez F, et al. Patient-Specific Instrumentation Accuracy Evaluated with 3D Virtual Models. *J Clin Med* 2021b;10:1439. <https://doi.org/10.3390/jcm10071439>.

León VJ, Lengua MA, Calvo V, Lisón AJ. Use of patient-specific cutting blocks reduces blood loss after total knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2017;27:273-277. <https://doi.org/10.1007/s00590-016-1893-5>.

Li Z, Yang Z, Liao W, Wang W, Zou Y, Pan Y, et al. Fewer femoral rotational outliers produced with CT- than with MRI-based patient-specific instrumentation in total knee arthroplasty. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2020;28:2930-2941. <https://doi.org/10.1007/s00167-019-05678-x>.

Loza E, Lopez-Gomez JM, Abasolo L, Maese J, Carmona L, Batlle-Gualda E. Economic burden of knee and hip osteoarthritis in Spain. *Arthritis Rheum* 2009;61:158-165. <https://doi.org/10.1002/art.24214>.

Lustig S, Fleury C, Goy D, Neyret P, Donell ST. The accuracy of acquisition of an imageless computer-assisted system and its implication for knee arthroplasty. *Knee*

2011;18:15-20. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2009.12.010>.

Lustig S, Sappey-Marini r E, Fary C, Servien E, Parratte S, Batailler C. Personalized alignment in total knee arthroplasty: current concepts. *SICOT-J* 2021;7:19.

<https://doi.org/10.1051/sicotj/2021021>.

MacIntosh DL, Hunter GA. The use of the hemiarthroplasty prosthesis for advanced osteoarthritis and rheumatoid arthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 1972;54:244-255.

Majnoni d'Intignano J. Total articulations in acrylic resin. *Rev Orthop Chir Appar Mot* 1950;36:535-537.

Mannan A, Akinyooye D, Hossain F. A Meta-analysis of Functional Outcomes in Patient-Specific Instrumented Knee Arthroplasty. *J Knee Surg* 2017;30:668-674.

<https://doi.org/10.1055/s-0036-1593869>.

Mannan A, Smith TO. Favourable rotational alignment outcomes in PSI knee arthroplasty: A Level 1 systematic review and meta-analysis. *Knee* 2016;23:186-190.

<https://doi.org/10.1016/j.knee.2015.08.006>.

Mannan A, Smith TO, Sagar C, London NJ, Molitor PJA. No demonstrable benefit for coronal alignment outcomes in PSI knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res* 2015;101:461-468.

<https://doi.org/10.1016/j.otsr.2014.12.018>.

Mascard E, Anract P, Touchene A, Pouillart P, Tomeno B. Complications from the hinged GUEPAR prosthesis after resection of knee tumor. 102 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1998;84:628-637.

Mason JB, Fehring TK, Estok R, Banel D, Fahrbach K. Meta-Analysis of Alignment

Outcomes in Computer-Assisted Total Knee Arthroplasty Surgery. *J Arthroplasty* 2007;22:1097-1106. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2007.08.001>.

Matar HE, Platt SR, Gollish JD, Cameron HU. Overview of Randomized Controlled Trials in Total Knee Arthroplasty (47,675 Patients): What Have We Learnt? *J Arthroplasty* 2020;35:1729-1736.e1. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.01.065>.

Matziolis G, Adam J, Perka C. Varus malalignment has no influence on clinical outcome in midterm follow-up after total knee replacement. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;130:1487-1491. <https://doi.org/10.1007/s00402-010-1064-9>.

Mazzoli A. Selective laser sintering in biomedical engineering. *Med Biol Eng Comput* 2013;51:245-256. <https://doi.org/10.1007/s11517-012-1001-x>.

McKeever DC, Pickett JC. The Classic: Tibial Plateau Prosthesis. *Clin Orthop Relat Res* 2005;440:4-8. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000187336.17627.ea>.

McKeever DC, Sherk HH. The Classic: Patellar Prosthesis. *Clin Orthop Relat Res* 2005;440:13-21. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000187334.15841.05>.

Memon AR, Wang E, Hu J, Egger J, Chen X. A review on computer-aided design and manufacturing of patient-specific maxillofacial implants. *Expert Rev Med Devices* 2020;17:345-356. <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1736040>.

Mercuriali F, Inghilleri G. Proposal of an Algorithm to Help the Choice of the Best Transfusion Strategy. *Curr Med Res Opin* 1996;13:465-478. <https://doi.org/10.1185/03007999609115227>.

Michael JW-P, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Dtsch Arzteblatt Online* 2010. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0152>.

Mihalko WM, Boyle J, Clark LD, Krackow KA. The Variability of Intramedullary Alignment of the Femoral Component During Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2005;20:25-28. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2004.10.011>.

Mullaji A, Shetty GM. Computer-Assisted TKA: Greater Precision, Doubtful Clinical Efficacy: Opposes. *Orthopedics* 2009;32:679-682. <https://doi.org/10.3928/01477447-20090728-25>.

Murphy JB. The Classic: Ankylosis: Arthroplasty—Clinical and Experimental. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:2573-2578. <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0455-5>.

Nakamura S, Tian Y, Tanaka Y, Kuriyama S, Ito H, Furu M, et al. The effects of kinematically aligned total knee arthroplasty on stress at the medial tibia. *Bone Joint Res* 2017;6:43-51. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.61.BJR-2016-0090.R1>.

Nam Denis, Cody EA, Nguyen JT, Figgie MP, Mayman DJ. Extramedullary Guides Versus Portable, Accelerometer-Based Navigation for Tibial Alignment in Total Knee Arthroplasty: A Randomized, Controlled Trial: Winner of the 2013 HAP PAUL Award. *J Arthroplasty* 2014;29:288-294. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.06.006>.

Nam D, Jerabek SA, Cross MB, Mayman DJ. Cadaveric analysis of an accelerometer-based portable navigation device for distal femoral cutting block alignment in total knee arthroplasty. *Comput Aided Surg* 2012;17:205-210. <https://doi.org/10.3109/10929088.2012.689335>.

Nam D., Nunley RM, Barrack RL. Patient dissatisfaction following total knee replacement. *Bone Joint J* 2014;96-B:96-100. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B11.34152>.

Nerlich AG, Zink A, Szeimies U, Hagedorn HG. Ancient Egyptian prosthesis of the big toe. *Lancet* 2000;356:2176-2179. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03507-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03507-8).

Nicoli Aldini N, Angelini A, Pagani S, Bevoni R, Girolami M, Fini M. Past and present of interposition arthroplasties for joint repair with special tribute to the contribution by Vittorio Putti. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2016;24:4005-4011.

<https://doi.org/10.1007/s00167-014-3428-0>.

Nishida K, Matsumoto T, Takayama K, Ishida K, Nakano N, Matsushita T, et al. Remaining mild varus limb alignment leads to better clinical outcome in total knee arthroplasty for varus osteoarthritis. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*

2017;25:3488-3494. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4260-5>.

Novoa-Parra CD, Sanjuan-Cerveró R, Franco-Ferrando N, Larrainzar-Garijo R, Egea-Castro G, Lizaur-Utrilla A. Complications of computer-assisted navigation in total knee replacement: retrospective cohort of eight hundred and seventy eight consecutive knees. *Int Orthop* 2020;44:2621-2626. <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04675-x>.

Ollivier M, Parratte S, Lino L, Flecher X, Pesenti S, Argenson J-N. No Benefit of Computer-assisted TKA: 10-year Results of a Prospective Randomized Study. *Clin Orthop Relat Res* 2018;476:126-134.

<https://doi.org/10.1007/s11999-0000000000000021>.

Oussedik S, Abdel MP, Victor J, Pagnano MW, Haddad FS. Alignment in total knee arthroplasty. *Bone Joint J* 2020;102-B:276-279. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.102B3.BJJ-2019-1729>.

Panjwani TR, Mullaji A, Doshi K, Thakur H. Comparison of Functional Outcomes of Computer-Assisted vs Conventional Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis of High-Quality, Prospective Studies. *J Arthroplasty* 2019;34:586-593. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.11.028>.

Parratte S, Pagnano MW, Trousdale RT, Berry DJ. Effect of Postoperative Mechanical

Axis Alignment on the Fifteen-Year Survival of Modern, Cemented Total Knee Replacements. *J Bone Jt Surgery-American* Vol 2010;92:2143-2149.
<https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01398>.

Pauzenberger L, Munz M, Brandl G, Frank JK, Heuberer PR, Laky B, et al. Patient-specific instrumentation improved three-dimensional accuracy in total knee arthroplasty: a comparative radiographic analysis of 1257 total knee arthroplasties. *J Orthop Surg Res* 2019;14:437. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1465-6>.

Poilvache PL, Insall JN, Scuderi GR, Font-Rodriguez DE. Rotational Landmarks and Sizing of the Distal Femur in Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1996;331:35-46. <https://doi.org/10.1097/00003086-199610000-00006>.

Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1659-1664. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203355>.

Rhee SJ, Kim H-J, Lee C-R, Kim C-W, Gwak H-C, Kim J-H. A Comparison of Long-Term Outcomes of Computer-Navigated and Conventional Total Knee Arthroplasty. *J Bone Jt Surg* 2019;101:1875-1885. <https://doi.org/10.2106/JBJS.19.00257>.

Rivière C, Iranpour F, Auvinet E, Howell S, Vendittoli P-A, Cobb J, et al. Alignment options for total knee arthroplasty: A systematic review. *Orthop Traumatol Surg Res* 2017;103:1047-1056. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.07.010>.

Rivière C, Lazic S, Boughton O, Wiart Y, Villet L, Cobb J. Current concepts for aligning knee implants: patient-specific or systematic? *EFORT Open Rev* 2018;3:1-6.
<https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170021>.

Russell R, Brown T, Huo M, Jones R. Patient-Specific Instrumentation Does Not

Improve Alignment in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg* 2014;27:501-504.

<https://doi.org/10.1055/s-0034-1368143>.

Sallent Font A. Precisión de las guías personalizadas en cirugía ortopédica y traumatología. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 2020.

Samson J. Arthroplasty of the knee joint; late results. *J Bone Joint Surg Br* 1949;31B:50-52.

Sánchez-Meca J. Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. *Aula Abierta* 2010;38:53-64.

Schotanus MGM, Thijs E, Heijmans M, Vos R, Kort NP. Favourable alignment outcomes with MRI-based patient-specific instruments in total knee arthroplasty. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2018;26:2659-2668. <https://doi.org/10.1007/s00167-017-4637-0>.

Scott RD. Duopatellar total knee replacement: the Brigham experience. *Orthop Clin North Am* 1982;13:89-102.

Scott WN, Rubinstein M. Posterior stabilized knee arthroplasty. Six years' experience. *Clin Orthop Relat Res* 1986:138-145.

Scuderi GR, Insall JN. The posterior stabilized knee prosthesis. *Orthop Clin North Am* 1989;20:71-78.

Scuderi GR, Scott WN, Tchejyan GH. The Insall Legacy in Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2001;392:3-14. <https://doi.org/10.1097/00003086-200111000-00002>.

Shallit J. A Very Brief History of Computer Science 1995.

<https://cs.uwaterloo.ca/~shallit/Courses/134/history.html>.

- Sharareh B, Schwarzkopf R. Review Article: Patient-Specific versus Standard Instrumentation for Total Knee Arthroplasty. *J Orthop Surg* 2015;23:100-106. <https://doi.org/10.1177/230949901502300123>.
- Shelton TJ, Nedopil AJ, Howell SM, Hull ML. Do varus or valgus outliers have higher forces in the medial or lateral compartments than those which are in-range after a kinematically aligned total knee arthroplasty? *Bone Joint J* 2017;99-B:1319-1328. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.99B10.BJJ-2017-0066.R1>.
- Shen C, Tang Z-H, Hu J-Z, Zou G-Y, Xiao R-C, Yan D-X. Patient-Specific Instrumentation Does Not Improve Accuracy in Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics* 2015;38. <https://doi.org/10.3928/01477447-20150305-54>.
- Shiers LGP. Arthroplasty of the Knee. Preliminary Report of a New Method. *J Bone Joint Surg Br* 1954;36-B:553-560. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.36B4.553>.
- Shihab Z, Clayworth C, Nara N. Handheld, accelerometer-based navigation versus conventional instrumentation in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *ANZ J Surg* 2020;90:2068-2079. <https://doi.org/10.1111/ans.15925>.
- Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979;86:420-428. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.86.2.420>.
- Siston RA. The Variability of Femoral Rotational Alignment in Total Knee Arthroplasty. *J Bone Jt Surg* 2005;87:2276. <https://doi.org/10.2106/JBJS.D.02945>.
- Slover JD, Rubash HE, Malchau H, Bosco JA. Cost-Effectiveness Analysis of Custom Total Knee Cutting Blocks. *J Arthroplasty* 2012;27:180-185. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.04.023>.
- de Steiger RN, Liu Y-L, Graves SE. Computer Navigation for Total Knee Arthroplasty

Reduces Revision Rate for Patients Less Than Sixty-five Years of Age. *J Bone Jt Surg* 2015;97:635-642. <https://doi.org/10.2106/JBJS.M.01496>.

Sutherland IE. Sketchpad: A man-machine graphical communication system. 1963. <https://www.cl.cam.ac.uk/techreports/UCAM-CL-TR-574.pdf>

Tandogan RN, Kort NP, Ercin E, van Rooij F, Nover L, Saffarini M, et al. Computer-assisted surgery and patient-specific instrumentation improve the accuracy of tibial baseplate rotation in total knee arthroplasty compared to conventional instrumentation: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00167-021-06495-x>.

Teeter MG, Naudie DD, McCalden RW, Yuan X, Holdsworth DW, MacDonald SJ, et al. Varus tibial alignment is associated with greater tibial baseplate migration at 10 years following total knee arthroplasty. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2018;26:1610-1617. <https://doi.org/10.1007/s00167-017-4765-6>.

Thienpont E, Bellemans J, Victor J, Becker R. Alignment in total knee arthroplasty, still more questions than answers.... *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2013;21:2191-2193. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2622-9>.

Thienpont E, Schwab P-E, Fennema P. Efficacy of Patient-Specific Instruments in Total Knee Arthroplasty. *J Bone Jt Surg* 2017a;99:521-530. <https://doi.org/10.2106/JBJS.16.00496>.

Thienpont E, Schwab P-E, Fennema P. Efficacy of Patient-Specific Instruments in Total Knee Arthroplasty. *J Bone Jt Surg* 2017b;99:521-530. <https://doi.org/10.2106/JBJS.16.00496>.

Thienpont E, Schwab PE, Fennema P. A systematic review and meta-analysis of patient-specific instrumentation for improving alignment of the components in total knee

replacement. *Bone Joint J* 2014;96-B:1052-1061. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B8.33747>.

Turkiewicz A, Petersson IF, Björk J, Hawker G, Dahlberg LE, Lohmander LS, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthr Cartil* 2014;22:1826-1832. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.07.015>.

Vanlommel L, Vanlommel J, Claes S, Bellemans J. Slight undercorrection following total knee arthroplasty results in superior clinical outcomes in varus knees. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2013;21:2325-2330. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2481-4>.

Vide J, Freitas TP, Ramos A, Cruz H, Sousa JP. Patient-specific instrumentation in total knee arthroplasty: simpler, faster and more accurate than standard instrumentation—a randomized controlled trial. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2017;25:2616-2621. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3869-0>.

De Vloo R, Pellikaan P, Dhollander A, Vander Sloten J. Three-dimensional analysis of accuracy of component positioning in total knee arthroplasty with patient specific and conventional instruments: A randomized controlled trial. *Knee* 2017;24:1469-1477. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2017.08.059>.

Voleti PB, Hamula MJ, Baldwin KD, Lee G-C. Current Data Do Not Support Routine Use of Patient-Specific Instrumentation in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014;29:1709-1712. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.01.039>.

Walldius B. Arthroplasty of the Knee Using an Endoprosthesis: 8 Years' Experience. *Acta Orthop Scand* 1961;30:137-148. <https://doi.org/10.3109/17453676109149534>.

Watters TS, Mather RC, Browne JA, Berend KR, Lombardi A V, Bolognesi MP.

Analysis of procedure-related costs and proposed benefits of using patient-specific approach in total knee arthroplasty. *J Surg Orthop Adv* 2011;20:112-116.

Waurzyniak P. *Masters of Manufacturing: Patrick J. Hanratty* 2010.

<https://www.sme.org/technologies/articles/2010/masters-of-manufacturing-patrick-j.-hanratty/> (accedido 5 de mayo de 2021).

Woolson ST, Harris AHS, Wagner DW, Giori NJ. Component Alignment During Total Knee Arthroplasty with Use of Standard or Custom Instrumentation. *J Bone Jt Surg* 2014;96:366-372. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01722>.

Woon JTK, Zeng ISL, Calliess T, Windhagen H, Ettinger M, Waterson HB, et al. Outcome of kinematic alignment using patient-specific instrumentation versus mechanical alignment in TKA: a meta-analysis and subgroup analysis of randomised trials. *Arch Orthop Trauma Surg* 2018;138:1293-1303. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-2988-8>.

Wu A-M, Lin J-L, Kwan KYH, Wang X-Y, Zhao J. 3D-printing techniques in spine surgery: the future prospects and current challenges. *Expert Rev Med Devices* 2018;15:399-401. <https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1483234>.

Wu X-D, Xiang B-Y, Schotanus MGM, Liu Z-H, Chen Y, Huang W. CT- versus MRI-based patient-specific instrumentation for total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Surg* 2017;15:336-348. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2017.06.002>.

www.dicomstandard.org. s. f. <https://www.dicomstandard.org/>.

www.eos.info. s. f.

Yoshioka Y, Siu D, Cooke TD. The anatomy and functional axes of the femur. *J Bone Jt Surg Am* 1987;69:873-880.

Anexos

Anexo 1 - Respuesta a los revisores del Artículo 2

León-Muñoz VJ, López-López M, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F. Comparison of weight-bearing full-length radiographs and computed-tomography-scan-based three-dimensional models in the assessment of knee joint coronal alignment. *Knee* 2020;27(2):543-551
<http://doi.org/10.1016/j.knee.2019.11.017>

En tipografía negra se indican los comentarios, sugerencias o correcciones propuestas por los revisores y editores y en tipografía de color las respuestas del primer autor y autor de correspondencia del artículo, el doctorando D. Vicente J. León Muñoz.

Thank you very much for the opportunity to rewrite those parts of the manuscript not adequate. Your comments have been enormously helpful in improving many aspects of our manuscript. I reply to each comment with red text indicating the modifications made.

Reviewers' comments:

Reviewer #1:

Thank you for the opportunity to read your manuscript. I think you have worked on a very important and interesting topic.

- The discussion can be kept a little shorter.

We abbreviated the discussion by deleting sentences and paragraphs that did not provide substantial information to the manuscript. We have tried not to alter the information of previous relevant studies and the comparison of their results with ours.

- Also, should formulate the main message once again a little clearer.

We have tried to re-formulate the main message of our study through the paragraphs:

“The most important finding of this study was that there are significant discrepancies among pre-operative weight-bearing LLR and supine non-weight-bearing CT-scan-based 3D models in the assessment of the knee joint alignment prior to TKA, despite an adequate correlation. This discrepancy occurs not only in the determination of HKA (which can be expected by the effect of the weight-

bearing condition), but also in the determination of sFLDA and PTA.” (lines 217 to 223 of the revised manuscript)

and

“In our study, these differences cannot be justified by the effect of the load alone. The condition of not supporting weight would justify differences in the HKA angle, but theoretically there should be no differences in the sFLDA and PTA measurements. The existence of discrepancy in the values of sFLDA and PTA may indicate imprecision in LLR measurements due to the absence of absolute rotational standardization [32,33]. Anyway, an absolute coincidence of the angular values measured is not to be expected, as both are different techniques. A significant discrepancy in the HKA angle without a discrepancy in the sFLDA and PTA values should make us pay attention to the coronal mediolateral instability. A significant discrepancy in the sFLDA and PTA angles among both techniques should make us pay attention to rotational acquisition conditions of LLR and to take account of technique-dependent differences.” (lines 290 to 302 of the revised manuscript)

and in the formulation of conclusions:

“According to our results, CT-scan-based 3D models (and, therefore, supine CT-scan) underestimates the degree of deformity at the knee joint, both in varus and valgus. LLR should be performed for PSI-assisted TKAs, as a complementary study, to analyse the position of the load bearing axis. Despite the accurate information provided by the CT-scan and the 3D models (which is the basis for the planning of bone cuts), weight-bearing LLR should not be overlooked in the

planning of TKA surgery to assess the extent of the coronal mediolateral instability.” (lines 335 to 342 of the revised manuscript)

- Are the results obtained transferable to MRI examinations? PSI blocks are also made there, and the pictures are taken without any stress when lying down.

Please discuss this point.

As argued in the discussion section, Paternostre et al. [13] and Winter et al. [9] have conducted similar studies to ours, but with MRI. Despite the methodological differences, our results are similar to those of Winter and Paternostre, with significant differences among the non- weight-bearing and the weight-bearing measurements. The system we have used (MyKnee, from Medacta International) allows us to use MRI to obtain the images, but we have not used it. All our cases have been performed by CT. We can certainly extrapolate results (with the risk of any extrapolation), but this is a hypothesis for which we have no data, so we can neither affirm nor deny. We can only affirm the results that Winter and Paternostre have communicated to us in their papers, as set out in the following paragraph:

“Paternostre et al. [13] conducted a retrospective study to analyze the difference between weight-bearing and non-weight-bearing alignment in osteoarthritic knees planned for PSI TKA. The authors compared LLR and MRI measurements in 70 patients and observed a difference of 0°-1° in 54% of the patients, a difference of 2° in 23% and a difference of 3° or more in another 23% of the patients. In our study we have observed a difference of 0°-1° in 35.7% of the cases, a difference > 1° and < 3° in 26.4% and a difference of 3° or more in 37.9%

of the cases. Paternostre et al. [13] observed more important differences in the Kellgren-Lawrence [31] stage 3 and 4 patients ($p < 0.05$) and with a load-bearing axis outside of the articular surface (Kennedy and White [32] 0 or 1 or 5) ($p < 0.05$). The authors concluded that LLR should be performed for PSI-assisted TKAs to analyze the position of the load-bearing axis [13]. Winter et al. [9] also compared the results of pre-operative LLR alignment with supine MRI assessment of the lower limb alignment prior to PSI TKA in 45 patients and observed that supine MRI underestimates the degree of deformity at the knee joint. The mean difference between techniques was 2° (range $0-8^\circ$, $SD \pm 3^\circ$). In our study, the mean difference between techniques was 1.9° (range $0-9^\circ$, $SD \pm 1.15^\circ$). Contrarily to Paternostre et al. [13] and Winter et al. [9] papers, in our study the sample size has been significantly larger, and we compared the alignment of CT-scan-based 3D models (not MRI images) and LLR.” (lines 268 to 288 of the revised manuscript)

As we also stated in the paragraph: *“Finally, other measurement modalities (e.g. MRI, 3D reconstructions using EOS® stereo-radiographic images or intraoperative computer-assisted surgery navigation assessment) were not included in the present study”* (lines 323 to 326 of the revised manuscript), we take into account as a limitation of the study the fact that we have not carried out an analysis with MRI (we would surely obtain similar results, but we cannot affirm it due to the aforementioned absence of data).

Reviewer #2:

The aim of the study was to determine any discrepancies among pre-operative full-leg standing radiographs (LLR) and supine non-weight-bearing computed

tomography (CT)-scan-based 3D models in the assessment of the lower limb alignment prior to total knee arthroplasty (TKA).

The authors used LLR and CT based 3D models to measure differences between the two methods.

The mean (SD) difference among techniques was 1.9° (1.15°) with a statistically significant difference.

Supine CT-scan-based 3D models underestimated the deformity in 167 cases (73.6%), exactly matched the value of LLR in 24 cases (10.6%) and over-estimated the deformity in 36 cases (15.8%).

Conclusion: CT-scan-based models underestimate the degree of deformity at the knee joint. Despite the information provided by the CT-scan and the 3D models, LLR should not be overlooked in the planning of TKA surgery.

General comments:

This topic is interesting but not new, in other papers this phenomenon was already documented. The authors used a 3D CT model in planning software of the total knee company.

You're right. The discrepancy between the measurements is known and has been previously published. The novelty of our manuscript is the comparison of the values of the measurements on LLR and on virtual 3D models. There are no studies to our knowledge comparing pre-operative standing LLR and 3D models in the assessment of the knee joint alignment prior to TKA (as stated in the lines 328 -329 of the revised manuscript).

They found small but significant differences in the HKA but also in the LFDA and PTA, although in a small percentage the difference was ≥ 5 degrees!

Yes, in a low percentage (14.5% for HKA, 2.6% for sLFDA and 5.7% for PTA, the discrepancy between the angular values determined by LLR and the 3D virtual model has been at 5° .

As I will discuss later, the only plausible explanation for the discrepancy in the sLFDA and PTA values is that we did not measure the same in the LLR study and on the virtual model. We also think that LLR measurements are less accurate.

Differences in HKA in literature seem to be related to Kellgren score and maybe laxity of the ligaments. The differences in LFDA and PTA however are discussed but not explained.

In our study and concerning HKA we have found a mean difference between techniques of 1.9° (range $0-9^\circ$, $SD \pm 1.15^\circ$). In Winter's paper the mean difference between techniques was 2° (range $0-8^\circ$, $SD \pm 3^\circ$). Our findings regarding HKA measurement discrepancies are therefore very similar to those of Winter. We have added this information in the lines 283 to 285 of the revised manuscript.

In a totally opposite way, Paternostre publishes a difference between techniques of $0^\circ \pm 0.3^\circ$, an absence of discrepancy very far from our experience.

The advice of the authors is to make a LRR and use it for planning in addition to the PSI planning of the implant. The knowledge that there is a difference between HKA LRR measurements and PSI planning is interesting but what a surgeon should do or could do with this information is not discussed. Also, the

consequences of differences in LFDA and PTA in the PSI surgery planning is not discussed. Should the technician change his planning, or the surgeon change his surgery?

We try to respond to these aspects later (in the section corresponding to discussion and conclusions).

Introduction:

The introduction is adequate, why is the hypothesis that there are no significant differences? In the literature there often is.

The hypothesis could be more precise when HKA, SLFDA and PTA are mentioned.

We have changed the paragraph concerning the objective of the study and the hypothesis (lines 71 to 80 of the revised manuscript) to the following:

“The aim of our study was to determine possible significant discrepancies among pre-operative weight-bearing LLR and supine non-weight-bearing CT-scan 3D based models in the assessment of the knee joint alignment prior to TKA and answer the question of whether the LLR study can be obviated in preoperative planning when TKA is performed with patient-specific instrumentation (PSI). The hypothesis was that there could be differences in the hip-knee-ankle angle values but nonetheless there are no significant differences among the values of the supplementary femoral lateral distal angle and the proximal tibial angle (which are weight-bearing-independent angles).”

It is true, as you state, that there is already sufficient published evidence of the differences in the HKA between weight-bearing and non-weight-bearing status. The previous formulation was not the most appropriate one. We have incorporated, as you recommend, the reference to sLFDA and PTA. We think that the objective is in this manner clearer (to quantify differences and to answer the question of whether LLR is needed in planning with PSI), and the hypothesis is also clearer (there may be difference in the angle that depends on the weight-bearing, but not in those that are independent).

Method appropriate: Method is adequate, image acquisition protocol is somewhat extensive, I leave the statistical section to the editor.

We have abbreviated in a few sentences the exposition of methods, trying not to eliminate the substantial information so that any reader can reproduce the study in identical conditions to ours.

Follow-up: not relevant.

Finding in results answer the question? The results section adequately presents the results.

Line 194 fig 3 etc. should be mentioned in methods section.

Figure 3 shows the box diagram of results obtained in the two X-ray measurements spaced in time and the measurement of the 3D virtual model. It is a graphical representation of results, so in this case, we can't agree with you, and we think that the reference to the figure should appear in results. To avoid confusion, we have changed the text to: *"Fig. 3 shows the box-plot illustrating the measurements for HKA."* (lines 193 and 194 of the revised manuscript).

We have also changed the figure, replacing “CT” by “3D model”, to underline that the comparison is X-Ray vs virtual model.

The authors could add details about the differences in sFLDA and PTA as they did for the HKA: what were the differences in these angles, < 1 degrees ,1-3 degrees and more?

We have added on your advice, the following paragraph (lines 200 to 210 of the revised manuscript):

“3D models under-estimated the sFLDA in 142 cases (62.5%), exactly matched the value of LLR in 34 cases (15%) and over-estimated the degree of deformity in 51 cases (22.5%). For the sFLDA values we have observed a difference of 0°-1° in 55.5% of the cases, a difference > 1° and < 3° in 31.7% and a difference of 3° or more in 12.8% of the cases. In 6 cases (2.6%) the difference between the two measurements was ≥ than 5°. 3D models under-estimated the PTA in 140 cases (61.7%), exactly matched the value of LLR in 21 cases (9.2%) and over-estimated the degree of deformity in 66 cases (29.1%). For the PTA values we have observed a difference of 0°-1° in 48% of the cases, a difference > 1° and < 3° in 28.6% and a difference of 3° or more in 23.4% of the cases. In 13 cases (5.7%) the difference between the two measurements was ≥ than 5°.”

Discussion context, balanced, interpretation:

line 206-209 OK, please consider adding of the sFLDA and PTA.

We have added the following paragraph (lines 220 to 223 of the revised manuscript):

“This discrepancy occurs not only in the determination of HKA (which can be expected by the effect of the weight-bearing condition), but also in the determination of sFLDA and PTA.”

Next line 210-216, not really relevant.

We have deleted the paragraph (“It has long been suggested that restoration of a neutral mechanical axis improves durability following TKA [1,4,28-32]. However, recent studies have reported no significant difference in survivorship among TKA aligned in the traditional safe zone of $180^{\circ} \pm 3^{\circ}$ and ‘malaligned’ knees [4,5,32-34]. The relevance of restoring the mechanical axis is beyond the scope of this study, as the focus has been on analyzing the accuracy of different medical imaging techniques normally used to evaluate the alignment of the lower limbs.”) and we have adjusted the bibliographic references.

At the end of the discussion the authors could reflect on the consequences of differences in sFLDA and PTA measurements in PSI surgery. What could go wrong with bone cuts and joint surfaces when larger differences are found? Did the authors check these cases on the outcome? This would give the reader more insight about the consequences.

We lack sufficient data to affirm that the discrepancy of angular values in measurement by different techniques has an impact on surgery.

We have carried out a retrospective analysis of image studies of 97 cases operated with PSI after design of the surgery on 3D virtual models. For each case, the HKA angle, the sFLDA and the PTA were determined.

Mean value (standard deviation) (minimum and maximum values): preoperative HKA 171.74° (7.35°) (158.5° - 194°), preoperative sFLDA 90.31° (3.2°) (82° - 99°), preoperative PTA 85.93° (3.34°) (76° - 96°). Postoperative HKA 179.05° (2.17°) (173° - 183°), postoperative sFLDA 89.98° (1.8°) (84° - 94°), postoperative PTA 89.08° (1.23°) (86° - 92°). Preoperative alignment: varus 80.4%, neutral ($180^{\circ} \pm 3^{\circ}$) 10.3% and valgus 9.3%. Postoperative alignment: varus 10.3% and neutral 89.7%. 80% of the $180^{\circ} \pm 3^{\circ}$ outliers presented a preoperative HKA $\leq 170^{\circ}$. 60% of the $180^{\circ} \pm 3^{\circ}$ outliers presented a preoperative HKA $\leq 165^{\circ}$. There has been a weak correlation among the values of the pre- and post-operative HKA (r 0.266 with p 0.009) and among the values of the pre- and post-operative PTA (r 0.278 with p 0.006). There was no correlation between the pre- and post-operative sFLDA values (r 0.153 with p 0.135).

From this pre- and post-operative analysis, we have concluded that there is some significant correlation among tibial (PTA) and global limb (HKA) pre- and post-operative malalignment and that PSI tends to lose accuracy with preoperative malalignment. But this information exceeds the subject of our current manuscript and we do not currently have sufficient data in our database to establish relationships among LLR vs 3D model discrepancies and postoperative malalignment.

(The advice of the authors is to make a LRR and use it for planning in addition to the PSI planning of the implant. The knowledge that there is a difference between HKA LRR measurements and PSI planning is interesting but what a surgeon should do or could do with this information is not discussed. Also, the consequences of differences in LFDA and PTA in the PSI surgery planning is not

discussed. Should the technician change his planning, or the surgeon change his surgery?)

As you mentioned, the difference in the measured values of the HKA can be attributed to the difference weight-bearing and non-weight-bearing alignment of the two types of techniques. This difference would reflect the greater or lesser degree of instability in the coronal plane (the greater the instability, the greater the discrepancy when the joint is examined in the weight-bearing condition). As far as this aspect is concerned, our data coincide enormously with those published by Winter. In our study and concerning HKA we have found a mean difference between techniques of 1.9° (range $0-9^\circ$, $SD \pm 1.15^\circ$). In Winter's paper the mean difference between techniques was 2° (range $0-8^\circ$, $SD \pm 3^\circ$).

But the effect of the weight-bearing and non-weight-bearing condition cannot explain the discrepancy in the sFLDA and PTA measurements.

Different studies (Lonner, 1996; Radtkke, 2010; Maderbacher, 2014, 2017 and 2019) have shown that the rotation of the lower limb has a significant impact on imaging the HKA, the SFLDA and the PTA.

Despite having tried to standardize LLRs, we think there is some rotational component responsible, in part, for the discrepancies. Perhaps the only way to absolutely standardise LLRs is to apply the formula proposed by Maderbacher et al. in 2014 (Predicting knee rotation by the projection overlap of the proximal fibula and tibia in long-leg radiographs. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014 Dec;22(12):2982-8. doi: 10.1007/s00167-014-3327-4), which we have not realised.

We think the sFLDA and PTA measurement are more accurate when using the 3D virtual model. Why? The measurement on the virtual model is totally independent of rotation and is based on mean determinations of several points (in the same way as when using CAS and mapping the different anatomical locations to obtain the reference points on which to make the angular measurements) and not of single points (lines 142 to 145 of the revised manuscript), which is tributary of greater probability of error. But this is an opinion. We lack sufficient data in our current study to confirm or reject this opinion.

We think that the planning of the surgery to use PSI should continue with the values determined by the analysis of the 3D virtual model for the reasons set out above.

In the case of HKA to rotational variations would be added the effect of the load (the weight-bearing condition) and the subsequent effect on the mediolateral coronal laxity.

Conclusions supported: yes, but additional conclusions could be made about the joint lines.

We think one conclusion to add from our study is that the absence of absolute rotational standardisation in LLRs leads to the discrepancies (inaccuracy) that we have observed in the determination of HKA, sFLDA and PTA.

We have tried to express what we think is happening in the joint line with the following paragraph (lines 292 to 303 of the revised manuscript):

“The condition of not supporting weight would justify differences in the HKA angle, but theoretically there should be no differences in the sFLDA and PTA

measurements. The existence of discrepancy in the values of sFLDA and PTA may indicate imprecision in LLR measurements due to the absence of absolute rotational standardization [32,33]. Anyway, an absolute coincidence of the angular values measured is not to be expected, as both are different techniques. A significant discrepancy in the HKA angle without a discrepancy in the sFLDA and PTA values should make us pay attention to the coronal mediolateral instability. A significant discrepancy in the sFLDA and PTA angles among both techniques should make us pay attention to rotational acquisition conditions of LLR and to take account of technique-dependent differences.”

Contain info for clinicians: a practical consequence for the clinician is lacking.

We are still thinking that CT-scan-based 3D models (and, therefore, supine CT-scan) underestimates the degree of deformity at the knee joint, both in varus and valgus and that weight-bearing LLR should not be overlooked in the planning of TKA surgery. Surely (we do not have elements to be able to assure it) the determinations of sFLDA and PTA are more precise on the 3D virtual model.

A practical consequence:

- The absence of absolute rotational standardisation in LLRs leads to the inaccuracy in the angular determinations.
- The absence of the weight-bearing condition in CTs leads to underestimate influence of the mediolateral coronal laxity on the HKA angle.
- Both studies are complementary and provide valuable information, but several factors (for example rotations, weight-bearing condition and

differences in where we locate the reference points with which to measure the angles) have an influence on the discrepancy in the values we measure.

We have tried to express it by rewriting some aspects of the discussion and conclusions.

Findings new? Not for the HKA angle but yes for the joint angles

We fully agree with your appreciation. This is not new for HKA, but for sFLDA and PTA. In addition, there is the novelty of the comparison between LLR and the 3D virtual model, which has already been mentioned.

Clearly written? Yes, straight forward but lot of details about measurements.

We have abbreviated in a few sentences the exposition of methods, trying not to eliminate the substantial information so that any reader can reproduce the study in identical conditions to ours.

Not clear for the reader what one should practically do with these data.

When PSI is used as an instrument for TKA surgery, an LLR limb study should also be performed.

If there is a significant discrepancy between the two techniques in the HKA values without a discrepancy in the sFLDA and PTA values, we should pay attention to the coronal mediolateral instability.

If there is a significant discrepancy between the two techniques in the values of sFLDA and PTA, we should pay attention to rotation of the LLR (for example, by

determining the relative position of the proximal fibula to the proximal tibia on LLR (as described by Maderbacher et al.).

An absolute coincidence of measurements is not to be expected, as these are different techniques.

We think that the message to take home from the article is that both techniques are complementary and provide information. We have tried to express this message by rewriting the conclusions (lines 335 to 342 of the revised manuscript):

“According to our results, CT-scan-based 3D models (and, therefore, supine CT-scan) underestimates the degree of deformity at the knee joint, both in varus and valgus. LLR should be performed for PSI-assisted TKAs, as a complementary study, to analyze the position of the load bearing axis. Despite the accurate information provided by the CT-scan and the 3D models (which is the basis for the planning of bone cuts), weight-bearing LLR should not be overlooked in the planning of TKA surgery to assess the extent of the coronal mediolateral instability.”

Main strengths? Limitations?

Strength: larger study sample.

Weakness: no clear recommendation, also with one knee system software measured so general applicability limited.

We have tried to write the message more clearly to recommend LLR when using PSI with CT, to evaluate the influence of the load on the HKA angle.

You are right in the limited applicability, as we have written in the limitations of the manuscript, *“we only evaluated CT-scan-based 3D models from one manufacturer and thus the outcomes of our study may not be applied to other manufacturers, and therefore, are not representative of the overall technology”* and *“other measurement modalities (e.g. MRI, 3D reconstructions using EOS® stereo-radiographic images or intraoperative computer-assisted surgery navigation assessment) were not included in the present study. Comparison of more measurement modalities might be of added value in future research.”*

We recognize that these are limitations of our research, but we cannot modify them.

Should it be published? As it is now, I cannot recommend publication but after major revision, it could be interesting to publish and could be reconsidered.

We have modified the discussion and conclusions epigraphs, taking into account your opinion. We have included the reasoning we came up with after thinking of plausible justifications for the data obtained in our study.

We greatly appreciate your observations and the time devoted to the constructive criticism and feedback of our manuscript. Please, do not hesitate to inform us of any changes you feel will improve the quality of the paper.

Anexo 2 - Respuesta a los revisores del Artículo 3

León-Muñoz VJ, Manca S, López-López M, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F. Coronal and axial alignment relationship in Caucasian patients with osteoarthritis of the knee. *Sci Rep* 2021;11(1):7836.

<http://doi.org/10.1038/s41598-021-87483-6>

En tipografía negra se indican los comentarios, sugerencias o correcciones propuestas por los revisores y editores y en tipografía de color las respuestas del primer autor y autor de correspondencia del artículo, el doctorando D. Vicente J. León Muñoz.

Dear Editorial Board Member and dear reviewers of the manuscript entitled “Coronal and axial alignment: relationship in Caucasian patients with end-stage knee osteoarthritis”:

First of all, we would like to thank you for your comments and for allowing us to address the issues you raise to improve the manuscript’s quality. We would also like to thank you for your warm congratulations, which is an extraordinary encouragement to continue working, researching, and disseminating what we learn. We are proud of it, and it is an important recognition for us.

We have modified those aspects that you have indicated to us. Others, which we have already included in the original manuscript as limitations of the study, we cannot modify due to logistical issues that would imply redoing the study from scratch.

I will provide a point-by-point response to your comments and objections and indicate the modifications I propose to the manuscript to incorporate your comments.

Reviewer 1

First of all, it was a pleasure to read your study. Congratulations! Very good! Very meticulously done. If it can of any help:

In abstract the authors write:

“The present study demonstrates a linear relationship between the coronal alignment and the rotational geometry of the distal femur. This correlation also occurs with the tibial torsion.” Up to here, completely in agreement.

“These anatomical relationships must be taken into account to optimize prosthetic surgery.” That is a comment and not an actual conclusion of the study. Would it not be better to imply that maybe the prosthetic surgery might be improved by addressing these deformities as well?

You are indeed right. The expression we have used is not a direct conclusion of the study and is an idea. As discussed in the manuscript’s introduction, there is currently a lack of consensus on performing total knee arthroplasty (TKA). On the one hand, there are the principles of mechanical alignment, which we have practiced since Freeman et al. published in 1973 that the femoral and tibial section planes should be perpendicular to the mechanical axes of coronal and sagittal planes(Freeman et al., 1973). On the other hand, a current of disruptive thinking advocates implanting TKAs while respecting each patient’s kinematic axes and thus personalizing the surgery.

With the sentence “*These anatomical relationships must be taken into account to optimize prosthetic surgery*”, we wanted to emphasize the need to pay attention to anatomical relationships to improve the outcome of surgery, but, admittedly, it is correct to imply that maybe the prosthetic surgery might be improved by addressing these deformities.

In line 62 of the amended manuscript, we have changed the sentence “*These anatomical relationships must be taken into account to optimize prosthetic surgery*” into the sentence “*Perhaps outcomes of total knee arthroplasty surgery might be improved by addressing these deformities as well.*”

In line 111

For the definition of the different anatomical landmarks, we have used identical criteria to those used in other studies [17]. it is only one study. Would you like to rephrase?

We have published other studies in which we use the exact definition of angles (León-Muñoz et al., 2020c). However, to avoid unnecessarily increasing the number of references and to avoid self-citation, we modify the sentence as follows: *“For the definition of the different anatomical landmarks, we have used identical criteria to those used in another study by our group [17]”*.

Lines 126-128

femoral lateral distal angle (sFLDA) was defined as the angle on the medial side between the mechanical axis of the femur and the femoral articular axis. The proximal medial tibial angle (PMTA) was defined as the angle on the medial side between the mechanical axis of the tibia and the tibial articular axis. Concerning sFLDA and ...

Would you like to add: ... axis of the femur and distal articular axis...? and when explaining the PMTA, would you like to add proximal tibial articular axis? It is not really necessary but since there are so many axes and use of proximal femur and distal femur and proximal and distal tibia. it might help.

We have added the terms proximal and distal, as you indicated.

Line 176

50.2% of the variance in HKA is due to sFLDA, 27.6% due to PTMA. There has been a minimal influence of PCA (0.6%) and TT (0.5... PCA is described only in discussion. Maybe you should put here (first time it appears in the text).

We have moved the PCA description to the first place where it appears in the manuscript (line 176 of the amended manuscript), as you indicated.

Lines 274-5

Individualized pre-operative assessment of the rotational patterns of the lower extremity in patients undergoing TKA seems essential for a successful surgery.

Is it really essential? Or your study has just tough us to learn and expect a proportional amount of external rotation to be corrected. Would it not be proper to say that the next step is to evaluate if the addressing of such deformities with postoperative measurements will yield better results? Because at the end. Final outcomes in TKA are mix of their physical/mechanical, behavioural, social and psychological factors. We must do our mechanical best, but the final results are not given exclusively by mechanics.

We have changed the sentence you mention to: *“It will be interesting to establish the influence for successful surgery of an individualized pre-operative assessment of the lower extremity rotational patterns in patients undergoing TKA, considering that the outcomes also depend on factors other than mechanical (e.g., co-morbidities, psychological, behavioral, and social factors).”*

Reviewer 2

The author used the data of preop CT for PSI planning, which was provided by a commercial company, to assess the anatomical feature of Caucasian patients.

The author should provide the accuracy (inter and inter- observer reliability) of the CT measurement in this study. In this manuscript, only the measurement accuracy from previous report of other authors was provided. How many

investigators measure the parameters in this study? The accuracy between investigators were same or different? This is the most important basis of this study.

As we have indicated as a first limitation of the study (line 249 of the original manuscript), “Firstly, the measurements were performed by a single observer, and we did not determine the inter-observer bias.”

Indeed, you are right, and it is a limitation. It would have been methodologically impeccable to assess absolute reliability according to the Hopkins criteria(Hopkins, 2000), with a minimum of six observers and three assessments separated by a minimum of two weeks. However, the volume of measurement data from 385 knees made this impossible.

As I have also mentioned, there are studies by other authors (Thienpont et al., 2017b) that support the reliability of the engineers’ measurements.

In a recent study by our group (data not yet published), in which we aimed to determine a PSI system’s three-dimensional accuracy on 3D virtual models obtained by post-operative computed tomography, the intra-class correlation coefficient of absolute concordance was calculated using a two-factor random-effects model (ICC (2,1)) (Shrout y Fleiss, 1979). The interobserver reliability for all variables engineers’ measurements was perfect according to Landis and Koch’s criteria (Landis JR, 1977).

We think that the results are reliable, but we do have a limitation in our study of the lack of reliability analysis.

The author provided HKA using CT. CT was taken in supine position with no weight bearing. HKA is measured in standing position with full weight bearing. Therefore, HKA in CT is not accurate.

In an article published by our group (León-Muñoz et al., 2020b), we determined the discrepancies among preoperative full-leg standing radiographs (LLR) and supine non-weight-bearing computed tomography (CT)-scan-based three-dimensional (3D) models in the assessment of the lower limb alignment before TKA. We conclude that CT-scan-based 3D models (and, therefore, supine CT scan) underestimate the degree of deformity at the knee joint, both in varus and valgus. We have also pointed out this limitation of the study (line 254 et seq. of the original manuscript) and argued why we had used the HKA values from the CT-scan.

Our study aimed to investigate the relationship between the coronal alignment and the lower extremities' rotational profile, and we believe that the discrepancy between loading and unloading does not invalidate the correlational results. As indicated in the study's limitations, full-leg standing radiographs are not free from inaccuracy depending on the limb rotation at the time of the X-ray. Nevertheless, this is indeed a limitation of our study.

We greatly appreciate your observations and the time devoted to the constructive criticism and feedback of our manuscript. Please, do not hesitate to inform us of any changes you feel will improve the paper's quality. Thank you so much.

References of the point-by-point response:

1. Freeman, M. A. R., Swanson, S. A. V & Todd, R. C. Total Replacement of the Knee Using the Freeman-Swanson Knee Prosthesis. *Clin. Orthop. Relat. Res. NA*, 153–170 (1973).
2. León-Muñoz, V. J., Parrinello, A., López-López, M., Martínez-Martínez, F. & Santonja-Medina, F. Revision of total knee arthroplasty with the use of patient-specific instruments: an alternative surgical technique. *Expert Rev. Med. Devices* 17, 795–806 (2020).
3. Hopkins, W. G. Measures of Reliability in Sports Medicine and Science. *Sport. Med.* 30, 1–15 (2000).
4. Thienpont, E., Schwab, P.-E. & Fennema, P. Efficacy of Patient-Specific Instruments in Total Knee Arthroplasty. *J. Bone Jt. Surg.* 99, 521–530 (2017).
5. Shrout, P. E. & Fleiss, J. L. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychol. Bull.* 86, 420–428 (1979).
6. Landis JR, K. G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33, 159–74 (1977).
7. León-Muñoz, V. J., López-López, M., Martínez-Martínez, F. & Santonja-Medina, F. Comparison of weight-bearing full-length radiographs and computed-tomography-scan-based three-dimensional models in the assessment of knee joint coronal alignment. *Knee* 27, 543–551 (2020).

Anexo 3 - Respuesta a los revisores del Artículo 4

León-Muñoz VJ, López-López M, Lisón-Almagro AJ, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F. Computed Tomography-Based Patient-Specific Instrumentation Loses Accuracy with Significant Varus Preoperative Misalignment. J Knee Surg 2020.

<http://doi.org/10.1055/s-0040-1716381>. Epub ahead of print.

En tipografía negra se indican los comentarios, sugerencias o correcciones propuestas por los revisores y editores y en tipografía de color las respuestas del primer autor y autor de correspondencia del artículo, el doctorando D. Vicente J. León Muñoz.

The manuscript is very well written and focuses on a specific aspect of knee reconstruction surgery using the Medacta GMK system using patient specific instrumentation, and the influence of preoperative coronal plane deformity on postoperative alignment.

Thank you very much for the opportunity to rewrite those parts of the manuscript not adequate. Your comments have been enormously helpful in improving many aspects of our manuscript. I reply to each comment with red text indicating the modifications made.

The study is of potential interest, while the current body of information on PSI technology has not supported any superiority to the use of PSI.

We consider that the PSI systems may have some advantages over conventional instrumentation and over computer assisted surgery, but that there are also disadvantages. It is true that no clear superiority of PSI has been demonstrated to date. Our result seems to show a disadvantage of the PSI system, which is to lose precision when a significant pre-operative deformity exists. But we also think we demonstrate an advantage: its accuracy depends less on pre-operative misalignment than with conventional instrumentation.

A major limitation to the study is that it focuses on a single cohort of patients. The observation that was made does not have a strong statistical validation (It is not reported with a significant statistical measure in the study abstract, and it is not clear from the description of the finding in the results section with an odds ratio and CI, whether this was a statistically significant observation).

This observation has made us reconsider the manuscript and include a cohort of patients operated with conventional instrumentation, in order to determine whether the tendency to lose precision is similar or not to that observed with PSI. We have repeated the statistical analysis and explored methods to increase the statistical power of the results. We have observed that loss of accuracy also occurs with conventional instrumentation. Moreover, with CI the relative risk of inaccuracy is higher than with PSI. We have therefore decided to extend the objective of the study, as indicated in the lines 36 to 40: *“The aim of our study was (1) to determine if the post-operative coronal alignment is related to pre-operative deformity when using computed tomography-based (CT-based) PSI for TKA surgery and (2) to determine whether that relationship is identical to that with CI. The hypothesis was that CT-based PSI loses accuracy as pre-operative misalignment increases in the same way as CI.”*

We have changed Table 1 (Series descriptive data), adding the information related to the conventional instrumentation group.

The reviewer had few comments for the authors to consider. The associate editor is adding suggestions with a general inclination towards a recommendation for future manuscript acceptance provided that the authors are willing to address some of the limitations that are noted with the present study design:

The associate editor has relatively limited use of patient specific instrumentation systems, but the systems that he has used did not recommend consideration for patients with an existing coronal plane axis deformity > 15 degrees. Does the system that the authors are using set parameters for deformity? If it does, this needs to be stated in the manuscript, and the authors may consider that the study

findings support manufacturer recommendations to limit the use of PSI technology for this specific group of “outlier” patients.

No, the system employed (MyKnee, Medacta International) has no specific configuration for cases with severe deformity. We have reviewed all the documentation regarding the indications and contraindications of the system used, and the manufacturer does not indicate any misalignment in the coronal plane as an absolute or relative contraindication to the use of the MyKnee system jigs. In addition, we have consulted Medacta’s engineers and they have confirmed that they do not establish a limitation in the deformity in the coronal plane, nor in the sagittal plane, as a contraindication for the use of MyKnee. We have added this aspect in the materials and methods section (lines 52 and 55).

An interesting aspect to discuss, and for which we do not have an absolute answer, is how to approach knee prosthetic surgery in patients with severe coronal deformities. As we have argued in the discussion section, also with severe pre-operative misalignments, conventional instrumentation and computer assisted surgery lose accuracy. Based on our second statistical analysis, the risk of inaccuracy is higher with conventional instrumentation (from 10° of deviation from pre-operative HKA) than with PSI (from 15° of deviation from pre-operative HKA). We have added the new information in the results (lines 166 to 175) and discussion (lines 193 to 195) sections. Will robotic-assisted surgery provide accuracy in the alignment for these atypical patients? Based on the current body of knowledge, we still don’t have an answer.

It is important for the authors to describe more specifically what happened with the patients who had a deformity > 15 degrees, and potentially with the other

postoperative outliers. While this is a relatively small study, there may be something to be learned from the limited number (7) of outlier cases that were identified relative to the preoperative > 15 degrees group (25 cases).

For this aspect, it has been useful that the cases analyzed had a follow-up of about five years. We have consulted patients' electronic medical records to assess whether any association exists among the degree of pre- and post-operative deformity and the clinical outcomes. We have consulted both, the cases with a pre-operative deformity ≥ 15 degrees, and cases considered as "post-operative outliers" (post-operative HKA $\leq 177^\circ$ or $\geq 183^\circ$). To objectify the result, we have used the scores according to the Knee Society Score (KSS). We have used the original version of the KSS, which was the one in the patient records. We have incorporated the new information in the methods (lines 91 to 94) and results (lines 182 to 188) sections.

It may also be valuable to identify what happened with the overall patients who ended up with varus or valgus malalignment (17 cases). See additional notes below.

As previously mentioned, we have also evaluated the clinical outcomes in the patients considered as "post-operative outliers" of 180 ± 3 degrees and added the information to the results section (lines 182 to 188).

How much out of the 180 ± 3 degree idealized mechanical axis did the postoperative outliers deviate? Were there cases with major residual deformity (valgus > 188 degrees or varus < 172 degrees)? (The authors could select a different margin for "major residual deformity").

We have explored the database and added to the results section of the manuscript the information regarding the value of the varus or valgus deviation of the idealized optimal neutral axis: 5.6 degrees (SD 0.9) for the varus cases and 4.6 degrees (SD 0.9) for the valgus cases (lines 130 to 132).

In the original manuscript, we mentioned that no major residual deformities existed with the sentence [...] *“with a maximum varus of seven degrees and a maximum valgus of six degrees”*, but we have insisted on that concept, by modifying the paragraph to: *“The mean (SD) post-operative mechanical alignment was 179.43° (2.32°) with a maximum varus of seven degrees and a maximum valgus of six degrees, therefore without major residual deformities (deviation greater than 8 degrees from the neutral axis of 180 degrees).”* (lines 119 to 122)

Why have the authors have selected a single cohort study rather than a comparative cohort study?

We were interested in evaluating the degree of accuracy of the PSI system in severe deformities. The main objective of the study was not to compare with other surgical instrumentation systems. The aim was to assess whether or not the existence of a severe pre-operative deformity influences the accuracy of the PSI system we use. As mentioned in the discussion section, there are previous publications that address this aspect for conventional instrumentation and for CAS. This is the methodological justification for having used only a group of patients operated on with PSI. The Associate Editor's exhaustive review has made us reconsider the manuscript and include a cohort of patients operated with conventional instrumentation, in order to determine whether or not the tendency

to lose accuracy is similar to that observed with PSI. We have tried to make this information complementary, so as not to change the main objective of the study. However, this new approach to the study has been extraordinarily interesting. We have observed that although PSI loses accuracy as the preoperative deformity increases, this loss of accuracy is significantly minor than when using conventional instrumentation.

Why don't the authors have more cases to evaluate? This manuscript was created from cases performed between 2013-2015. There are no outcome measures that would require a minimum 4 to 6 years follow-up, so there should be opportunity to either have a broader study group (looking at coronal alignment only) or to consider a larger number of cases that had preoperative coronal plane deformity > 15 degrees to see if this was a sustained concern, or if it was something limited to an earlier experience with the technology. (This is a recommendation for the authors to include more patients/more data, if it is possible).

There were several reasons for selecting the cases operated at that time for the study:

- We have employed PSI in TKA surgery since the end of 2010, so in those analyzed cases we had already overcome the learning curve.
- According to our statistical consultants, a sample of 147 cases was sufficient for statistical significance.
- In the series analyzed we were provided with all the necessary pre- and post-operative information in the database to carry out the study.

- We do not have the complete information on subsequent cases, due to changes in information management. However, we have examined the data of 191 cases post-2015 and evaluated 7 patients with a preoperative HKA $\leq 165^\circ$. We have measured the post-operative alignment of these 7 patients and 4 cases (57%) had a post-operative HKA outside $180^\circ \pm 3^\circ$ (with a mean deviation (SD) of 4.2° (3.44°)). These findings support our hypothesis that the system tends to lose accuracy in severe preoperative deformities. We have added this information to the results section (lines 159 to 162).

HKA pre	sFLDA pre	PTA pre	HKA post	sFLDA post	PTA post
163,0	88,0	82,5	172,5	88,5	84,0
163,0	86,0	86,0	176,0	89,0	86,0
160,0	86,5	82,5	178,5	90,0	89,0
164,0	89,0	80,5	179,5	89,5	89,5
161,5	86,0	80,5	179,5	91,0	89,0
159,0	81,0	88,0	172,0	85,0	88,0
161,0	88,0	82,0	172,5	88,0	84,0

While the study has suggested that there is a major difference based on an odds ratio > 4 , the study did not indicate this was a statistically significant observation with a p-value. What was the p-value associated with the model? How was the model obtained, if demographic information (i.e. BMI) was not also included?

We have added a stepwise multiple regression analysis for the cases operated with PSI and for the cases operated with conventional instrumentation and evaluated the variables that influence the post-operative HKA in each group. We have also added an analysis of the risk of the post-operative HKA being outside $180^\circ \pm 3^\circ$, depending on the pre-operative HKA, for both groups. The Mantel-Haenszel method has provided us with the information regarding significance and confidence interval. We have changed paragraphs in the method, results, and discussion sections.

Why didn't the authors consider assessing sagittal plane reconstruction? The PSI system is not a two-dimensional construct. It is important to know whether there was a deviation in the sagittal plane reconstruction, whether this may or may not have been associated with the coronal plane abnormalities.

One of the advantages of PSI systems is the possibility of planning on three planes (coronal, sagittal and axial). However, we consider different reasons to focus the study exclusively on measurements on the coronal plane:

- Technical limitations for obtaining complete X-rays of the lower limb in the sagittal plane cause a bias since we do not measure post-operatively exactly what we planned pre-operatively.
- In previous unpublished studies by the authors, intra- and inter-observer variability were greater at the sagittal plane than at the coronal plane.
- In another study we are conducting, we are analyzing by means of postoperative computerized tomography (with the same preoperative planning protocol) the placement of the prosthetic components. With this data, we will be able to relate the post-operative alignment in 3 planes,

with the planned target and with the pre-operative alignment. This trial has been approved by the institutional Ethical Committee and is in the image acquisition phase, so we cannot yet include the results in the current manuscript.

Specific comments with representative parts of the manuscript:

Abstract

Line 5-7: The authors describe an aim of the study to determine whether post-operative coronal alignment is related to preoperative deformity.

They look at a consecutive series of cases where TKA was performed using PSI.

Suggest that this would be a more valuable study if it were assessing both a PSI treated group and a conventional TKA group performed with instrumentation.

As mentioned above, we have included a cohort of patients operated with conventional instruments (as a control group), which is mentioned in the abstract (lines 7 and 8) and developed in different sections of the manuscript.

Lines 9-11: The authors need to identify alignment as varus or valgus angulation in the abstract. While this is explained in the manuscript adequately (line 76), the reader who looks at the abstract on-line, should be able to identify varus/valgus without knowledge of the 360° reference (varus < 180°, valgus > 180°)

We have corrected it and added the information (lines 12 and 13).

Lines 15-17: The authors need to report whether this is statistically significant with the number of individuals assessed.

(If this was not a statistically significant observation, the authors need to evaluate more patients, or use a comparative cohort that might indicate either a difference or no difference from the technique..., along with a description of power analysis for the number of cases included in the treatment groups).

We have modified it and added the information from a second analytical assessment of the cases in different sections of the manuscript.

Materials and Methods:

Lines 39-42: This is a relatively long time between the time of these surgical cases and the present manuscript submission.

Yes, that's right. In previous explanations, we have described the reasons for this. The fact that this is a series with a follow-up of nearly five years has been useful in this instance in evaluating the clinical situation of the outliers. We have added the information (lines 90 to 93).

The only demographic consideration identified by the authors is the gender of the patients. There are other factors that may impact the alignment obtained during the operative procedure. Most notably is patient BMI. This should be included in the manuscript presentation. It very likely would need to be incorporated into a multivariate assessment of risk for postoperative component malalignment (for which the study is probably underpowered). BMI assessment must be included in future submission.

In the first version of the manuscript, we included the information regarding the weight, height, and BMI of the patients in Table 1.

We have compared the values of these variables among patients with post-operative HKA $180^{\circ} \pm 3^{\circ}$ and those outside these ranges. We obtained a significant difference between cases with post-operative HKA $< 177^{\circ}$ and cases with HKA $180^{\circ} \pm 3^{\circ}$ in terms of weight ($p = 0.000$) and BMI ($p = 0.019$). We observed no significant difference between cases with post-operative HKA $> 183^{\circ}$ and cases with HKA $180^{\circ} \pm 3^{\circ}$. We have added this information to the results section (lines 111 to 116).

In the linear regression analysis, the variables that have conditioned post-operative HKA in the PSI group have been pre-operative HKA (23%, $p = 0.05$), gender and weight (both 16%, without being significant). In the multiple regression analysis with the stepwise method for the PSI group, the variables related to the post-operative HKA are pre-operative HKA ($p = 0.002$), weight ($p = 0.002$) and side ($p = 0.05$). We have added the information (lines 175 to 181).

Results

Lines 102-106:

Can the authors provide more insight into the malaligned groups?

Of the groups malaligned into valgus:

- Were these errors of reconstruction on the femoral or the tibial side?
- Were these seen in patients with a varus or a valgus deformity.
- Were these seen in any of the patients with excessive varus or valgus deformity before the surgery?

In the 5 cases with a post-operative HKA > to 183° we have observed that:

- Pre-operatively they were 2 “normal” 180° ± 3° axis cases and 3 varus cases with a mean value (SD) of HKA of 176.2° (4.44°).
- No cases presented a deformity > 15° pre-operatively.
- The inaccuracy of the bone cuts has occurred mainly on the femoral side (post-operative sFLDA mean value (SD) 92.8° (0.84°)) and to a lesser extent on the tibial side (post-operative PTA mean value (SD) 90.8° (0.45°)), with a more pronounced 90° average target deviation for the femoral component (2.8° ± 0.84° vs. 0.8 ± 0.45° for the tibial component).

We have added this information to the manuscript in the results section (lines 138 to 145).

Of the groups misaligned in varus:

- Were these errors of reconstruction on the femoral or the tibial side?
- Were these seen in patients with a varus or a valgus deformity.
- Were these seen in any of the patients with excessive varus or valgus deformity before the surgery? (Particular interest on the high varus > 15 degrees patients)

In the 12 cases with a post-operative HKA < to 177° we have observed that:

- Pre-operatively they were all varus cases with a mean value (SD) of HKA of 167.1° (5.78°).
- 7 of the 12 cases (58.33%) presented a pre-operative HKA ≤ 165°.
- The inaccuracy of the bone cuts has occurred on both the femoral side (post-operative sFLDA mean value (SD) 88.3° (0.98°)) and the tibial side (post-operative PTA mean value (SD) 87.7° (0.92°)), with a slightly more

pronounced 90° average target deviation for the tibial component ($2.3^\circ \pm 0.92^\circ$ vs. $1.7 \pm 0.98^\circ$ for the femoral component).

We have added this information to the manuscript in the results section (lines 132 to 138).

For both valgus and varus deviations, Pearson's correlation coefficient between post-operative HKA and post-operative sFLDA was 0.627 ($p = 0.000$) and between post-operative HKA and post-operative PTA it was 0.508 ($p = 0.000$). We have added this information to the manuscript in the results section (lines 145 to 148).

For the patients with the excessive varus malalignment postop, what was the range of persistent deformity in these patients? How severe was the malalignment (4 degrees, 8 degrees, and 12 degrees)? Does the residual malalignment create some element of concern?

We have included the information you request, with the following modification in the manuscript (lines 119 to 122): *“The mean (SD) post-operative mechanical alignment was 179.43° (2.32°) with a maximum varus of seven degrees and a maximum valgus of six degrees, therefore without major residual deformities (deviation greater than 8 degrees from the neutral axis of 180 degrees).”* Furthermore, we have added that in the last revision at 5 years there had been no loosening of the implant in any case (line 182).

Lines 114-119:

The associate editor would like to know a little more about these cases. Were there any factors other than the preoperative alignment that may have played into the ore limited accuracy of the reconstruction in these patients.

Demographic factors such as obesity/morbid obesity?

We have evaluated the existence of differences in height, weight, and BMI variables among cases with neutral, varus and valgus post-operative alignment.

There was no significant difference between the valgus and neutral cases.

	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m ²)
Neutral cases (n 130)	75.86 ± 11.05	159.17 ± 9.44	30.03 ± 4.23
Valgus cases (n 5)	80.4 ± 9.39	161 ± 10.1	31.25 ± 4.99
Varus cases (n 12)	86.21 ± 6.16	162.08 ± 8.38	33.05 ± 4.03

We found a significant difference in weight ($p = 0.002$) and BMI ($p = 0.019$) between varus and neutral post-operative alignment. We have added this information to the manuscript in the results section (lines 111 to 116). As mentioned above, in the multiple regression analysis with the stepwise method for the PSI group, the variables related to the post-operative HKA are pre-operative HKA ($p = 0.002$) and patient weight ($p = 0.002$). We have added the information (lines 179 to 181).

Time from the creation of the PSI system models and the surgical procedure. (Is there a chance that the patient may have had continued varus deformity and tibial collapse that may have affected how the cutting block was being applied to the tibia in these cases)?

The manufacturer considers that osteophytes do not suffer structural changes in a period of seven months, so Medacta considers a period of seven months from the acquisition of the CT images to the expiration of the blocks. In our series, this time period has not been exceeded in any case. We add this information (lines

56 to 58) and the bibliographic reference of the paper by Hernborg and Nilsson, “The relationship between osteophytes in the knee joint, osteoarthritis and aging.”

The authors note a “significantly higher” rate of postoperative malalignment outside of the 3 degree from mechanical axis desired position for patients with a preoperative deformity that was > 15 degrees. The study does not define this as significant.

We have performed a risk analysis of HKA being out of $180^{\circ} \pm 3^{\circ}$ after operation for both, PSI and conventional instrumentation cases. In the cases operated with PSI, the risk is only significantly increased (95% CI 1.35 - 12.96; $p = 0.013$) with an aOR of 4.18 for cases with deviation $\geq 15^{\circ}$ in preoperative HKA (Mantel-Haenszel test). Tests performed for pre-operative HKA with a deviation $> 3^{\circ}$, $> 5^{\circ}$ and $> 10^{\circ}$ do not differ significantly.

In cases operated with conventional instrumentation, the risk increases significantly with pre-operative HKA deviated $\geq 10^{\circ}$ (aOR 5.571; IC95% 1.866 - 16.631; $p = 0.002$). The evidence for pre-operative deviated $> 3^{\circ}$ and $> 5^{\circ}$ HKA does not differ significantly for cases operated on with CI. That is, conventional instrumentation is less accurate than PSI in cases with greater preoperative deviation. With lower degrees of preoperative deformity (from 10°) the CI presents a greater risk of losing accuracy, when this does not occur with PSI up to 15° . We add this information to the results section (lines 166 to 175).

Most PSI systems have suggested that their technology should not be applied for patients with preoperative deformity > 15 degrees. Was this the true for the system that the authors were using?

As mentioned before, Medacta does not indicate any malalignment in the coronal plane, nor in the sagittal plane, as an absolute or relative contraindication to the use of the MyKnee system jigs. We have reconfirmed this aspect with the responsible engineers of the project. We have added this aspect in the materials and methods section (lines 52 to 55).

If it is true, why did the authors use it for these cases?

As there is no contraindication related to alignment by the manufacturer, we have systematically used PSI for our TKA surgeries performed between late 2010 and late 2018, regardless of the type of pre-operative deformity. This is perhaps one of the most interesting aspects to discuss: what should we do with these patients with severe preoperative deformity? How should we operate them? What is best? The authors state that we do not have a firm answer to this question.

Discussion

Line 173-175: It is important to know whether this was affected or not. The reviewer proposes that this is a reasonable amount of effort but could be performed and would remove the statement of limitation.

As we have indicated, we are interested in analyzing how alterations in the sagittal and axial planes influence and if a relationship exists with those in the coronal plane, but we think that for this study the X-ray images at our disposal are imprecise and can lead to biases. Therefore, we have started the study with CT images. In a radiographic analysis by Bao et al. ("The assessment of femoral shaft morphology in the sagittal plane in Chinese patients with osteoarthritis-a radiographic analysis." Doi: 10.1186/s13018-017-0626-8), no parameters in the

coronal plane are found correlated with those in the sagittal plane. We are not unaware that this is a limitation of our work, but we think that the analysis on three planes should be approached with images other than lateral X-ray.

Lines 201-208: The authors should not be making the statement: “No, definitely not” in this manuscript. This is a contradiction to the point that the authors are presenting.

This does not mean that PSI (or other advanced technologies) should not be utilized for patients with severe or complex deformity. But it is incongruent to suggest that patients with an advanced preoperative deformity have a risk of malposition > 25%, and then dismiss the finding (with evidence from a small study) to suggest that it is fine to repeat this result in 1 out of 4 TKAs, without knowing what the outcomes are for alternative approaches in direct comparison. Which is why the study would be stronger as a comparative cohort study rather than a single case series.

We have removed the statement “No, definitely not”. We have maintained the paragraph by insisting on the idea that severe pre-operative deformities are cases in which special attention should be paid to all phases of the process and that they are cases in which both PSI, like conventional instrumentation, and CAS are less precise. We have postulated that there is no evidence of which instrumentation system is the most suitable for these patients (lines 284 and 285). For instance, our comparison with the control group (conventional instrumentation) supports this postulate (lines 240 and 241). We consider important the difference in loss of accuracy that is favorable to PSI. Both CI and PSI lose accuracy when there is a severe preoperative deformity. But that degree

of “severity” is different. In our study that difference is 10° for CI versus 15° for PSI.

The study would be enhanced by either enlarging the study population to a level that would allow statistical significance to be assessed in the group of outliers (this is difficult to obtain for n=7 in the present study) or adding a comparison control (which also might require increasing the n=xxx) for both groups to a level that would allow the observations/comparisons to be both clinically and statistically significant.

Sincere best wishes as you refine the study for future consideration.

We have included the control group (CI) and analyzed again all the data of our study to try to answer all the questions and clarifications requested. We greatly appreciate your observations and the time devoted to the constructive criticism and feedback of our manuscript. Please, do not hesitate to inform us of any changes you feel will improve the quality of the paper.

Segunda revisión

Thank you very much for your comments and contributions, which I sincerely think are being essential to improve the quality of the manuscript.

Suggest rewording the initial sentences of the abstract. Please determine whether the changes written immediately below are reasonable:

Lines 2-15: “We performed this study to determine whether post-operative coronal alignment is related to pre-operative deformity when CT-based PSI is

used for TKA surgery, and how the PSI approach compares with deformity correction obtained with conventional instrumentation. We analyzed pre-and post-operative full length standing Xrays of the lower limb in both groups. For the PSI group, the mean (+/- SD) pre-operative mechanical alignment was 4.91 degrees varus (+/-6.69 degrees) with a maximum varus alignment of 21.5 degrees and a maximum valgus of 14.0 degrees. For the PSI group, the mean post-operative mechanical alignment was 2.43 degrees valgus (+/- 2.32 degrees) with a maximum varus of 10 degrees and a maximum valgus of 9 degrees.

Note: The associate editor is interpreting that the 7 degrees varus and the 6 degrees valgus alignments that the authors cite in lines 14-15 are in addition to the 3 degrees measurements of a neutral mechanical axis (170 degrees and 189 degrees, respectively and not 173 degrees and 186 degrees, directly of the neutral mechanical axis).

We have reformulated the paragraph so that there is agreement throughout the article (especially in the results section) on how to express the angular values.

The 7 degrees varus and 6 degrees valgus cited in lines 14 and 15 of the review v1 are not in addition to the 3 degrees off-axis measurements (i.e., they are not degrees added outside the range considered "optimal" ($180^{\circ} \pm 3^{\circ}$). They are absolute values from 180° , i.e., 4° below 177° for varus cases ($=7^{\circ}$) and 3° above 183° for valgus cases ($=6^{\circ}$).

Perhaps we could avoid any confusion if we express the absolute values of HKA in the whole article and indicate that the values below 180° express varus and

those above 180° express valgus, so that the paragraph modified by the associated editor would be as follows (page 1, lines 5 to 16):

“We performed this study to determine whether the post-operative coronal alignment is related to pre-operative deformity when computed tomography-based PSI is used for TKA surgery, and how the PSI approach compares with deformity correction obtained with conventional instrumentation. We analyzed pre-and post-operative full length standing X-rays of the lower limb in both groups. For the PSI group, the mean (\pm SD) pre-operative hip-knee-ankle (HKA) angle was 172.09 degrees (\pm 6.69 degrees) with a maximum varus alignment of 21.5degrees (HKA 158.5) and a maximum valgus of 14 degrees (HKA 194°) (concerning HKA, values below 180° represent varus and values above 180° represent valgus alignment). For the PSI group, the mean post-operative HKA was 179.43 degrees (\pm 2.32 degrees) with a maximum varus alignment of seven degrees (HKA 173°) and a maximum valgus alignment of six degrees (HKA 186°).”

We have changed the references to the concepts of varus and valgus in other parts of the text by always informing that concerning HKA, values below 180° represent varus and values above 180° represent valgus alignment, to avoid confusing terms (page 4, line 88, page 5, lines 119, 120, and 122 and page 6, line 123).

We have added a paragraph clarifying post-operative misalignment outside the 180 ± 3 degrees (lines 90 to 92, page 4):

“We have used the range of $180^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (the traditionally post-operative ‘held safe zone’) to establish the dichotomous difference between ‘aligned’ and ‘misaligned’ ($< 177^{\circ}$, misaligned in varus or $> 183^{\circ}$, misaligned in valgus).”

Lines 16-18: The authors should include the adjusted odds ratio and p-value here.

We have added the aOR and p significance information on line 20 of page 1.

Lines 34-35: Change “Nowadays, most publications” to “Most contemporary publications”

We have made the proposed change in the lines 35 and 36 of the page 2.

Line 39-40: “and (2) to compare similar relationships among knees performed with conventional manual instrumentation.”

We have made the proposed change in the lines 40 and 41 of the page 2.

Lines 40-41: “The hypothesis was that CT-based PSI loses accuracy as pre-operative misalignment and that similar relationships occur with conventional instrumentation.”

We have made the proposed change in the lines 42 and 43 of the page 2.

Line 92: The post-operative clinical outcome of both patients with severe pre-operative deformity and cases considered as “post-operative outliers”.

We understand that the proposed correction is to delete the comma (,) after both. It has been corrected.

Exclusion:

Lines 111-112: The statement about the conventional TKA control group was included in the methods section. It does not need to be included in the results.

The statement about the conventional TKA control group has been removed from the results section.

Minor modification:

Line 148: The p-value can be written as $p < 0.001$.

We have made the proposed change in the line 149 of the page 7.

Additional information needed:

Lines 186-193: Were these outcome scores significant when compared with the other patients, or no different? Helpful if p-values are reported or referenced.

We have added the ANOVA information of the KSS and the functional score in the three post-operative groups. We have not obtained a significant difference.

We add the following paragraph (on lines 185 to 189 on page 8):

“One hundred and thirty patients with postoperative alignment from 177° to 183° achieved a mean KSS value of 92.72 ± 5.6 points and 95.31 ± 6.61 points in the function score, five years after surgery. There were no statistically significant differences among the three groups (KSS $p = 0.339$ and function score $p = 0.542$; one-way analysis of variance).”

Anexo 4 - Respuesta a los revisores del Artículo 5

León-Muñoz VJ, Parrinello A, Manca S, Galloni G, López-López M, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F. Patient-Specific Instrumentation Accuracy Evaluated with 3D Virtual Models. J Clin Med 2021;10: 1439. <http://doi.org/10.3390/jcm10071439>

En tipografía negra se indican los comentarios, sugerencias o correcciones propuestas por los revisores y editores y en tipografía de color las respuestas del primer autor y autor de correspondencia del artículo, el doctorando D. Vicente J. León Muñoz.

Author's Reply to the Review Report (Reviewer 1)

Dear Reviewer 1,

First of all, we would like to thank you for your comments and for allowing us to address the issues you raise to improve the manuscript's quality. We greatly appreciate your observations and the time devoted to the constructive criticism and feedback of our manuscript.

Overall, this is a good study with interesting results. The discussion and conclusions can be adjusted and augmented to bring attention to the clinically relevant results and how this data compares to the existing literature (given the limitation of not having a control group). Please see specific comments below.

We will try to improve different aspects of the discussion section and conclusions to draw attention to the relevant results and compare previous results in the literature, as you propose.

We will provide a point-by-point response to your comments and objections and indicate the modifications we propose to the manuscript to incorporate your comments. We have highlighted changes in the manuscript by writing in red.

Abstract:

Well written highlighting the important aspects of the manuscript. The limitation/conclusion section could be improved by removing the limitations and focusing more on the overall conclusions to be drawn from the study and how these results should be interpreted for changes in practice. Does this study show PSI to be better than conventional instrumentation for achieving alignment goals?

We have modified the abstract, adapting it to the final conclusions of the study:
The evaluated PSI system's three-dimensional alignment analysis shows a statistically significant difference between the angular values planned and those obtained. However, we did not find a relevant effect size, and this slight discrepancy did not impact the clinical outcome. (lines 39 to 42)

As this is not a comparative study, we cannot claim that PSI is better, worse or similar to CI. Possibly, if we compare with the literature, PSI is somewhat more accurate than CI and somewhat less accurate than direct navigation and robotics. However, this is not a direct conclusion from our analysis, so if you agree with us, we mention the concept in the discussion section, but we leave it out as a direct conclusion.

Introduction:

Good introduction that discusses the background of why the study was completed and the previous literature.

Line 56: disruptive should be changed to something else as this puts a negative connotation on kinematic alignment.

Apologies for the term. In my mother tongue, "disruptive" does not have that pejorative connotation and indicates sudden change or interruption. That is what I wanted to express with the term: the change I seek in the philosophy of alignment, the mechanical one, which we have practised since Freeman et al. published in 1973 that the femoral and tibial section planes should be perpendicular to the mechanical axes of coronal and sagittal planes. I do not

intend any negative connotation on kinematic alignment, which I currently practice in 95% of my surgeries.

How would you feel about changing the term “disruptive” to “alternative”?

The sentence would read as follows: *These observations, together with an alternative alignment philosophy [8–10] that advocates the implant alignment on the knee kinematic axes that dictate the motion of tibia and patella around the distal femoral epiphysis, justify the current debate and the lack of consensus about the optimal alignment for TKA [11–13].* (lines 52 to 56)

Line 63: what is meant by daily? I think this can be removed.

The sentence was not correctly worded. We wanted to express day-to-day or routine surgery, but you are right, “daily” does not add anything either, so I am deleting it, and the sentence remains as follows: *Later, patient-specific instrumentation (PSI) was developed to streamline the surgical process and increase accuracy.*

Methods:

Methods are well written with good description of the measurements done.

Where the two reviewers who conducted the measurements the same engineers mentioned in 117-119? If this is the case it should be specifically mentioned as their measurement accuracy was described in 117-119. If this 0.5 degrees of precision is from a previous study it should be cited.

The two engineers performed the measurements independently, discriminating up to 0.5 degrees on the virtual 3D models. Indeed, we have not expressed these 0.5 degrees correctly. It is the unit of measurement of the angular values

measured on the 3D models. It is not, therefore, an assessment of the engineers' accuracy. However, studies by other authors (Thienpont et al., 2017), with the same team of engineers, show an inter-observer variability on CT-scan and 3D models with a standard deviation of 0.5 degrees.

To avoid confusion, we rewrote the sentence by adding that the engineers' measurement is produced on the 3D models and added the reference to Thienpont's article, so the sentence would read as follows: *Two engineers from the Medacta MySolution department ("Engineer 1" and "Engineer 2") have independently performed the measurements on the 3D virtual models, up to 0.5 degrees precision [32].* (lines 115 to 117)

It looks like both engineers and separate evaluators completed the measurements. This should be stated in the methods section that both of these groups made measurements and they were compared. Should also mention differences between the engineer and evaluator measurements (CT vs X-ray).

Indeed, the radiographic evaluators are two specialists in Orthopaedic Surgery (different from the engineers), and the clinical evaluator is another specialist in Orthopaedic Surgery different from the two previous ones.

We add the information in the descriptive methods paragraph of this part of the study, which would read as follows: *Twelve months after surgery, an independent observer (senior Orthopaedic Surgeon) evaluated patients clinically, and they filled out the questionnaire Forgotten Joint Score for the Knee (FJS-12) [51], a measurement of patient-reported outcomes quantifying the patients' ability to forget the artificial joint in everyday life. In our study, the FJ-12 survey was handed out and collected after completion in the Radiology Department on the*

day the X-rays and CT scan was performed, avoiding any bias due to the surgeon's non-presence. HKA, sFLDA and PMTA were measured on weight-bearing full-length anteroposterior radiographs of the lower limb (LLRs) by two experienced evaluators ("Evaluator 1" and "Evaluator 2"; two Orthopaedic Surgeons different from the clinical evaluator) using the software application MicroDicom® DICOM viewer for Windows and the angle measurement tools.

(lines 144 to 153)

The differences between measurements of weight-bearing X-rays and those of unloaded CT-scan models in two hundred and twenty-seven preoperative cases have been discussed in the paper "Comparison of weight-bearing full-length radiographs and computed-tomography-scan-based three-dimensional models in the assessment of knee joint coronal alignment" (bibliographic reference number 50). In this study, there was a statistically significant difference for HKA, sFLDA and PMTA.

We have analysed the data from the current study and compared the two engineers' CT-scan measurements' values and the two surgeons' X-ray measurements. On this occasion, with postoperative measurements, there was only a significant difference between the X-ray and CT-scan values for sFLDA ($p = 0.002$).

Estadísticas de grupo					
	PRUEBA	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
HKA	CT	70	179,157	1,9272	,2303
	RX	70	179,129	2,3214	,2775
SDLFA	CT	70	90,993	1,5000	,1793
	RX	70	90,171	1,5461	,1848
PTA	CT	70	88,821	1,2741	,1523
	RX	70	88,693	1,1010	,1316

Prueba de muestras independientes											
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas			prueba t para la igualdad de medias					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior	
HKA	Se asumen varianzas iguales	,942	,334	,079	138	,937	,0286	,3606	-,6845	,7416	
	No se asumen varianzas iguales			,079	133,481	,937	,0286	,3606	-,6847	,7418	
SDLFA	Se asumen varianzas iguales	,329	,567	3,190	138	,002	,8214	,2575	,3123	1,3305	
	No se asumen varianzas iguales			3,190	137,874	,002	,8214	,2575	,3123	1,3305	
PTA	Se asumen varianzas iguales	2,113	,148	,639	138	,524	,1286	,2013	-,2694	,5265	
	No se asumen varianzas iguales			,639	135,158	,524	,1286	,2013	-,2695	,5266	

We have added this result in the lines 197 to 200, as follows: *We have observed a statistically significant difference ($p = 0.002$) when comparing the sFLDA values measured by both engineers on CT-scans with those measured by both evaluators on radiographs. There was no statistically significant difference in the comparison of either HKA values or PMTA values.*

line 149: “besides” can be removed.

We have removed “besides”.

Results:

Well written results with the most interesting being the difference between planned and actual alignment.

The results from table 3 should be mentioned in the body of the results section.

To mention the results, but to avoid repeating the information in the text and table, we have changed the sentence *“The discrepancies observed between the planned and achieved values are shown in table 3”* to *“As shown in table 3, the*

mean discrepancies between the planned and the obtained values have been $1.64^\circ \pm 1.3^\circ$ for HKA and less than one-point-five degrees for sFLDA and PTMA” (lines 210 to 212).

Table 2: Should include the mean/std deviation/range for all combined measurements as discussed in the results section.

We have included in table 2 the combined measurements of the CT-scan engineers and the X-ray evaluators, as proposed by you.

Discussion:

The most interesting part of this paper is the difference between planned and actual alignment. There should be a paragraph comparing the results from this study to results from similar studies using conventional instrumentation, computer navigation, and robotics. Is PSI better, worse, or similar to these other techniques.

We think that the following paragraph (lines 356 to 364) can summarise the comparison of results which you refer to: *A recent Network meta-analysis published by Lei et al. [54] defines outliers as deviations of more than 3° from the target value and concludes that surgical robots and computer navigation improve the accuracy of alignment compared with PSI and conventional instruments in TKA. Our study is not a randomised controlled trial, so we cannot claim alignment accuracy superiority than other technologies. We can state that our percentage of outliers is higher than those published for robotics and navigation, very close to that published by other authors who have used the same PSI system [38–40], in line with previous publications [47,48], and better than those published with other systems [45,46,68–72].*

We have updated the bibliographical references to the mentioned papers.

There should also be a discussion paragraph discussing the clinical relevance of being 1-2 degrees off from planned. This is somewhat discussed in the introduction but should be talked about here. Does 1-2 degrees matter clinically? Does >3 degrees matter clinically? How does this study add to this literature?

We have added, after the description of the relationship's absence in our study between alignment and FJ-12 outcome, the sentence: *The relationship's absence between minimum deviation from the planned values or between outliers of $180^{\circ} \pm 3^{\circ}$ and clinical outcomes is in line with different publications [5–7,54].* (lines 369 and 370)

Lines 353-355 should be in the methods.

We have moved the description of how the FJ-12 survey was completed to the methods section. (lines 144 to 153)

The main limitation of this study is the lack of a comparison group. Therefore, as stated above there needs to be a discussion on how this data compares to the data in the literature about other technologies. What are the benefits and negatives about navigation/robotics/conventional instrumentation compared to PSI?

In the original manuscript, in the paragraph before the conclusions, we had written: *There is no evidence that achieving PSI alignment targets is superior to that of other systems. However, we must not forget that some parameters are difficult to objectify through RCTs and meta-analyses. The ability to plan in 3D, the flexibility to adapt to any alignment philosophy, the information on the implant*

sizes to be used and other logistical advantages and make TKA surgery a more patient and surgical team “friendly process” are additional advantages of PSI that should be considered.

We add the following sentence to reinforce the concept you indicate: *Recent studies show no clinical significance in postoperative outcomes between conventional instruments, PSI, navigation and robots [54]. Therefore, the above-mentioned additional advantages, which are difficult to quantify, and the adequacy of the costs, may influence the surgeon’s decision to use PSI as an instrumentation system.* (lines 405 to 408)

Line 389: knee bones should be changed to femur and tibia.

We have changed “knee bones” to “the femur and tibia”. (line 410)

PSI is expensive compared to conventional instrumentation. This should be discussed as well. Is it worth the extra cost to use PSI in the context of these results?

In a paper published by our group (DOI: 10.1080/14737167.2020.1778468) we show an average increase in the cost of € 257.54 (taking into account the total cost of the process).

We argue that the *“possibility of planning before surgery with a computer-aided design virtual 3D model allows the optimization of decisions, the familiarization with each knee individually (the absolute customization of each TKA) and the reduction of the unexpected during surgery. This added value is a practical utility for which a price of less than € 260 appears to be reasonable”.*

We add the following sentence in lines 371 to 375: Technological innovation in clinical applications cannot ignore the economic aspects, the cost-benefit ratio. The increased cost of PSI over conventional instrumentation can be compensated by the possibility of planning before surgery with a computer-aided design virtual 3D model. Such planning can result in optimising decisions, the absolute customisation of each TKA, and the reduction of the unexpected during surgery [76].

Conclusions:

This should focus on the differences between planned and actual measurements and how this compares to the existing literature especially conventional instrumentation. Does PSI give a better result than conventional instrumentation? The limitations are in the discussion and do not need to be in the conclusions.

We change the conclusions as follows: *The evaluated PSI system's three-dimensional alignment analysis shows a statistically significant difference between the angular values planned and those obtained. However, we did not find a relevant effect size. Nor has the slightest discrepancy between planned and achieved had any clinical impact.* (lines 413 to 416)

If you agree with us, as this is not a comparative analysis, we avoid referring in the conclusion section to the differences between PSI and CI.

Thank you very much for your time, the proposed corrections and the new approaches to various parts of the article. Please, do not hesitate to inform us of any changes you feel will improve the paper's quality. Thank you so much.

Author's Reply to the Review Report (Reviewer 2)

First of all, we would like to thank you for your comments on our manuscript and your positive evaluation of the study.

I will provide a point-by-point response to your comments and indicate the modifications I propose to the manuscript to incorporate your comments.

The authors propose to evaluate the effectiveness of a new instrument developed to increase the accuracy of the placement of the components of a knee prosthesis. They report in their study that the variables related to postoperative alignment and that the proportion of the change between preoperative and postoperative alignment do not influence the results reported by patients. The main conclusion drawn from their study is that the accuracy of the PSI system evaluated in 3D virtual models has been satisfactory, with a limitation the rotation of the femoral component. It is an original and well written paper. Just a few comments.

(NB: continuous line numbers are better for reviewers).

Point 1: Page 2, lines 46-47. The keywords may not appear in the title.

We have removed the concepts of Patient-specific instrumentation and patient-specific guides from the Keywords and replaced them with Patient matched technology. We have also removed the term 3D analysis and replaced it with three-dimensional analysis. We have also removed the keyword accuracy. (lines 43 and 44)

Point 2, Page2 lines 86-87. I suggest that the authors indicate that they have met the criteria defined in the Declaration of Helsinki and indicate the name of the institution that has approved the study.

The original manuscript's text is as follows: *Our research was a single-centre cohort study prospectively conducted and approved by the Institutional Review Board and the Ethical Committee (CPVLM 042019v2CIEST:22/19). Patients were briefed on the objectives of the study and subsequently signed an approved IRB consent document. Our study followed the World Medical Association Declaration of Helsinki's ethical standards, as revised in 2013.*

We add, as you indicate, the name of the Ethics Committee that authorised the study.

The amended manuscript paragraph, therefore, reads as follows: *Our research was a single-centre cohort study prospectively conducted and approved by the Institutional Review Board and the Ethical Committee (CEIm Hospital General Universitario José María Morales Meseguer; CPVLM 042019v2CIEST:22/19). Patients were briefed on the objectives of the study and subsequently signed an approved IRB consent document. Our study followed the World Medical Association Declaration of Helsinki's ethical standards, as revised in 2013. (lines 84 to 88)*

We greatly appreciate your observations and the time devoted to the constructive criticism and feedback of our manuscript. Please, do not hesitate to inform us of any changes you feel will improve the paper's quality. Thank you so much.

Anexo 5 - Respuesta a los revisores del Artículo 6

León-Muñoz VJ, Lisón-Almagro AJ, López-López M. Planning on CT-Based 3D Virtual Models Can Accurately Predict the Component Size for Total Knee Arthroplasty. J Knee Surg 2020;33(11):1128-1131.

<http://doi.org/10.1055/s-0039-1692645>

En tipografía negra se indican los comentarios, sugerencias o correcciones propuestas por los revisores y editores y en tipografía de color las respuestas del primer autor y autor de correspondencia del artículo, el doctorando D. Vicente J. León Muñoz.

We sincerely appreciate the reviewer's comments that have helped us to improve the quality of the paper.

We have carried out once again the statistical analysis of the cases, following the reviewer's indications, in order to improve the statistical power of our statements. Our statistical assessors have reviewed the result again and have advised us to introduce changes in the manuscript to improve the analysis.

Comments to the Author

This retrospective observational study reports on the accuracy of a CT-based patient specific total knee instrumentation system in preoperatively selecting the appropriate size implants. Assuming accurate preoperative sizing can result in efficiency in the OR and decreased cost from inventory, the topic is relevant in the current value-driven environment. The authors report on a consecutive series of knee replacements (336 cases) using this technology at a single institution and hypothesize that the system would accurately determine implant size. Though some minor changes were seen between the plan and actual component size, the authors report no statistical differences were noted and suggest the hypothesis was true. However, it is not clear from the methods section if the study was powered to draw this conclusion.

As we have previously stated, we have carried out once again the statistical analysis of the cases, following the reviewer's indications. We considered the McNemar test more suitable for categorical dependent variables. We have not obtained statistically significant differences among the predicted and observed values of the planned and implanted sizes by applying the McNemar test for the

femoral component (p-value 0.301). However, the difference in the tibial size was statistically significant (p-value 0.005). We have indicated this aspect in the manuscript, since the reliability in the prediction of size seems to be greater for the femoral component than for the tibial (line 144: “The system we have used can accurately predict the component size for the femur and to a lesser degree for the tibia.”) We have added the use of the McNemar test both in the material and method section (lines 62 to 64) and in the results section (lines 90 to 94).

Following the recommendation of the statistical assessors we have applied the Cohen’s Kappa coefficient for concordance analysis. In accordance with this method, concordance on the size of the surgeon-validated plan and the finally implanted size was perfect (0.81 to 1.0) for both, the femoral ($\kappa = 0.951$; CI 95% 0.92-0.98) and the tibial component ($\kappa = 0.902$; CI 95% 0.86-0.94). We have added this aspect both in the material and method section (lines 65 to 68) and in the results section (lines 94 to 97).

The study evaluates three implant size determinations: the engineer planned size, the surgeon’s preoperative validated plan size, and the actual implanted size. Rarely, the surgeon modified the engineer’s plan at the time of validation (0.9% of femoral sizes and 2.7% of tibial sizes). Ultimately, the study compares the surgeon-validated plan size to the actual implanted size. The authors report a 95.8% accuracy for surgeon-approved femoral size and 92.6% accuracy for surgeon-approved tibial size. The hypothesis states that the “CT-based system can accurately predict the size of components used.” It should be clarified if this is meant to be the surgeon-validated size or the engineer-planned size. If the

former, the data seem to support the hypothesis (albeit without a power analysis).
If the latter, this comparison was not reported.

We have clarified the terms of the hypothesis by adding in the text “the surgeon-validated plan” in those paragraphs where there may be misunderstanding (lines 8, 17, 38, 93 and 95).

I commend the authors for evaluating the specific CT-based patient specific instrumentation system for accuracy of component sizing. With further clarification and modification, the study may be suitable for publication in The Journal of Knee Surgery. A power analysis would be helpful to show that the data do indeed support the hypothesis. Additionally, clarity to the wording of the hypothesis should be considered.

As we have previously commented, we have followed the recommendation of the statistical assessors and we have applied the Cohen’s Kappa coefficient for concordance analysis. In accordance with this method, concordance on the size of the surgeon-validated plan and the finally implanted size was perfect for both, the femoral ($\kappa = 0.951$; CI 95% 0.92-0.98) and the tibial component ($\kappa = 0.902$; CI 95% 0.86-0.94). We think that with the Kappa coefficient the hypothesis that the validated plan accurately predicts the size that will be implanted is justified, but we do not have any inconvenience in carrying out the statistical analyses that the reviewers consider so that the hypothesis is clear.

Anexo 6 - Respuesta a los revisores del Artículo 7

León-Muñoz VJ, Lisón-Almagro AJ, López-López M. Influence of instrumentation on the surgical time to implant a total knee prosthesis. Rev Esp Cir Ortop Traumatol 2019;63(5):321-326.

<http://doi.org/10.1016/j.recot.2019.04.006>

En tipografía negra se indican los comentarios, sugerencias o correcciones propuestas por los revisores y editores y en tipografía de color las respuestas del primer autor y autor de correspondencia del artículo, el doctorando D. Vicente J. León Muñoz.

Reviewer #1:

Apreciados autores,

He tenido la oportunidad de revisar el manuscrito “Influencia del tipo de instrumentación en el tiempo ... PTR”

1- Consideraciones generales:

En este artículo se presenta el resultado de un estudio comparativo del tiempo quirúrgico en la implantación de una PTR (y del tiempo de isquemia) entre 3 grupos: un grupo intervenido con instrumental convencional, un segundo con navegador y un tercero con PSI.

El hallazgo principal es que las cirugías con PSI son más cortas, mientras que las cirugías con navegador son más largas que aquellas en las que se emplea instrumental convencional.

La limitación principal del estudio es probablemente su carácter retrospectivo, no pudiéndose asegurar que no hayan cambiado otros factores que influyan en el tiempo quirúrgico.

Hemos incluido el carácter retrospectivo y la ausencia de aleatorización como limitaciones de nuestro estudio en el apartado de la discusión.

No obstante, es un trabajo con una importancia suficiente para ser considerado para su publicación en la RECOT tras algunos cambios menores.

2- Introducción:

La introducción centra la importancia del tema y el porqué del trabajo.

No obstante, en mi opinión la introducción es un poco larga y podría ser algo más breve.

Hemos abreviado la introducción, obviando aspectos descriptivos que podrían ser redundantes.

Por otra parte, algunas de las aseveraciones de la introducción deberían apoyarse en alguna referencia bibliográfica adicional (aparecen solo 2 referencias en toda la introducción).

Hemos incorporado la referencia del capítulo 74 (Cirugía e instrumentación en la artroplastia total de rodilla) del Insall JN & Scott WN de la edición en español de *Surgery of the knee* en la descripción de la instrumentación mecánica convencional.

Hemos incorporado las referencias del capítulo de Mugnai sobre aplicaciones de CAS en cirugía de ATR en el libro de técnica quirúrgica de Affatato y de los artículos de Siston y Deep en la descripción de CAS.

Hemos incorporado las referencias de alguno de los primeros trabajos en los que se describe la tecnología PSI, como son los de Spencer y White.

Por ejemplo, líneas 79-82: Diferentes trabajos... (referencia)

Añado las referencias de Tibesku CO y cols. y de Vide y cols. (que aparecían en el apartado de discusión), que son los trabajos que afirman la repercusión positiva sobre el coste. Vide llega a comunicar un decremento de la estancia de 0,7 días.

Yo sugeriría definir como acrónimo PTR o ATR y utilizarlo posteriormente en lugar de "cirugía sustitutiva de la rodilla", "prótesis de rodilla"...

Corregido.

El objetivo del estudio está bien definido.

3- Material y métodos:

- Dado que la variable principal es el tiempo quirúrgico debería incluirse información sobre la experiencia previa del cirujano con cada uno de los 3 tipos de instrumentación empleado (por ejemplo, un mínimo de 50 casos previos con cada uno).

En los casos empleados para el análisis se han descartado los 15 primeros casos de cada sistema. Es conocida la curva de aprendizaje con CAS (para Jenny las diferencias en tiempo desaparecen tras 30 casos [puede que esto justifique el incremento del tiempo con CAS de nuestra serie] y para Chan y no existe curva de aprendizaje con PSI). Añado la información en el original.

- Debería especificarse si el tiempo en que se han incluido los 3 grupos de pacientes es simultáneo o consecutivo.

Se han simultaneado las cirugías con IC vs CAS y PSI. Las de PSI y CAS han sido consecutivas, ya que una técnica ha sustituido a la otra. Añado la información en el original.

- Han existido algunos criterios clínicos para decidir qué tipo de instrumentación se aplicaba en un caso concreto? (por ejemplo, en función de deformidad, obesidad, ...)

No, no se han seleccionado los casos. Hemos obviado aquellos que por diferencias en la técnica pudieran condicionar modificaciones en el tiempo quirúrgico, tal como se indica en exclusiones.

- Dado que uno de los parámetros analizados es el tiempo de isquemia convendría explicar si la isquemia se hacía antes de la incisión y si es así si la hacía de forma estéril el cirujano o la hacía previamente el camillero. Asimismo, debería especificarse si la isquemia era liberada antes de la sutura o tras acabar la misma.

En el original, queda recogida la información que nos solicita en el siguiente párrafo: “La isquemia se ha realizado mediante un torniquete de exanguinación estéril (S-MART® o HemaClear®, OHK Medical Devices, Haifa, Israel), que se ha aplicado justo antes de la incisión y retirado tras el vendaje de la extremidad.” No obstante, si considera que no es suficientemente claro, podemos modificarlo.

4- Resultados:

Habría que añadir los p-Valores de las comparaciones entre grupos cuando se afirma que existe una diferencia favorable...

Añadido.

5- Discusión:

La discusión debería empezar con un párrafo con el principal hallazgo del estudio, que es la disminución del tiempo quirúrgico con PSI y el aumento con navegador (líneas 192-196).

Corregido.

Aconsejaría reducir ligeramente la extensión de la discusión de la reducción del tiempo con PSI e incrementarla en la discusión del aumento del tiempo con navegador (que en este estudio es bastante superior a lo hallado en otros estudios: ¿podría atribuirse al navegador?).

Tal como antes comentábamos, en los casos empleados para el análisis se han descartado los 15 primeros casos de cada sistema. No teníamos la posibilidad de descartar más casos para no reducir la n de forma que el tamaño muestral fuera insuficiente para nuestro análisis. Es conocida la curva de aprendizaje con CAS (para Jenny las diferencias en tiempo desaparecen tras 30 casos [puede que esto justifique el incremento del tiempo con CAS de nuestra serie] y para Chan no existe curva de aprendizaje con PSI). Con la instrumentación mecánica el cirujano principal presentaba una amplia experiencia previa.

Otro factor a tener en cuenta, con CAS es la información en tiempo real, que permite correcciones (*recuts*) para optimizar las osteotomías, con obvio consumo de tiempo.

Hemos apuntado estas observaciones en la discusión y añadido resultados de alineación postoperatoria, para justificar que con consumo de menos tiempo se consigue una alineación similar a la conseguida con CAS.

Las limitaciones son reconocidas, aunque para mi la principal es la ausencia de aleatorización, que hubiese aportado conclusiones más contundentes.

Corregido. Hemos añadido en las limitaciones: “La principal es el carácter retrospectivo del estudio y la ausencia de aleatorización en los casos intervenidos con cada instrumental.”

6- Tablas y Figuras: Tabla 1 adecuada.

Mejorada con resultado de p.

Valorar la confección de otra tabla con los tiempos de cirugía e isquemia con cada uno de los 3 tipos de instrumentación.

Confeccionada, con p de significación.

7- Bibliografía: Suficiente y adecuadamente actualizada. Aconsejaría hacer alguna referencia más en la introducción (entre las ya incluidas o alguna adicional).

Tal como anteriormente comentada, documentadas las descripciones técnicas con referencias.

8- Título: Me parece adecuado

He cambiado el título por: Influencia de la instrumentación sobre el tiempo quirúrgico para implantar una prótesis total de rodilla. A propuesta de revisor #2.

9- Resumen: Adecuado.

He introducido alguna modificación a propuesta de revisor #2.

Reviewer #2:

Título

La redacción es difícil de entender. Yo lo cambiaría, por ejemplo: Influencia de la instrumentación sobre el tiempo quirúrgico para prótesis total de rodilla.

He cambiado el título por: Influencia de la instrumentación sobre el tiempo quirúrgico para implantar una prótesis total de rodilla.

Resumen

Debe resumir los datos (cifras) de los tiempos de intervención e isquemia, y aportar el valor p de significación. No emplear \pm , sino de (desviación estándar).

Ha sido corregido. He modificado la presentación de datos en el resumen y he empleado acrónimos. He decidido emplear los acrónimos en lengua inglesa de CAS (de *computer assisted surgery*) y PSI (de *personalized instrumentation system*), por la amplia implantación de los mismos.

Línea 52-56. Aportar alguna referencia para "Los sistemas quirúrgicos asistidos por ordenador...", y resumir.

Ha sido corregido, resumido e incorporadas las referencias del capítulo de Mugnai sobre aplicaciones de CAS en cirugía de ATR en el libro de técnica quirúrgica de Affatato y de los artículos de Siston y Deep.

Línea 57-68: Aportar alguna referencia para "Otra alternativa es el diseño de la cirugía sobre modelos virtuales ..." donde se exponga la metodología. Resumir, pues ello puede ir en la Discusión.

Ha sido corregido, resumido e incorporadas las referencias de alguno de los primeros trabajos en los que se describe la tecnología, como son los de Spencer y White.

Línea 70-79: Todo lo que respecta al rendimiento quirúrgico debe ir en la Discusión. En Introducción una mera frase explicativa; además gran parte de esto es irrelevante y una mera especulación personal.

Ha sido corregido. Se ha obviado el párrafo descriptivo del rendimiento quirúrgico y solamente se mantiene “Conocer la duración de las intervenciones puede ser de ayuda para optimizar el rendimiento de cada sesión quirúrgica.” atendiendo a lo que afirman Santiñá y cols. en un artículo de 2008 de la RECOT.

Línea 79-82: “Diferentes trabajos ...”: aportar referencia que apoye esa afirmación.

Corregido. Añadimos las referencias de Tibesku CO y cols. y de Vide y cols. (que aparecían en el apartado de discusión), que son los trabajos que afirman la repercusión positiva sobre el coste. Vide llega a comunicar un decremento de la estancia de 0,7 días.

Objetivo

El estudio parece irrelevante para su aplicación clínica, porque el simple estudio del tiempo de cirugía no tiene interés (además de estar influenciado por la experiencia del cirujano). Tendría interés si ustedes hubiesen estudiado las consecuencias de esos tiempos sobre, por ejemplo, la tasa de complicaciones, de transfusiones, de estancia hospitalaria, de mortalidad o de resultado funcional.

Coincidimos con usted en la limitación para la aplicación clínica del estudio de la duración de la intervención. El ahorro de tiempo es significativo, pero en nuestra especialidad no todo lo significativo es relevante. Tiene mayor interés desde el

punto de vista de la gestión. No hemos analizado los tiempos intermedios de preparación del quirófano (sí presentes en el trabajo de Tibesku), que parecen reducirse también y contribuir a optimizar el rendimiento quirúrgico. Hemos publicado el decremento del sangrado significativo con PSI, pero no lo hemos relacionado con el tiempo. Ni la estancia hospitalaria media, ni el resultado funcional han diferido en función del instrumental (tenemos los datos sobre más de 400 cirugías).

Hemos añadido los resultados de alineación postoperatoria en plano coronal. Inicialmente nos parecía que excedía el objeto del trabajo, pero nos sirve para justificar que con notable menor consumo de tiempo (44 min) conseguimos con PSI una tasa de alineación óptima mecánica ($180^\circ \pm 3^\circ$) similar a CAS y superior a IC (9 min). No obstante, agradecería su opinión sobre la idoneidad del planteamiento o la pertinencia de obviar este aspecto.

Material y Método

Es desordenado.

Hemos tratado de ordenarlo, atendiendo a sus recomendaciones.

Debe comenzar por describir la población: de dónde ha seleccionado los pacientes y en qué período de tiempo

Se ha añadido.

Luego, cómo ha seleccionado los pacientes (criterios de inclusión y exclusión).

Hemos cambiado el orden del párrafo de criterios de inclusión y exclusión.

Luego definir los 3 grupos de estudios, con el número de pacientes y sus características. A este último respecto, en la tabla 1 debe proporcionar el valor p de significación de cada variable, para ver si verdaderamente no había diferencias.

Hemos añadido la información relativa a la p de las variables antropométricas y del sexo de los pacientes de la serie en la tabla. Hemos revisado todo el estudio analítico de las variables y subsanado en el texto la única diferencia hallada, en el peso con p 0,019.

Luego, con subtítulo de “Intervención quirúrgica”, describir las técnicas empleadas en cada grupo, tipo de prótesis, etc. A este respecto, no es de interés el número de cirujanos o de personal auxiliar.

Así lo hemos ordenado. La información del equipo se había proporcionado para constatar que las condiciones de todas las cirugías, con independencia del instrumental, eran estandarizadas, con un solo ayudante. Hemos suprimido el párrafo.

Luego con subtítulo de “Evaluación” o “Variables”, describir y definir las variables analizadas (tiempos). Se echa en falta las variables de tipo y grado de desviación, grado de artrosis, movilidad o rigidez previa de la rodilla. Factores todos ellos importantes que pueden condicionar el tiempo quirúrgico.

Hemos rescatado de las BBDD de los formularios web de la historia clínica la información relativa al ángulo fémorotibial mecánico preoperatorio, al grado de artrosis según la clasificación de Kellgren y Lawrence y al balance articular (existencia de flexo estructurado y balance de flexión máximo activo). Hemos

cruzado los datos con los previamente analizados y, nuevamente, anonimizado para la explotación final de datos y análisis complementario de las variables propuestas. No hemos observado diferencias entre los tres grupos en lo que respecta a dichas variables. Añadimos esta parte nueva del estudio en una tabla 2. Lamentablemente, no tenemos información relativa a las co-morbilidades de los pacientes.

Por último, con subtítulo de “Análisis estadístico”, el empleado. A este respecto, la prueba de Kruskal-Wallis es para comparar variables cuantitativas en n muestras; pero ¿cómo comparó las cualitativas, como por ejemplo la tasa por sexos entre los grupos? No aportas el valor p de significación empleado en este estudio.

Hemos añadido la información relativa a las variables cualitativas tratadas mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson. En el manuscrito consta “Intervalos de confianza del 95% y valor de significación de 0,05.” Se ha añadido a la tabla 1.

Resultados

Los datos de tiempo podrían resumirse en una tabla.

Hemos resumido los datos en una tabla (tabla 3).

Debería haber analizado otras variables con posible repercusión sobre el tiempo quirúrgico (como las citadas anteriormente, o comorbilidades para el tiempo anestésico, etc.), así como las consecuencias clínicas de ese mayor o menor tiempo.

¿En el presente estudio, y no en el de otros autores, cuál es la utilidad clínica de un menor tiempo quirúrgico?

Por otro lado, la diferencia de tiempo piel-piel entre convencional y con bloques de corte es de solo 9 minutos, lo cual no parece clínicamente relevante.

Tal como antes comentaba, lo significativo no siempre es relevante. En nuestro caso carecemos de diferencias clínicas entre instrumentales. Tampoco en la tasa de complicaciones. El único aspecto que hemos añadido es el relativo a conseguir el objetivo de alineación planificado, que expresamos en plano coronal, por ser en el que mayor fiabilidad existe en la determinación de los valores angulares que planificamos y los que podemos evaluar postoperatoriamente.

A tal efecto hemos añadido el siguiente párrafo: “Cierto es que 9 minutos, pese a la significación estadística, pueden parecer irrelevantes, pero si tenemos en cuenta uno de los objetivos de la cirugía, como es la obtención de un aFTm postoperatorio de $180^{\circ} \pm 3^{\circ}$, podemos afirmar que conseguimos el objetivo (73,4% con IC, 90,2% con CAS y 88,6% con PSI) con menor consumo de tiempo.”

Discusión

La diferencia de tiempos en la literatura no es clínicamente relevante.

Coincido con usted. La única premisa destacable sería la de “escaso menor consumo de tiempo para notable mejor alineación respecto al IC y notable menor consumo de tiempo para misma alineación respecto a CAS”.

Hemos añadido en las conclusiones la siguiente frase: “Cuantitativamente y respecto al IC el consumo de tiempo no parece ser una ventaja de la instrumentación personalizada.”

Anexo 7- Respuesta a los revisores del Artículo 8

León-Muñoz VJ, López-López M, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F.
Impact of surgical instrumentation on hospital length of stay and cost of total knee
arthroplasty. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2021;21(2):299-305.
<http://doi.org/10.1080/14737167.2020.1778468>

En tipografía negra se indican los comentarios, sugerencias o correcciones
propuestas por los revisores y editores y en tipografía de color las respuestas del
primer autor y autor de correspondencia del artículo, el doctorando D. Vicente J.
León Muñoz.

Thank you very much for the opportunity to rewrite those parts of the manuscript, not adequate. Your comments have been enormously helpful in improving many aspects of our paper.

Comments from the Editorial Office to the Author (important):

Ref 1:

Judging from my reading and previous experience with the Expert Review, I think this paper is not for this journal. It might be better suited to an orthopaedic (Knee) specialist journal.

Editor's note: Please note I am happy with the scope of your manuscript and believe it suitable for the journal.

The authors thank the Editor's opinion.

Ref 2:

1. Please define the additional burden on page 2.

Public expenditure on health in our country grew by € 1,335.7 million in 2017, i.e., by 3.97%, to € 72,812.9 million, representing 14.5% of total public expenditure. Despite the increase, public spending on health in 2017 reached 6.26% of the Gross National Product (GNP), a fall of 0.13 points concerning 2016, when spending was 6.39% of GNP. In our country, the trend towards an aging population is evident. This population is increasingly presenting a more appropriate health-related quality of life, which it wants to maintain. Year-by-year (we can evaluate this by increasing the rate of interventions per the number of inhabitants), the number of replacement surgeries (in our case, knee surgery) is

rising. Besides, the complexity index (average stay adjusted by the functioning of the standard / average standard stay) is increasing. All these factors imply an increase in the consumption of resources by the public health system. We have added (line 42): *“The overall costs for a primary TKA, along with the projected increase in the volume of cases, will predictably place a tremendous economic burden on our health care system.”*

2. Please expand further on the selection, of behalf of the physician, for each treatment.

As indicated (line 100), “CI cases were simultaneous to those performed with PSI. Progressively, the PSI system replaced CI in our day-to-day surgery.” We have based this progressive change to PSI (this selection of technology for surgery) considering that the advantages outweigh the disadvantages: greater precision, less surgical time, less blood loss, and better optimization of decisions through 3D planning. We add the information (line 101) with this sentence: “Progressively, the PSI system replaced CI in our day-to-day surgery, as we thought that the advantages outweigh the disadvantages: greater precision, less blood loss, less surgical time, and better optimization of decisions through 3D planning.”

3. In page 11 you use dollars and euro. Please be consistent. Moreover, you claim that 257.54 is negligible. Please expand further on this.

We have used the prices in the coin in which it was expressed in the different papers, but for consistency, we have added the monetary references to euros (adjusted to the mean euro exchange rate on the dates analyzed in published papers; 2015 1€ = 1.11\$, 2012 1€ = 1.28\$, 2011 1€ = 1.39\$). Thus the

paragraph in lines 251 to 253 is as follows: *“We have to consider that the estimated savings per case in our hospital from not sterilizing two fewer trays when using PSI (€ 20.62) is significantly lower than the one published in other articles in which there is high variability: € 83.25 to € 111 (\$75 to \$100) per tray [37], € 39.63 (\$30.96) per tray [38], € 80.87 (\$58.18) per tray [39] and € 40 per tray [40].”*

The condition included in brackets “(taking into account the total cost of the process),” (line 257) is essential to understand our opinion (we find the cost increase insignificant). There is a notable difference between regions in the cost of the different care processes in our country’s public health system. However, we can estimate as an average total cost of the TKA surgery process €9,500. So, € 257.54 would mean a 2.7% cost. Increasing the cost of the process by less than 3%, taking into account the advantages that surgery with PSI can bring, seems insignificant to us (in fact, there is no different statistical significance between costs). To avoid imposing our opinion, we have changed “is negligible” for “could be considered negligible” (line 256), leaving it up to the reader to evaluate how significant or insignificant it is to increase the cost of a process by € 257.54.

Ref 3:

1. Abstract: Objectives are clear. However, it is not possible to understand that the paper is about the different types of total knee instruments.

We have changed the abstract, trying to describe more clearly the comparison between the two systems.

Abstract

Background: We aimed to analyze the impact of two different types of surgical instrumentation (conventional manual instrumentation (CI) and patient-specific instrumentation (PSI)) on Length of stay (LOS) and objectify differences in cost. We hypothesized that there are no differences in the LOS and cost due to the instrumentation system used.

Research design and methods: LOS was registered using inpatient admission data provided by the Institutional Management Control Department. We recorded the costs associated with each procedure that could be influenced by the use of one system or another during the in-hospital stay. We conducted a prospectively single-center cohort study of 305 TKAs. Surgery was performed with conventional CI in 122 cases and with PSI in 183 cases.

Results: The mean LOS for the CI group was 4.29 days (SD 1.65) and 4.22 days (SD 1.26), for the PSI group. No significant difference among both instrumentation systems was obtained. When comparing global costs, the mean cost was slightly higher (without a significant difference) for the PSI cases (€ 3110.24 vs. € 2852.7 for the CI cases).

Conclusions: LOS and overall cost, in hospitals with a low annual TKA surgery volume, are unrelated to conventional or patient-specific instrumentation.

2. Methods: Line 93 to 148: This part is too long, over-detailed for the aim of the study. It is not necessary to explain all the routine procedure which are not different between groups. This part should be shortened and everything that is not relevant with the study questions can be removed.

We have eliminated irrelevant information and maintained the description of variables or procedures that differ between instrumentation systems or that might influence the length of the stay.

3. Results and Discussion: Clear and short.

4. Conclusion: Sufficient

Anexo 8 - Respuesta a los revisores del Artículo 9

León-Muñoz VJ, Parrinello A, López-López M, Martínez-Martínez F, Santonja-Medina F. Revision of total knee arthroplasty with the use of patient-specific instruments: an alternative surgical technique. *Expert Rev Med Devices* 2020;17(8):795-806.

<http://doi.org/10.1080/17434440.2020.1803737>

En tipografía negra se indican los comentarios, sugerencias o correcciones propuestas por los revisores y editores y en tipografía de color las respuestas del primer autor y autor de correspondencia del artículo, el doctorando D. Vicente J. León Muñoz.

Referee: 1

Comments to the Author

The authors present a very small series of six cases of revision TKA treated with PSI. The manuscript offers no relevant new information to the reader or knee surgeons in particular. The concept of PSI is already very well understood and evaluated with numerous scientific publications in the field. It's no new technology. The small case series and low level of evidence does not allow any conclusions from your work, so publication cannot be justified.

Thank you for your comments.

It is true that experience is scarce. These are the first cases where this technology is applied to perform TKA revision operations. To the best of our knowledge, using 3D planning and PSI for TKA revision has not been described thus far. We are not unaware that PSI is not a new technology. We have been using it systematically for more than 10 years in our daily TKA surgery.

The purpose of this study was to provide a technical guideline for TKA revision using 3D preoperative planning and PSI. In this sense, it is an innovation. The only articles published on the use of PSI for the replacement of unicompartmental prostheses to TKA are those by Kerens (in Acta Orthop, 2013) and by Schotanus (in Knee Surg Sports Traumatol, 2018). Both articles present the only 10 cases in which the authors have operated with this technology.

Referee: 2

Comments to the Author

This is a very interesting topic. Unfortunately, this study does not provide any comparison to support the use of PSI in revision TKA. I encourage the authors to conduct a research study that could support or demonstrate the benefits of this technology, even from the financial stand-point.

Thank you for your comments.

The aim of this manuscript is only to present the applicability of the technology to this type of operation, which is absolutely recent (the first cases are from the end of 2018). As stated above, the purpose of our manuscript was to provide a technical guideline for TKA revision using 3D preoperative planning and PSI.

The paper is more of a “technical note” than an “original research”.

We will certainly analyze the advantages and disadvantages of the technology in revision surgery of TKA in the future, but for the moment, the very low number of cases prevents us from any valid conclusion, so we cannot and do not intend to communicate the results, only the applicability. These types of papers that present a technological modification are characterized by a very low “n”.

As an example:

Kerens B, Boonen B, Schotanus M, Kort N. Patient-specific guide for revision of medial unicompartmental knee arthroplasty to total knee arthroplasty: beneficial first results of a new operating technique performed on 10 patients. *Acta Orthop* 2013;84(2):165-169. 10 cases

Schotanus MGM, Thijs E, Boonen B, Kerens B, Jong B, Kort NP. Revision of partial knee to total knee arthroplasty with use of patient-specific instruments

results in acceptable femoral rotation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018;26(6):1656-1661. The same 10 cases as Kerens

Fürnstahl, P, Vlachopoulos, L, Schweizer A, Fucentese S, Koch P. Complex osteotomies of tibial plateau mal-unions using computer-assisted planning and patientspecific surgical guides: Preliminary report of three cases. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 2015;29(8):e270-e276. 3 cases

Jones GG, Clarke S, Jaere M, Cobb JP. Failed high tibial osteotomy: A joint preserving alternative to total knee arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res* 2019 Feb;105(1):85-88. 4 cases

Jud L, Müller DA, Fürnstahl P, Fucentese SF, Vlachopoulos L. Joint-preserving tumour resection around the knee with allograft reconstruction using three-dimensional preoperative planning and patient-specific instruments. *Knee*. 2019 Jun;26(3):787-793. No mention of the number of cases

The economic aspect you mention is very interesting. I don't know the exact cost of the positioners, since Medacta provides them to us (while we are developing the technology) at no additional cost. In our institution, the cost of the hip, knee and ankle CT is € 195.92. I don't think the final cost of the technology will be much different from the cost of the cutting blocks for primary surgery. If that premise is fulfilled, as we state in the manuscript (line 502), the production costs of the PPB seem reasonable to us.

Referee: 3

Comments to the Author

Thank you for this interesting review and short series on the use of PSI in revision TKA.

Thank you very much for the opportunity to rewrite those parts of the manuscript not adequate. Your comments have been enormously helpful in improving many aspects of our paper.

We think that the paper should be understood more as a technical note than as original research.

We have changed the title to: *“Revision of total knee arthroplasty with the use of patient-specific instruments: an alternative surgical technique.”*

Though the manuscript is of interest, there seems to be some points needing clarifying and some parts reorganized.

Abstract: The introduction is too vague. You have to focus on the specific challenges of RTKA and how you think PSI is a game changer.

We have changed the abstract introduction to: *“Accuracy in the placement of components in revision total knee arthroplasty (R-TKA) surgery is sometimes challenging. The applicability of patient-specific instruments (PSI) in knee surgery has progressively expanded to types of surgery other than primary arthroplasty. Could this assistive technology be used to facilitate accurate R-TKA surgery? The aim of the current manuscript is to describe this new application of PSI for revision of TKA-to-TKA and to provide a step-by-step technical guideline for use.”*

With this change, we wanted to emphasize what the PSI can provide to the R-TKA surgery: accuracy and simplicity.

In the expert commentary of your abstract (as well as in the manuscript) you should add a part on words of caution in terms of planification and errors ("garbage in, garbage out") PSI and pre-operative engineering planning in general.

We have added to the expert commentary of the abstract (and in lines 465 to 469; discussion section) the following statements: *"It is obvious that technology alone will not replace surgical skill and that accuracy of the system will also depend on the quality of the CT images and the ability of the software to prevent metal artifacts. There will also be cases with severe bone defects and significant instability where the use of PSI will be contraindicated."*

We have extensively described the flow of the image processing process in order to reduce metal artifacts and avoid loss of accuracy (lines 136 to 193).

Main text:

l68: you have to separate conventional and CAS surgeries, as their benefits and drawbacks differ greatly. You could even give a Table on advantages and drawbacks of each. L 68 is confusing in the sense you're practically saying CAS is less precise than PSI (ref?). You should oppose conventional (less precise, more blood loss due to intramedullary rods, strict following of neutral alignment), CAS (time consuming, cost of the navigation system) and PSI (price, live surgery modifications, availability, CT). Also focus on PSI in revision and beef up the revision series (differences in terms of revision rates, joint stiffness, infection, fractures) and how being more precise and with probably shorter surgeries PSI could help long term results in revision.

Place the description of PSI before the comparison with conventional or CAS, or the criticisms on PSI.

To avoid confusion, we have modified the paragraph as follows: *“During the past decade, patient-specific instrumentation (PSI) has been commercially introduced in order to simplify and make TKA and unicompartmental knee arthroplasty (UKA) surgery effective, precise and efficient. Nevertheless, there are critical arguments against PSI for routine use and the literature is conflicting: some studies have shown advantages, while others have pointed out that PSI does not provide advantages over conventional mechanical instrumentation (CI) or over computer-assisted surgery (CAS) [19-22].”* (lines 63 to 70)

- In this way, we avoid getting into the controversy of which system is the best (which is not the aim of our paper) and we avoid having to make comparisons between IC, CAS and PSI in primary surgery, as it exceeds the scope of the article.
- The literature references relate to 3 extensive meta-analyses in which differences can be established and a paper of our group (published in ERMD) in which the advantages and disadvantages of PSI in the context of primary surgery are extensively described.

Describe the specific benefits of PSI in revision (less bone loss, less blood loss, better accuracy, better fixation of the pins on weak bone or defects, etc.)

We have added the following paragraph: *“What can PSI technology contribute towards R-TKA surgery? Hypothetically, PSI improves alignment (primarily the most complex in R-TKA surgery, rotational alignment). It may also decrease bone*

loss, alter the height of the joint line less, and consume less surgical time.” (lines 98 to 101)

In R-TKA surgery (as opposed to primary surgery) it is often necessary to ream the tibia and femur to use stems, so the presumed benefit of reduced bleeding is not expected. Nor do we think that it improves the fixation of the pins (the bone is equally solid or equally weak in each case regardless of the instrumentation system used).

We have also added (later in the expert opinion section, lines 568 to 575) the disadvantages of PSI that are common to primary surgery and R-TKA: cost (it is feasible, but it exists), the CT scan irradiation, the time consumed in preparation and planning, the absence of alignment verification elements (we have the same as with CI, the subjective ones of extramedullary guides) and absence of possibility to introduce changes (only the bone cut level) during the operation, without having to abort PSI and move to CI.

You should add literature on the results of TTO (your percentage of TTO in apparently common revision TKA is huge), % of non-union, impact on knee flexion...

It is true that in our Department we have a remarkable tendency to expand the approach through TTO and that no consensus exists with respect to the ideal method for surgical exposure with each having its own advantages and disadvantages. As we stated in lines 221 to 223, *“In our experience, TTO does not interfere with postoperative immediate mobilization and weight bearing and presents a low complication rate.”* When making a decision between suffering

from the extensor mechanism or TTO, we always opt for TTO. This is so for several reasons:

- Ample experience in surgery of patellofemoral instability with TTO translations (descents, Elmslie or Fulkerson type medializations techniques, etc.) which has given us a very safe handling of this type of surgical gestures.
- Low rate of complications (delayed union or non-union, failure or fracture, skin necrosis, hardware complication, ROM deficit, etc.) in more than 20 years of experience (unpublished data).
- Ten years ago (unpublished data, only presented at a congress) we analyzed by means of a dynamometric study of patients with TTO. We demonstrated that TTO does not alter, in the medium and long term, significantly the concentric and eccentric work of the extensor mechanism.
- The tibial tubercle can be translated in multiplanar directions to correct patellar height (pseudo patella baja) and maltracking associated with instability, for instance. This is obviously an advantage.
- We think that a relative contraindication for TTO is massive tibial osteolysis that could jeopardize fragment fixation but the use of TTO during a two-stage procedure, or repeated TTO, is not considered a contraindication.

We have tried to justify our elevated TTO rate with the following paragraph and have added the bibliographic references of Sun's and Chun's articles: *“Our rate of TTO approaches is high compared to other authors, for several reasons. TTO is the approach we use when the standard medial parapatellar approach is not sufficient for adequate joint visualization, when patella cannot be dislocated*

without risk of rupturing the patellar tendon and when we need to perform a correction of pseudo patella baja. In our experience we have a low complication rate and we have observed (unpublished data of a dynamometric study) that TTO does not alter, in the medium and long term, significantly the concentric and eccentric work of the extensor mechanism. Therefore, we think that TTO is a useful surgical approach to obtain adequate exposure [51,52].” (lines 492 to 501)

I257: remove “remarkable” (too optimistic)

Removed.

I264: You should talk about the modifications you made on your initial planning during the surgery itself: if you needed to adjust the cuts and/or the ligaments for a correct gap balancing, how did you proceed? Did you use conventional intramedullary rods? One of the main criticisms on PSI is their lack of versatility in the case of in-surgery issues (gaps, ligaments, etc.)

In our experience, we have not modified our initial plan in any way (we added it in the results section, lines 429 and 430). To answer the rest of the questions we have added the following paragraph: “What intraoperative modifications does the system allow? Changes in the height of the bone cuts are possible (identical to the changes allowed by conventional metal cutting blocks). It is also possible to modify the rotation of the tibial component and changes in the planned stems and offsets. The final decision on the necessary metal augmentations for both the femoral and tibial component can also be made intraoperative. In contrast, the system does not allow angular changes with respect to planned bone cuts or modification of the predetermined rotation of the femoral component, without

switching to conventional instrumentation. Control of alignment by means of alignment rods and adjustments of the proper balance of the gap do not differ in the way they are carried out from those performed with standard instrumentation.”

(lines 333 to 343)

In one of the cases (in an anterior tibial revision with metaphyseal stepped sleeve) we preserved the sleeve and used a smaller diameter stem than the one planned to reach the diaphysis.

How were addressed the choice of the augmentations? Did it change intra operatively?

We haven't used augmentations on our cases. These are cases chosen for the first validation of the system, with little bone defect, in which the use of augmentations was not necessary. At the theoretical level, the planning of surgery can propose the necessary augmentations (this has been observed in review of UKA to TKA and in TKA primary surgery). This is not a problem for the system.



We have added this information in the lines 433 to 436.

Did you use artefact reducing software? It is another concern for revision TKA and CT planning.

Yes, we currently employ the Optima CT660 SE (GE) with Smart Metal Artifact Reduction (MAR). MAR uses an automated, three-stage-projection based process to help improve the quality of CT data within the projection space, rather than in image space that helps to reduce photon starvation, beam hardening and streak artifacts caused by metal in the body. We have added this information on lines 120 to 123.

In addition to that, the post-processing of the DICOM is based on Mimics and the tools provided by the software and Medacta MySolution department has designed a workflow to manage cases with metal hardware in place using Mimics to reduce the scattering. The MyKnee department has more than 10 years of experience with patients with hardware in place (UKA revisions, patients with internal fixators or osteotomy plates), in the reduction of the error given by the presence of metal hardware. With the combination of the internal experience of MyKnee department and the application of the MAR filter, we did not experience any problem in terms of model reconstruction due to the scattering generated by the metal hardware.

We have added a figure (Figure 1) describing the workflow with the images to minimize the metal artifact and the description of the process (lines 136 to 193). We have renamed the rest of the figures.

You should expand on the limits of your case study: small number (no statistical value), short follow-up, non-randomized, only small defect revisions.

We have included as a limitation of the study the still scarce current experience (lines 514 to 519). We have added the information of the seventh operated case.

We have two more cases with blocks produced (currently stopped by the blockage of health care that is the SARS-CoV-2 pandemic) and we will progressively increase the complexity of cases (greater bone defects, greater instability).

Let us emphasize that our work should be understood more as a “technical note” (a presentation of the technological adaptation we are making) than as an “original research”.

We greatly appreciate your observations and the time devoted to the constructive criticism and feedback of our manuscript. Please, do not hesitate to inform us of any changes you feel will improve the quality of the paper. Thank you so much.

Anexo 9 - Artículos que, hasta el depósito de la presente tesis doctoral, citan los trabajos que compendian dicha tesis, excluyendo los del doctorando.

1. ALShammari SA, Choi KY, Koh IJ, Kim MS, In Y. Total knee arthroplasty in femoral bowing: does patient specific instrumentation have something to add? A randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22(1):321. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04198-5>.
2. Arnholdt J, Kamawal Y, Horas K, Holzapfel BM, Gilbert F, Ripp A, Rudert M, Steinert AF. Accurate implant fit and leg alignment after cruciate-retaining patient-specific total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord* 2020;21(1):699. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03707-2>.
3. Degen N, Sass J, Jalali J, Kovacs L, Euler E, Prall WC, Böcker W, Thaller PH, Fürmetz J. Three-dimensional assessment of lower limb alignment: Reference values and sex-related differences. *Knee* 2020;27(2):428-435. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2019.11.009>.
4. Di Laura A, Henckel J, Hothi H, Hart A. Can 3D surgical planning and patient specific instrumentation reduce hip implant inventory? A prospective study. *3D Print Med* 2020;6(1):25. <https://doi.org/10.1186/s41205-020-00077-2>.
5. Fury MS, Paschos NK, Fabricant PD; PLUTO Study Group, Anderson CN, Busch MT, Chambers HG, Christino MA, Cordasco FA, Edmonds EW, Ganley TJ, Green DW, Heyworth BE, Lawrence JTR, Matava MJ, Micheli LJ, Milewski MD, Nepple JJ, Parikh SN, Pennock AT, Perkins CA, Saluan PM, Shea KG, Wall EJ, Willimon SC, Kocher MS.

Assessment of Skeletal Maturity and Postoperative Growth Disturbance After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Skeletally Immature Patients: A Systematic Review. *Am J Sports Med.* 2021;3635465211008656. <https://doi.org/10.1177/03635465211008656>. Epub ahead of print.

6. Kalache H, Müller JH, Saffarini M, Gancel E. Patient-specific instrumentation does not improve tibial component coronal alignment for medial UKA compared to conventional instrumentation. *J Exp Orthop* 2020;7(1):42. <https://doi.org/10.1186/s40634-020-00257-3>.
7. Lôbo CFT, Bordalo-Rodrigues M, Weight-Bearing Computed Tomography International Study Group. Weight-bearing cone beam CT scans and its uses in ankle, foot and knee: an update article. *Acta Ortop Bras [online]* 2021;29(2):105-110. <http://doi.org/10.1590/1413-785220212902236939>.
8. Marzorati D, Sarti M, Mainardi L, Manzotti A, Cerveri P. Deep 3D Convolutional Networks to Segment Bones Affected by Severe Osteoarthritis in CT Scans for PSI-Based Knee Surgical Planning. *IEEE Access* 2020;8:196394-196407. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2020.3034418>.

9. Mathis DT, Hirschmann, MT. Patientenspezifische Instrumentierung und Totalendoprothesen am Knie. *Arthroskopie* 2021.
<https://doi.org/10.1007/s00142-021-00460-z>.

10. Meier M, Calliess T, Tibesku C, Beckmann J. Neue Technologien (Robotik, „custom made“) in der unikondylären Endoprothetik – Pro [New technologies (robotics, custom-made) in unicondylar knee arthroplasty-pro]. *Orthopade* 2021;50(2):130-135. German.
<https://doi.org/10.1007/s00132-020-04058-5>.

11. Moorthy V, Chen JY, Liow MHL, Chin PL, Chia SL, Lo NN, Yeo SJ. Mid-term functional outcomes of patient-specific versus conventional instrumentation total knee arthroplasty: a prospective study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2021;141(4):669-674. <https://doi.org/10.1007/s00402-020-03729-4>.

12. Pereira EG, Carvalho MM, Oliveira T, Sacramento T, Cruz H, Viegas R, Fontes AP, Marreiros A, Sousa JP. Benefits of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Classification and Regression Tree Analysis in Function of Instrumentation, BMI, and Gender. *J Knee Surg* 2021.
<https://doi.org/10.1055/s-0041-1731455>. Epub ahead of print.

13. Onodera K, Ohashi Y, Tsunoda N, Kawai T, Miyamoto I, Yamada H. Computer-assisted surgery to treat fracture of an atrophic mandible. *J*

Oral Maxillofac Surg Med Pathol 2020;32(4):303-306.

<https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2020.04.005>.

14. Roth T, Carrillo F, Wieczorek M, Ceschi G, Esfandiari H, Sutter R, Vlachopoulos L, Wein W, Fucentese SF, Fürnstahl P. Three-dimensional preoperative planning in the weight-bearing state: validation and clinical evaluation. *Insights Imaging* 2021;12(1):44.

<https://doi.org/10.1186/s13244-021-00994-8>.

15. Wixted CM, Peterson JR, Kadakia RJ, Adams SB. Three-dimensional Printing in Orthopaedic Surgery: Current Applications and Future Developments. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev* 2021;5(4):e20.00230-11. <https://doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-20-00230>.

16. Xiang-Sheng T, Hu Z, Lei C, Huan-Juan Q, Ping Y. Stretching Force of Incision Affects Early Clinical Results After Primary Total Knee Arthroplasty: A Retrospective Study. *Orthop Surg* 2021;13(1):237-243.

<https://doi.org/10.1111/os.12905>.

17. Zhang R, Lin J, Chen F, Liu W, Chen M. Clinical and radiological outcomes in three-dimensional printing assisted revision total hip and knee arthroplasty: a systematic review. *J Orthop Surg Res*

2021;16(1):495. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02646-5>.

