

**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, OFTALMOLOGÍA,  
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y FISIOTERAPIA**



**TESIS DOCTORAL**

**USO DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO TÓPICO EN LA  
ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA COMO MEDIDA  
DE AHORRO DE SANGRE: APLICACIÓN EN EL  
SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL RÍO  
HORTEGA DE VALLADOLID**

**Memoria presentada por Fernando Tavares Sánchez-Monge para optar  
al Grado de Doctor por la Universidad de Valladolid**

**Dirigida por Dr. D. Manuel F. García Alonso**

**Dr. D. Miguel Ángel Martín Ferrero**





**Universidad de Valladolid**

Impreso 2T

**AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D. MANUEL FRANCISCO GARCÍA ALONSO, con D.N.I. nº 12718077C y D. MIGUEL ÁNGEL MARTÍN FERRERO, con DNI nº 12216496T  
profesor del departamento de ..CIRUGIA

Centro FACULTAD DE MEDICINA

como Directores de la Tesis Doctoral titulada "Uso del ácido tranexámico tópico en la artroplastia total de cadera como medida de ahorro de sangre: aplicación en el Servicio de Traumatología del Hospital Río Hortega de Valladolid"

presentada por D. FERNANDO TAVARES SÁNCHEZ-MONGE, alumno del programa INVESTIGACIÓN EN CIRUGÍA, impartido por el departamento de CIRUGÍA, OFTALMOLOGÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA Y FISIOTERAPIA, autorizan la presentación de la misma, considerando que reúne las condiciones exigidas en los aspectos de metodología científica para la presentación de este trabajo al trámite de Tesis Doctoral.

Valladolid, *14* de *septiembre* de *2015*

Los Directores de la Tesis,

DR. D. MANUEL FRANCISCO GARCÍA ALONSO

DR. D. MIGUEL ÁNGEL MARTÍN FERRERO

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO



**COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN**

**REGISTRO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

La Comisión de Investigación del Hospital Universitario "Río Hortega"

REGISTRA el proyecto de investigación / la solicitud de ayuda que a continuación se referencia  
(Acta 2015/04):

Título/Tipo:	Uso del ácido tranexámico tópico en la artroplastia total de cadera como medida de ahorro de sangre: aplicación en el Servicio de Traumatología del Hospital Río Hortega de Valladolid.
Ref:	37/2015
Investigador principal:	F. TAVARES SÁNCHEZ-MONGE
Categoría:	LE
Servicio:	Traumatología
Convocatoria:	No presentado a convocatoria de ayudas
Solicitud realizada por:	El interesado
Comentario	Realización de Tesis Doctoral

Y CERTIFICA que el proyecto reúne condiciones de viabilidad que permiten su realización.

Valladolid, a 11 de septiembre de 2015

Firmado:

  
Manuel González Sagrado

Presidente Comisión de Investigación





***A mi familia***





***“La mente es como un paracaídas: sólo funciona si se abre”***

***A. Einstein***



# AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer en primer lugar la colaboración prestada a todo el Servicio de Traumatología del Hospital Río Hortega: médicos, enfermeras (gracias Pilar, Cristina, Raquel, Asun y Marta por vuestra paciencia y ayuda) y auxiliares; aunque suene a tópico es cierto que hubiera sido imposible hacer este trabajo sin su ayuda. Además tengo que dar las gracias a las siguientes personas:

A mi Jefe de Servicio y director de esta Tesis, Dr. Manuel García Alonso, por apoyarme en todo momento, animarme a concluir este trabajo y facilitarme el difícil camino de la burocracia y al Dr. Miguel Ángel Martín Ferrero, co-director de esta Tesis, por su interés y apoyo.

A todos los residentes de Traumatología del Hospital Río Hortega y en especial al residente mayor, Nacho, por su apoyo informático y personal.

A mi compañero de residencia, el Dr. Roberto Escudero Marcos, por acompañarme en el desarrollo y escritura de esta Tesis.

Al Jefe de la Unidad de Investigación; Dr. Manuel González Sagrado por facilitarme el trabajo con la dura estadística.

A mis padres por su apoyo incondicional una vez más.

A mi mujer, Ana, por aguantar mis agobios, manías y rarezas, por guiarme en la redacción y organización de este trabajo, haciéndolo todo mucho más fácil y por darme un poquito de luz cuando las cosas están oscuras; el camino siempre es más fácil cuando estás acompañado por alguien como tu.

Seguro que me dejo algún agradecimiento importante, por lo que pido perdón de antemano a esa(s) persona(s).



# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	25
1.1. La artroplastia de cadera .....	27
1.2. La transfusión alogénica .....	29
1.3. Medidas de ahorro de sangre .....	31
1.3.1. Donación autóloga preoperatoria .....	31
1.3.2. Prevención de la hipotermia .....	31
1.3.3. Posición del paciente .....	31
1.3.4. Hipotensión inducida .....	32
1.3.5. Hemodilución normovolémica .....	32
1.3.6. Salvamento celular intraoperatorio (SCI) .....	32
1.3.7. Salvamento celular postoperatorio .....	32
1.3.8. Isquemia preventiva (torniquete) .....	33
1.3.9. Desmopresina .....	33
1.3.10. Antifibrinolíticos .....	34

1.4. El ácido tranexámico .....	38
1.4.1. Indicaciones y vías de administración del TXA .....	39
1.4.2. Dosificación del TXA .....	39
1.4.3. Complicaciones del TXA .....	41
1.5. El TXA y la cirugía cardiaca .....	43
1.6. El TXA y la cirugía de columna .....	45
1.6.1. Escoliosis infantil .....	45
1.6.2. Escoliosis idiopática del adolescente (EIA) .....	46
1.6.3. Cifo escoliosis del adulto .....	47
1.6.4. Otras cirugías de columna .....	47
1.7. El TXA en la cirugía de reemplazo articular de cadera y rodilla .....	48
1.8. El ácido tranexámico tópico .....	55
1.9. Ahorro económico con el TXA .....	60
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	61
2.1. Justificación del trabajo .....	63
2.2. Hipótesis de trabajo .....	63

2.3. Objetivos .....	64
2.3.1. Objetivos principales .....	64
2.3.2. Objetivos secundarios .....	64
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	65
3.1. Diseño del estudio .....	67
3.2. Población a estudio .....	67
3.2.1. Criterios de inclusión .....	67
3.2.2. Criterios de exclusión .....	67
3.2.3. Tamaño muestral .....	67
3.3. Protocolo del estudio .....	68
3.3.1. Grupos y enmascaramiento .....	68
3.3.2. Resultados .....	70
3.3.3. Recogida de datos .....	70
3.4. Variables a estudio .....	70
3.4.1. Datos demográficos .....	70
3.4.2. Antecedentes cardiovasculares .....	71
3.4.3. Variables quirúrgicas .....	71

3.4.4. Sangrado y necesidades transfusionales .....	72
3.4.5. Complicaciones y efectos adversos .....	74
3.5. Análisis estadístico .....	74
3.5.1. Recogida y tratamiento de datos .....	74
3.5.2. Estadística descriptiva .....	75
3.5.3. Estadística inferencial .....	75
3.5.4. Búsqueda bibliográfica .....	75
3.6. Aspectos éticos .....	76
4. RESULTADOS .....	77
4.1. Estadística descriptiva .....	79
4.2. Estadística inferencial .....	95
4.3. Análisis de regresión logística .....	101
5. DISCUSIÓN .....	103
5.1. Sobre el planteamiento del estudio .....	105
5.2. Sobre la estadística descriptiva .....	108
5.3. Sobre la estadística inferencial I (grupos de estudio) .....	111



5.4. Sobre la estadística inferencial II (necesidad de transfusión) .....	115
5.5. Sobre la regresión logística .....	118
6. CONCLUSIONES .....	121
7. BIBLIOGRAFÍA .....	125
8. ANEXOS .....	145
Consentimiento informado .....	147
Hoja de recogida de datos del paciente .....	149
Hoja de ingreso (evolución clínica) .....	151
Protocolo quirúrgico .....	153
Ficha técnica del medicamento .....	155

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Esquema de los componentes de una prótesis de cadera .....	28
<b>Figura 2:</b> Diagrama de la fase de contacto de la coagulación .....	35
<b>Figura 3:</b> Esquema de la activación de plasminógeno a plasmina para la disolución del coágulo.....	37
<b>Figura 4:</b> Detalle de las osteotomías antes de la implantación de una PTR .....	49
<b>Figura 5:</b> Prótesis total de rodilla .....	49
<b>Figuras 6 y 7:</b> Primera aplicación del TXA en la cirugía (cotilo) .....	69
<b>Figuras 8 y 9:</b> Segunda aplicación del TXA en la cirugía (fémur) .....	69
<b>Figuras 10 y 11:</b> Última aplicación del TXA (drenaje) y clampado .....	69
<b>Figura 12:</b> Diagrama de sectores para las causas de artroplastia .....	79
<b>Figura 13:</b> Histograma de frecuencias para la variable edad .....	80
<b>Figura 14:</b> Histograma de frecuencias para la variable peso .....	80
<b>Figura 15:</b> Histograma de frecuencias para la variable talla .....	80
<b>Figura 16:</b> Histograma de frecuencias para la variable IMC .....	80
<b>Figura 17:</b> Diagrama de sectores para el sexo .....	81
<b>Figura 18:</b> Diagrama de sectores para el lado intervenido .....	81
<b>Figura 19:</b> Medicación previa .....	83

<b>Figura 20:</b> Diagrama de sectores para la aleatorización .....	83
<b>Figura 21:</b> Histograma de frecuencias para la variable hemoglobina previa .....	84
<b>Figura 22:</b> Histograma de frecuencias para la variable hematocrito previo .....	84
<b>Figura 23:</b> Histograma de frecuencias para la variable hemoglobina 24 h .....	84
<b>Figura 24:</b> Histograma de frecuencias para la variable hematocrito 24 h .....	84
<b>Figura 25:</b> Histograma de frecuencias para la variable $\Delta Hb$ 24 h .....	85
<b>Figura 26:</b> Histograma de frecuencias para la variable $\Delta Hto$ 24 h .....	85
<b>Figura 27:</b> Histograma de frecuencias para la variable hemoglobina menor .....	85
<b>Figura 28:</b> Histograma de frecuencias para la variable hematocrito menor .....	85
<b>Figura 29:</b> Histograma de frecuencias para la variable $\Delta Hb$ mínima .....	86
<b>Figura 30:</b> Histograma de frecuencias para la variable $\Delta Hto$ mínimo .....	86
<b>Figura 31:</b> Histograma de frecuencias para la variable volumen estimado de sangre perdida .....	86
<b>Figura 32:</b> Histograma de frecuencias para la variable duración de la intervención...	87
<b>Figura 33:</b> Diagrama de sectores para modelo de vástago .....	88
<b>Figura 34:</b> Diagrama de frecuencias para la variable tamaño de vástago .....	88
<b>Figura 35:</b> Diagrama de sectores para diámetro de la cabeza .....	89
<b>Figura 36:</b> Diagrama de sectores para longitud del cuello .....	89

<b>Figura 37:</b> Diagrama de sectores para modelo de cotilo .....	90
<b>Figura 38:</b> Histograma de frecuencias para la variable tamaño de cotilo .....	91
<b>Figura 39:</b> Diagrama de sectores para tipo de inserto .....	91
<b>Figura 40:</b> Diagrama de frecuencias para la variable fractura intraoperatoria .....	92
<b>Figura 41:</b> Diagrama de frecuencias para la variable número de concentrados de hematíes .....	93
<b>Figura 42:</b> Diagrama de frecuencias para las complicaciones .....	94
<b>Figura 43:</b> Histograma de frecuencias para la variable estancia media .....	94
<b>Figura 44:</b> Diagrama comparativo de la transfusión entre los grupos TXA y control...	96
<b>Figura 45:</b> Diagrama comparativo del diagnóstico entre los grupos TXA y control.....	97
<b>Figura 46:</b> Diagrama comparativo para la transfusión según el sexo .....	99

# ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Antecedentes cardiovasculares .....	82
<b>Tabla 2:</b> Tabla de contingencia para la variable transfusión frente a la variable aleatorización (control/TXA), con sus frecuencias .....	96
<b>Tabla 3:</b> Tabla de contingencia para la variable transfusión frente a la variable sexo (hombre/mujer), con sus frecuencias .....	99
<b>Tabla 4:</b> Tabla de contingencia 2x2 para calcular el NNT y el riesgo relativo para la transfusión con el uso del ácido tranexámico .....	100

# ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**ATC:** artroplastia total de cadera.

**SCI:** salvamento celular intraoperatorio.

**ATR:** artroplastia total de rodilla.

**t-PA:** activador tisular del plasminógeno.

**u-PA:** urokinasa activadora del plasminógeno.

**FDA:** *Food and Drug Administration.*

**TXA:** ácido tranexámico.

**EACA:** ácido  $\epsilon$ -aminocaproico.

**TVP:** trombosis venosa profunda.

**TEP:** tromboembolismo pulmonar.

**PCI:** parálisis cerebral infantil.

**EIA:** escoliosis idiopática del adolescente.

**PLIF:** *Posterior Lumbar Interbody Fusion.*

**IMC:** índice de masa corporal.

**Hb:** hemoglobina.

**Hto:** hematocrito.

**ΔHb:** incremento de hemoglobina.

**ΔHto:** incremento de hematocrito.

**HBPM:** heparina de bajo peso molecular.

**ACV:** accidente cerebrovascular.

**FA:** fibrilación auricular.

**AAS:** ácido acetil salicílico.

**RR:** riesgo relativo.

**NNT:** número necesario a tratar.

**OR:** *Odds ratio*.





# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1.1. LA ARTROPLASTIA DE CADERA

La artroplastia total de cadera es un proceso quirúrgico mayor cuyo objetivo es el reemplazo de la articulación nativa de la cadera por una prótesis metálica que sustituya su función. Las indicaciones de dicho procedimiento comprenden todas aquellas enfermedades o situaciones que interfieran con el normal funcionamiento de la articulación como pueden ser la coxartrosis primaria, la Enfermedad de Perthes, la displasia de cadera, la necrosis avascular y las fracturas (1).

La prótesis total de cadera se compone de 3 elementos principalmente: **vástago, cotilo y cabeza**. **El vástago** es el componente que se aloja dentro de la cavidad femoral. La fijación del vástago al fémur puede realizarse mediante cemento acrílico o bien a presión (*pressfit*). **El cotilo** es la parte de la prótesis que se fija en la pelvis. Como en el caso del vástago, su fijación puede realizarse con cemento acrílico o bien mediante *pressfit*. Los componentes *pressfit* son rugosos, con una superficie de recubrimiento de hidroxiapatita que ayuda a su fijación, mientras que los cementados son habitualmente lisos. El cotilo puede ser monoblock (compuesto de una sola pieza) o modular (con otra pieza que encaja dentro de él). **La cabeza** se encaja en el cuello del vástago mediante un cono morse y es la encargada de articular con la superficie del cotilo (fig.1). Los materiales utilizados en la prótesis de cadera son diversos: la cabeza puede ser de un material cerámico conocido como alúmina o bien de una aleación metálica. El vástago y el cotilo normalmente son metálicos y están compuestos de una aleación de cromo-cobalto-molibdeno o bien de titanio-aluminio-vanadio, siendo el módulo de elasticidad de esta última aleación más parecido al del hueso (2). El cotilo puede tener una pieza intermedia conocida como inserto, que puede ser de cerámica (alúmina) o de polietileno y que articulará con la cabeza femoral.

Así, las combinaciones de materiales que van a entrar en contacto en la articulación de la cadera, conocidos como *pares de fricción*, son: cerámica-cerámica, cerámica-polietileno, metal-metal, metal-polietileno y, últimamente, cerámica-metal (3).



**Fig.1. ESQUEMA DE LOS COMPONENTES DE UNA PRÓTESIS DE CADERA.** A la izquierda el vástago y el cotilo son no cementados o *pressfit*. A la derecha se representa un vástago de tipo cementado.

Las vías de abordaje para colocar una prótesis de cadera varían principalmente por la posición del paciente (decúbito supino o decúbito lateral), la dirección hacia la que se luxa la cadera durante la cirugía (anterior o posterior) y si es necesario o no hacer una osteotomía del trocánter mayor. La elección de una vía de abordaje u otra dependerá en gran medida de las preferencias y la formación del cirujano. Las más utilizadas son la vía anterior de Smith-Petersen (y sus modificaciones), la anterolateral de Watson-Jones, la lateral directa de Hardinge y la vía posterior de Moore (4).

La cirugía de reemplazo articular de cadera es un procedimiento con unos resultados excelentes en lo que se refiere a mejoría del dolor y la rigidez, funcionalidad y retorno a las actividades previas. No obstante, como toda intervención quirúrgica, presenta unos riesgos inherentes a la propia cirugía y unas potenciales complicaciones (intra o postoperatorias); entre estas complicaciones se encuentran la fractura periprotésica, la infección, el aflojamiento aséptico, la luxación de la prótesis y el desgaste de los componentes (1).

Para este trabajo resulta de especial importancia una complicación debida a la propia cirugía, muy frecuente y que puede tener consecuencias potencialmente graves: **el sangrado intraoperatorio.**

Según un trabajo del año 1997, el sangrado habitual en una cirugía de reemplazo articular de la cadera se calcula que está comprendido entre 630 y 2292 ml, con una media de 1236 ml (5). En otro trabajo las pérdidas totales de sangre durante el reemplazo articular de rodilla y cadera se estiman entre 380 y 2250 ml, sugiriendo además los autores que muchas veces los cirujanos tienden a subestimar las pérdidas de sangre que ocurren durante la cirugía (6).

La consecuencia directa de este sangrado durante la cirugía es **la anemia postquirúrgica**, que puede traducirse en un mayor tiempo de recuperación para el paciente con el consecuente aumento en el tiempo de ingreso y por tanto un gasto mayor en términos económicos.

Los niveles de hemoglobina y hematocrito que el paciente presenta antes de la cirugía influyen de forma directa en las cifras que presentará en el postoperatorio. Un paciente que parta de unos valores bajos de hemoglobina y hematocrito, es posible que al someterle a una cirugía de cierta importancia se desencadene una anemia postquirúrgica. Cuando la hemoglobina y/o el hematocrito alcanzan unos niveles mínimos determinados (según el protocolo vigente de cada hospital) o bien el paciente muestra unas manifestaciones clínicas derivadas de esta anemia, se hace necesario el uso de medidas específicas encaminadas a acelerar la recuperación de los parámetros analíticos normales. Entre las opciones disponibles, una de las más utilizadas es **la transfusión alogénica de sangre**. Se estima que aproximadamente **un tercio de los pacientes** sometidos a una cirugía de reemplazo articular de la cadera precisará recibir transfusiones durante su recuperación (7, 8). Las características de la transfusión alogénica de sangre se expondrán en el siguiente punto.

## 1.2. LA TRANSFUSIÓN ALOGÉNICA

Con este nombre se conoce a la transfusión de sangre que proviene de otros individuos compatibles, tras su procesado y preparación. Como ya se ha comentado anteriormente, la transfusión de sangre alogénica se convierte muchas veces en una necesidad durante el proceso de recuperación de un paciente que ha sido sometido a un artroplastia total de cadera (ATC).

La transfusión de sangre alogénica no es un proceso inocuo. Algunos de los problemas que puede presentar la transfusión de sangre son:

- En primer lugar **se trata de un recurso finito y relativamente caro** (el coste aproximado es de unos 200€ por cada concentrado de hematíes, aunque algún autor describe un coste de hasta 1100\$ [977,29€]) (9-11).
- Aunque la **posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas** por esta vía a día de hoy es muy baja, aún existen casos aislados. Además, cuando aparecen, se trata de enfermedades potencialmente graves como la hepatitis B, la hepatitis C y el VIH (12-14).
- Se han descrito casos de **reacciones adversas tanto de tipo inmune** (hemólisis, reacción injerto contra huésped) (15) **como de tipo no inmune** (enfermedad pulmonar asociada a transfusión) e incluso **reacciones anafilácticas** (16).
- Algunos autores han aportado a la literatura casos de **hipertensión asociada a transfusión**, en ocasiones acompañados de convulsiones y hemorragia cerebral (17).
- No hay que olvidar que algunos pacientes rechazan la transfusión debido a sus creencias, bien religiosas o bien de otra índole, situación que hay que tener en cuenta previamente a la cirugía y también de cara a la recuperación postoperatoria ante la posibilidad de que exista un sangrado abundante durante la cirugía (18-20).

Aunque la transfusión de sangre es una de las opciones más utilizadas, no es la única técnica disponible para recuperar los niveles adecuados de hemoglobina y hematocrito: existen otros métodos que se pueden utilizar **antes de la cirugía** (para mejorar las condiciones preoperatorias del paciente y disminuir el riesgo de anemia), **durante la misma** (para evitar las pérdidas de sangre intraoperatorias) **o en el postoperatorio** (al igual que las transfusiones, para recuperar unos niveles adecuados de hemoglobina y hematocrito cuando estos ya han disminuido). A continuación se exponen algunas de estas técnicas.

## 1.3. MEDIDAS DE AHORRO DE SANGRE

Uno de los puntos más importantes en la preparación preoperatoria de un paciente es que este llegue a la cirugía en las mejores condiciones posibles. Esto incluye suspender la medicación que pueda incrementar el riesgo de sangrado, como son los derivados cumarínicos y los antiagregantes plaquetarios, sustituyéndolos en la mayoría de las ocasiones por una heparina de bajo peso molecular (HBPM), con mucho menor riesgo de sangrado quirúrgico.

Del mismo modo, resulta fundamental el papel del cirujano durante la intervención quirúrgica: deberá usarse manguito de isquemia cuando sea posible, el acceso quirúrgico debe ser limitado, la disección cuidadosa y se debe prestar una especial atención a la hemostasia intraoperatoria. A continuación se exponen algunas alternativas disponibles para tratar o evitar el sangrado intraoperatorio extraídas de una Guía Clínica Australiana sobre el manejo del sangrado en el paciente quirúrgico (21).

### 1.3.1. DONACIÓN AUTÓLOGA PREOPERATORIA

Consiste en la extracción de sangre del paciente meses antes de la cirugía. El objetivo es tener sangre del propio paciente para poder transfundirla en caso de anemia. Precisa suplementación de hierro y una dieta adecuada para la recuperación del paciente tras la extracción. Puede utilizarse eritropoyetina (EPO) para acelerar esta recuperación (22). La donación autóloga preoperatoria no se recomienda de rutina porque si bien es cierto que reduce las necesidades de transfusión alogénica, incrementa el riesgo global de transfusión (alogénica y autóloga).

### 1.3.2. PREVENCIÓN DE LA HIPOTERMIA

Controlar la temperatura del paciente durante la cirugía evitando la hipotermia disminuye las necesidades transfusionales en un 22% y las pérdidas de sangre en un 14%.

### 1.3.3. POSICIÓN DEL PACIENTE

Una posición adecuada del paciente durante la cirugía puede evitar un aumento de presión venosa indeseado en el sitio quirúrgico y mejorar por tanto el sangrado intraoperatorio.

#### **1.3.4. HIPOTENSIÓN INDUCIDA**

Durante la cirugía puede mantenerse al paciente con unas cifras de tensión arterial bajas y controladas, de modo que el sangrado disminuya de forma importante.

#### **1.3.5. HEMODILUCIÓN NORMOVOLÉMICA**

Consiste en la extracción de un volumen de sangre del paciente y la sustitución del mismo por soluciones coloidales naturales (albúmina humana) o sintéticas (dextranos, gelatinas o almidones). El volumen circulante seguirá siendo el mismo pero tendremos disponible sangre del paciente para una eventual transfusión. Esta práctica no puede llevarse a cabo en todos los pacientes.

#### **1.3.6. SALVAMENTO CELULAR INTRAOPERATORIO (SCI)**

En este término genérico se engloban todas las técnicas encaminadas a recuperar la sangre que el paciente pierde durante la cirugía y tras un proceso de filtración más o menos exhaustivo reinfundirla de nuevo. Si la sangre recogida en el campo operatorio no pasa por un proceso de filtrado puede contener moléculas potencialmente reactivas como determinadas citoquinas y anafilotoxinas.

#### **1.3.7. SALVAMENTO CELULAR POSTOPERATORIO**

La filosofía es la misma que en el SCI pero a diferencia de este, la sangre se obtiene de los drenajes durante el postoperatorio. La sangre se recoge en un depósito (recuperador de sangre) que la filtra antes de poderla transfundir al paciente. Su uso es limitado y puede usarse para la autotransfusión únicamente la sangre que se recoge dentro de las primeras 6 horas (para evitar contaminación bacteriana) (23). Este sistema se utiliza frecuentemente en la cirugía cardíaca. Dentro de la Cirugía Ortopédica, su uso más extendido es en la artroplastia total de rodilla (ATR). Un gran número de artículos publicados defienden el uso del recuperador de sangre como una alternativa eficaz y segura disminuyendo las necesidades transfusionales postoperatorias en los pacientes sometidos a cirugía protésica de rodilla (24-30). Su efectividad en la ATC está más discutida, por lo que su uso es menos habitual (31-36).



### 1.3.8. ISQUEMIA PREVENTIVA (TORNIQUETE)

El torniquete o manguito de isquemia permite al cirujano operar sobre un lecho quirúrgico libre de sangre y por tanto de manera mucho más cómoda. Este dispositivo permite disminuir la afluencia de sangre al campo operatorio y por tanto el sangrado durante la cirugía. La isquemia preventiva se puede utilizar en algunas de las cirugías que se realizan sobre las extremidades. Su uso representa además una ventaja sobreañadida si es necesario utilizar cemento (como por ejemplo en una ATR), ya que permite realizar la cementación sobre un campo quirúrgico seco (sin sangre ni grasa), aumentando por tanto su eficacia. La utilización del manguito de isquemia en la ATR no está exenta de riesgos. Entre ellos se han descrito parálisis de nervios periféricos (37), lesión vascular (38), rabdomiolisis (39), necrosis de la grasa subcutánea del muslo (40), retraso en la recuperación de la fuerza muscular (41), complicaciones de la herida (42-44) y tromboembolismo venoso (42, 44, 45); algunos autores defienden su uso aunque limitado en el tiempo quirúrgico (46, 47). Con respecto al uso del manguito de isquemia, **resulta importante reseñar que incluso aplicado durante poco tiempo, produce un incremento local de la fibrinólisis varias veces por encima de sus niveles basales normales (48-50)**, situación que puede hacer especialmente interesante el uso de los fármacos antifibrinolíticos. Este aumento de la fibrinólisis se debe a una liberación de activador tisular del plasminógeno desde el endotelio vascular, producida por la anoxia y la distensión venosa (49, 50). Esta situación podría deberse a un mecanismo de protección frente al desarrollo de una trombosis cuando se hincha el manguito de isquemia (50).

### 1.3.9. DESMOPRESINA

La desmopresina es un fármaco antidiurético sintético (análogo de la hormona ADH, antipirética o vasopresina) que se usa en la diabetes insípida (21). Este fármaco además actúa a nivel de la coagulación **umentando los niveles de factor VIII**, por lo que se usa en la Enfermedad de Von Willebrand, en la hemofilia A leve y moderada, en las extracciones de piezas dentarias, en la cirugía menor y para minimizar el sangrado en casos de alteración plaquetaria.

### 1.3.10. ANTIFIBRINOLÍTICOS

Los antifibrinolíticos son fármacos que evitan la disolución del coágulo sanguíneo una vez que este se ha formado. Su efecto neto, por tanto, es procoagulante. Los antifibrinolíticos más utilizados son **la aprotinina (Trasylo<sup>®</sup>)**, **el ácido  $\epsilon$ -aminocaproico (Caproamin<sup>®</sup>)** y **el ácido tranexámico (Amchafibrin<sup>®</sup>)**. Estos fármacos han demostrado que disminuyen el sangrado, las necesidades transfusionales y los costes derivados en la cirugía cardíaca y en otros tipos de cirugía mayor. Estudios prospectivos y aleatorizados han demostrado que estos fármacos pueden ser eficaces disminuyendo el sangrado perioperatorio y las necesidades transfusionales en la cirugía de reemplazo articular, las cirugía de escoliosis infantil y en la cirugía reconstructiva de la columna del adulto (51).

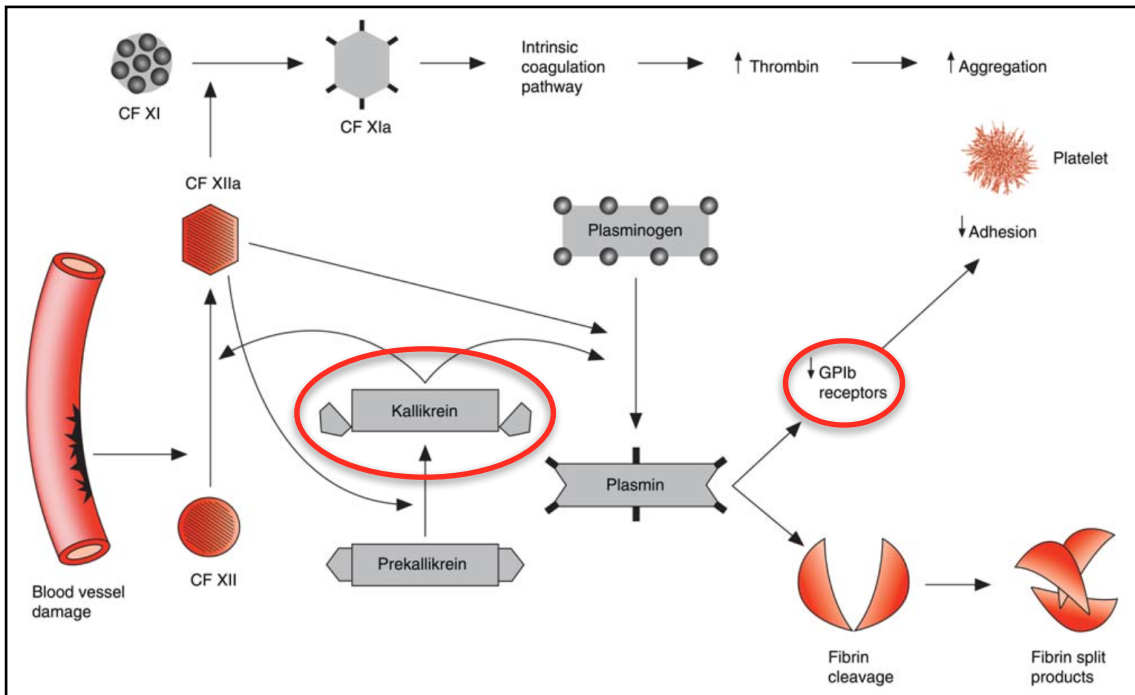
A modo de recordatorio, una vez que se forma el coágulo de fibrina, **este es degradado por una proteasa sérica, la plasmina**, que es la forma activada del plasminógeno. Este plasminógeno puede activarse mediante el activador tisular del plasminógeno (t-PA) o bien con la urokinasa activadora (u-PA). En condiciones normales, el endotelio vascular es la principal fuente de t-PA y por tanto de la fibrinólisis, aunque la trombina también puede provocar la secreción de t-PA desde el endotelio vascular. Otra fuente de t-PA parece ser la bradikinina: el factor XII activado produce kaliceína a partir de prekaliceína y la kaliceína actúa sobre el kininógeno de alto peso molecular produciendo bradikinina.

En condiciones normales existen niveles muy bajos de actividad kaliceínica en el endotelio vascular y las kininas (incluida la bradikinina) son degradadas por kinasas plasmáticas. En condiciones normales, únicamente el 1% de la fibrina es degradada por los sistemas fibrinolíticos (52).

**La aprotinina** es un fármaco derivado del pulmón bovino que se aisló por primera vez en el año 1936 (53) y se comenzó a usar en humanos en el año 1960 (54). Aunque se desconoce su mecanismo de acción exacto, se plantean dos teorías (51):

1ª. La aprotinina podría mantener activos los receptores plaquetarios GPIb, permitiendo y mejorando la adhesión plaquetaria en el período postoperatorio.

2ª. La aprotinina podría ejercer una acción antikalikreína que impediría la disolución del coágulo (fig. 2).



**Fig. 2. DIAGRAMA DE LA FASE DE CONTACTO DE LA COAGULACIÓN (51).** Se representan con un círculo rojo los puntos sobre los que actuaría la aprotinina.

La vida media inicial del fármaco es de 0.7 horas y su vida media terminal es de unas 7 horas. Su excreción se realiza principalmente a través del riñón en forma de aminoácidos o péptidos pequeños.

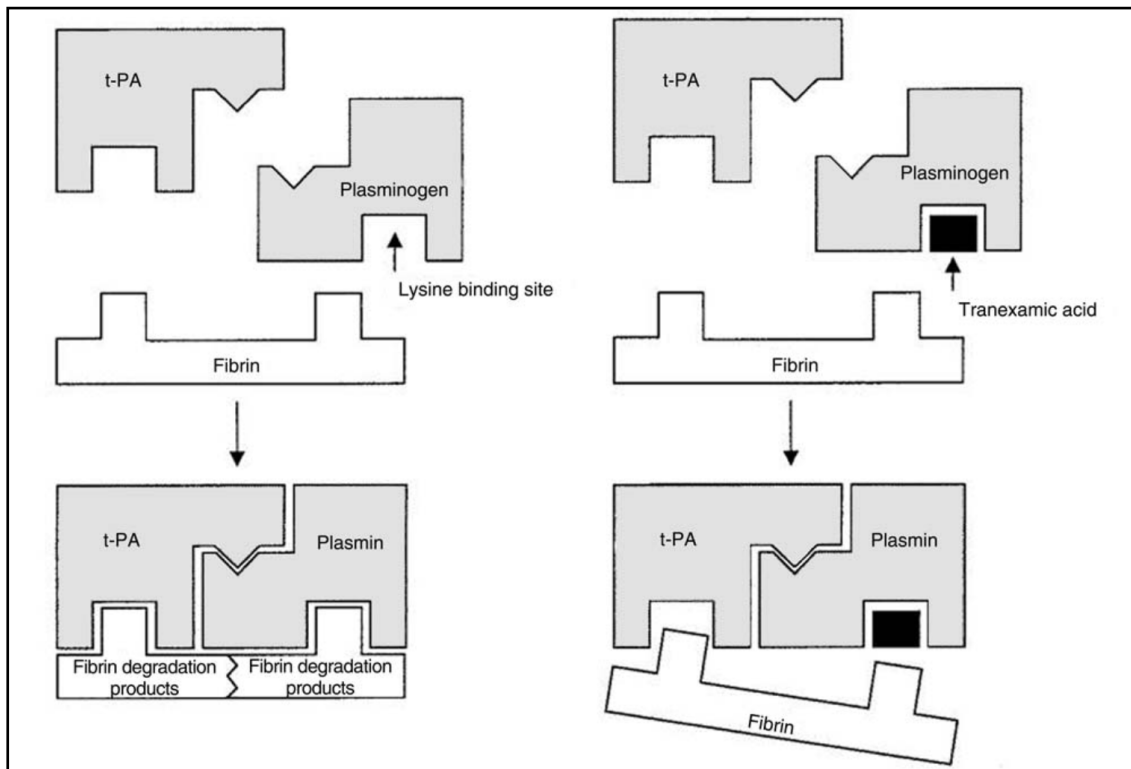
En el año 1993 la FDA anunció la aprobación del fármaco para su uso únicamente en cirugía coronaria en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, en el año 1998 se amplió esta autorización a todos los pacientes sometidos a cirugía coronaria por lo que pronto se convirtió en un referente para controlar el sangrado en este tipo de cirugía y su uso se disparó.

Desde su lanzamiento, la aprotinina ha estado rodeada de controversia: su eficacia disminuyendo el sangrado operatorio en distintos tipos de cirugía parecía clara (55-60) pero algunos autores advertían de sus importantes efectos protrombóticos, sobre la función renal e incluso de algunos casos de reacciones anafilácticas (61-66). Debido a la publicación de estos artículos en los que aparecían importantes efectos adversos del fármaco y ante los resultados encontrados en un ensayo clínico aleatorizado del año 2008 en el que se comparaba la efectividad de la aprotinina frente al ácido tranexámico y el ácido  $\epsilon$ -aminocaproico en pacientes sometidos a cirugía cardíaca de alto riesgo y en el que se encontró una tasa de mortalidad muy alta en el grupo de la aprotinina, **la propia compañía farmacéutica Bayer decidió retirar el fármaco del mercado** y el ensayo fue suspendido (67). A día de hoy, el uso de la aprotinina está permitido en algunos países como Canadá para casos seleccionados de cirugía coronaria pero siempre tras valorar de forma exhaustiva el perfil riesgo/beneficio (68).

Por otro lado, también dentro de los antifibrinolíticos, existe un grupo denominado **análogos de la lisina, al que pertenecen el ácido tranexámico (TXA) y el ácido  $\epsilon$ -aminocaproico (EACA)**, fármacos ampliamente utilizados hoy día en muchos tipos de cirugía. La estructura molecular de ambos fármacos es muy similar a la del aminoácido lisina y su función se lleva a cabo mediante una interacción reversible de estas moléculas con el plasminógeno y la proteasa activa plasmina.

El ácido tranexámico (TXA) y el  $\epsilon$ -aminocaproico (EACA) se unen al sitio de unión de la lisina en la molécula de plasminógeno y lo bloquean de forma reversible. De este modo impiden que la molécula de plasminógeno pueda unirse a la fibrina y activarse a plasmina, enzima responsable de la disolución del coágulo (fig. 3). Por tanto, el resultado neto de este bloqueo es un coágulo más duradero, produciendo además una disminución del sangrado.

Ambos fármacos tienen una vida media muy corta (1-3 horas) y se excretan por orina. **La diferencia fundamental entre ambos es que el TXA se estima que es entre 6 y 10 veces más potente que el EACA** uniéndose al sitio específico de la lisina, por lo que su eficacia es *a priori* mayor.



**Fig. 3. ESQUEMA DE LA ACTIVACIÓN DEL PLASMINÓGENO A PLASMINA PARA LA DISOLUCIÓN DEL COÁGULO (51).** En la columna de la izquierda se representa la cascada normal de activación. En la derecha se observa el bloqueo que realiza el TXA en el sitio de unión de la lisina, evitando la activación del plasminógeno y por tanto la disolución del coágulo.

Tanto el TXA como el EACA son fármacos que han demostrado una disminución de las necesidades transfusionales en comparación con el placebo: un estudio de Henry *et al.* realizado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca pone de manifiesto una disminución media en el sangrado de 300 ml y una reducción del riesgo de recibir transfusión del 32% usando el TXA y de 200 ml y 30% respectivamente usando el EACA (69).

En un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego que comparaba el EACA con TXA y con placebo en pacientes sometidos a fusión espinal posterior por escoliosis idiopática del adolescente (70) publicado en el año 2014 se demostró que tanto el TXA como el EACA reducían el sangrado intraoperatorio respecto al suero fisiológico, aunque no la tasa de transfusión. El TXA se mostró más efectivo que el EACA reduciendo el volumen de sangre recogido en el drenaje, así como el sangrado

total. En una publicación reciente de la revista Spine (71) sobre el uso de antifibrinolíticos en la cirugía correctiva de columna del adulto, el grupo tratado con EACA precisó transfusiones en un 11% de los pacientes mientras que el grupo TXA fue transfundido un 53% ( $p= 0,013$ ). Los autores concluyen que aunque se observe esta diferencia estadística entre los dos fármacos, lo más probable es que no exista una diferencia clínica importante.

## 1.4. EL ÁCIDO TRANEXÁMICO

El ácido tranexámico es un fármaco antifibrinolítico, perteneciente al grupo de los análogos de la lisina. Su nombre comercial en España es Amchafibrin® y en Estados Unidos se le conoce como Cyklokapron®. Su mecanismo de acción consiste en un bloqueo selectivo del sitio específico de unión para la lisina en la molécula de plasminógeno. Este bloqueo impide la activación del plasminógeno a plasmina aumentando por tanto la duración del coágulo de sangre (fig. 3). La concentración plasmática máxima se produce aproximadamente a las 3 horas de la administración y la vida media aparente de eliminación es de aproximadamente 3 horas. A concentraciones terapéuticas (5-10 mg/l), el ácido tranexámico apenas se une a proteínas plasmáticas, aproximadamente un 3%. Esto se explica por su fijación al plasminógeno, que se encuentra saturado a concentraciones muy bajas. Aproximadamente el 90% del fármaco se excreta de forma inalterada por vía urinaria a las 24 horas de su administración.

El ácido tranexámico pasa a la placenta y su concentración en la sangre del cordón puede alcanzar la de la sangre materna. La concentración de ácido tranexámico en la leche materna una hora después de la última dosis de un tratamiento de dos días es aproximadamente de 1/100 de la concentración plasmática máxima. El ácido tranexámico atraviesa la barrera hematoencefálica y también pasa al fluido seminal inhibiendo su actividad fibrinolítica pero sin afectar a la migración de los espermatozoides. Además, atraviesa la barrera hematoacuosa ocular y difunde rápidamente al líquido y a la membrana sinovial.

#### 1.4.1. INDICACIONES Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DEL TXA

En España existen 2 formas de presentación del fármaco: comprimidos de 500 mg para uso oral y ampollas de 500 mg para uso intravenoso. Cada forma de presentación tiene unas indicaciones definidas en los siguientes puntos:

*TXA por vía oral:*

- Intervenciones quirúrgicas sobre la próstata y/o vejiga urinaria.
- Menorragias.
- Paciente con hemofilia sometido a cirugía dental.
- Tratamiento del edema angioedema hereditario.

*TXA intravenoso:*

- Hemorragias producidas por fibrinólisis general o local, tales como menorragia y metrorragia, hemorragia gastrointestinal, trastornos hemorrágicos urinarios, tras una cirugía de próstata o procedimientos quirúrgicos del tracto urinario.
- Cirugía de oídos, nariz y garganta (amigdalectomía, adenoidectomía, extracciones dentales).
- Cirugía ginecológica o trastornos de origen obstétrico.
- Cirugía torácica y abdominal y otras intervenciones de importancia como la cirugía cardiovascular.
- Manejo de las hemorragias asociadas a la administración de un fármaco fibrinolítico.

Como puede observarse, **la especialidad de Cirugía Ortopédica y Traumatología no tienen indicaciones específicas para el ácido tranexámico**, aunque su uso ha sido extenso, como podrá comprobarse posteriormente en otros apartados de este trabajo. Del mismo modo, el otro foco de interés en esta Tesis Doctoral es **el uso tópico del fármaco y tampoco está contemplado en la ficha técnica** aunque también cuenta con un extenso respaldo en la literatura, como se expondrá a continuación.

#### 1.4.2. DOSIFICACIÓN DEL TXA

La dosis y protocolo de administración más efectivos del fármaco es un tema muy discutido en la literatura; aunque la ficha técnica establece como habitual una dosis de 1 gramo de TXA (15 mg/Kg de peso) cada 6-8 horas tanto para la vía intravenosa

como para la vía oral, lo cierto es que pueden encontrarse muy diversos protocolos de administración según los autores y el procedimiento quirúrgico:

- Esfandiari *et al.* en su trabajo con TXA a bajas dosis en pacientes sometidos a *bypass* coronario utiliza una dosis de 10 mg/Kg en la solución cebadora del circuito del *bypass cardiopulmonar* y un bolo de 1 mg/Kg al desconectar al paciente del circuito (72).
- Para Horrow (73), lo ideal es una dosis de carga de 10 mg/Kg seguida de una infusión de 1 mg/Kg.
- Kim, para la cirugía espinal, administra un bolo de 15 mg/Kg una vez de forma intraoperatoria y otra vez en el postoperatorio (74).
- En cirugía de laminoplastia cervical, Tsutsumimoto propone una dosis única de 15 mg/Kg aproximadamente 15 minutos antes de la incisión quirúrgica (75).
- Xu, en la cirugía correctiva de escoliosis idiopática del adolescente utiliza un bolo de 20 mg/Kg seguido de una infusión de 10 mg/Kg/h (76).

Aunque se han hecho intentos por conseguir definir el mejor protocolo de administración (77-79), no se ha llegado a un acuerdo claro hasta el día de hoy salvo en el hecho de que el TXA parece seguro incluso a dosis altas (80).

Dahuja (81) en una publicación del año 2014 comenta que “estudios previos han establecido que la concentración plasmática terapéutica del ácido tranexámico es de 10 ng/ml y es necesaria una reducción del 80% de la actividad del activador del plasminógeno para suprimir la fibrinólisis en los tejidos. Una dosis de ácido tranexámico de 10 mg/Kg mantiene dicha concentración únicamente durante 3 horas”.

Otro punto a tener en cuenta es que debido a que su eliminación es preferentemente urinaria, la dosis de ácido tranexámico debe ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal debido al riesgo que existe de acumulación del fármaco.



### 1.4.3. COMPLICACIONES DEL TXA

El uso de ácido tranexámico se ha relacionado con algunos efectos adversos menores como la aparición de náuseas, vómitos y reacciones de tipo ortostático (82).

Un estudio del año 2013 que compara el TXA frente al EACA en pacientes sometidos a cirugía de la aorta torácica encuentra **una mayor tasa de fallo renal con el EACA** y una mayor incidencia de **ataques epilépticos con el TXA** (83). Un estudio de Martin *et al.* sobre cirugía cardíaca corrobora este hallazgo: la frecuencia de ataques epilépticos en el grupo del TXA fue de 7,6% mientras que en el grupo EACA fue del 3,3%. En lo que se refiere a la disfunción renal los porcentajes fueron 20% para el grupo TXA y 30% para el grupo EACA (84). Un estudio retrospectivo publicado en 2013 sobre 4883 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, concluyó que incluso con dosis moderadas de TXA, la tasa de convulsiones era el doble que en los pacientes en los que no se había usado el fármaco (85). Una de las hipótesis para explicar estas convulsiones es la unión competitiva del TXA a los receptores GABA tipo A, dada la similitud estructural entre el TXA y algunos neurotransmisores inhibidores (86). Otra teoría apunta a que estos ataques podrían producirse por una isquemia cerebral provocada por un vasoespasmo o una trombosis (87). En todo caso, no se trata de una complicación ni mucho menos constante en las publicaciones sobre el fármaco.

Sin duda alguna, la complicación más preocupante (y quizá más estudiada en la literatura) asociada al uso del ácido tranexámico es el estado teórico de trombofilia en que se encuentra el paciente cuando es tratado con el fármaco. Debido a su actividad procoagulante, el fármaco puede predisponer a sufrir eventos de tipo trombótico, como son la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). Debido a esta potencial complicación, los pacientes con alteraciones de la coagulación o que hayan sufrido eventos de tipo tromboembólico previos son excluidos en muchas ocasiones de los estudios sobre el TXA y otros fármacos antifibrinolíticos (88-90). En el ensayo clínico CRASH-2, realizado en paciente con trauma grave y con posibilidad de tener un sangrado importante, los pacientes con riesgo trombótico elevado no fueron excluidos y se demostró que **el TXA reducía significativamente el riesgo de eventos trombóticos fatales y no fatales** (razón de riesgos= 0,69; IC95%= 0,53 - 0,89; p= 0,005) **así como la incidencia de trombosis arterial** (razón de riesgos: 0,58; IC95%= 0,40 - 0,83; p= 0,003) (91, 92). No se ha

encontrado una mayor incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con tratamiento tromboproláctico previo con Aspirina® sola o bien con warfarina a dosis ajustadas cuando se usa el TXA en cirugía de rodilla y cadera (93), ni siquiera cuando se retira la quimioprofilaxis y se permanece únicamente con profilaxis mecánica (94).

**El ácido tranexámico no altera el perfil de coagulación:** un metaanálisis del 2012 no encontró diferencias en los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial activada, trombosis venosa profunda ni tromboembolismo pulmonar comparando el TXA frente a placebo en artroplastias totales de rodilla (95). En el año 2014 se publicó otro estudio (96) sobre pacientes sometidos a cirugía cardiaca que tampoco encontró diferencias en los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial en el grupo tratado con TXA frente al grupo control. Cheriyan (97) en el año 2015 publicó un metaanálisis sobre 11 ensayos aleatorizados en distintos tipos de cirugía vertebral en los que se usó TXA y no encontró un aumento en la incidencia de tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda ni de infarto de miocardio asociado al uso del fármaco.

Por tanto, a pesar de que los pacientes tratados con ácido tranexámico teóricamente podrían tener un riesgo aumentado de sufrir eventos tromboembólicos, la realidad es que resulta muy difícil encontrar algún trabajo que apoye esta idea; la mayoría de los trabajos sobre el ácido tranexámico concluyen que **“no se encuentran diferencias significativas en la incidencia de TVP y TEP en los grupos a estudio”**.

Uno de los primeros campos en los que el uso del ácido tranexámico demostró su efectividad fue **en la cirugía cardiaca**. Su uso a lo largo del tiempo no se ha limitado únicamente a las indicaciones reflejadas en la ficha técnica, sino que se ha utilizado en otras especialidades quirúrgicas, como la traumatología y ortopedia, también con buenos resultados. Dentro de ésta, los procedimientos sobre los que más literatura puede encontrarse son probablemente la cirugía de columna y los reemplazos articulares de cadera y rodilla (ATC y ATR). A continuación se expone una muestra de lo publicado en estos tipos de cirugía (cardiaca, columna y reemplazo articular de cadera y rodilla), con la finalidad de demostrar la amplia experiencia que existe sobre el uso del TXA y su comprobada efectividad incluso en indicaciones fuera de las estrictamente recogidas en la ficha técnica.

## 1.5. EL TXA Y LA CIRUGÍA CARDIACA

La cirugía cardiaca representa una situación de especial preocupación en los bancos de sangre hospitalarios: además del propio sangrado quirúrgico se produce un estado de hiperfibrinólisis que aumenta aún más el riesgo de sangrado. Para poder hacerse una idea de la magnitud del problema, la cirugía cardiotorácica consume aproximadamente el 10% de las reservas de sangre del *National Blood Service* del Reino Unido; el 90% de estos productos son consumidos por sólo el 10% de los pacientes operados (98).

Es por ello que las medidas de ahorro de sangre pre, intra y postoperatorias deben tenerse muy presentes durante todo el proceso. Los antifibrinolíticos se han usado en todo tipo de procesos de cirugía cardiaca, sobre todo cuando esta se realiza en condiciones de *bypass cardiopulmonar* (52). Se estima que aproximadamente entre el 50 y el 60% de los pacientes sometidos a procedimientos de cirugía cardiaca necesitará ser transfundido (99, 100).

La fibrina se encuentra normalmente en la zona de la herida quirúrgica; la porción soluble circulante en sangre periférica es aproximadamente el 1% y además la mayor parte de esta no tiene acción hemostática (101). Al comienzo de un procedimiento quirúrgico con *bypass cardiopulmonar* la formación de trombina y fibrina disminuyen a causa de la heparinización, pero posteriormente **umenta la formación tanto de fibrina soluble circulante como de trombina** (independientemente de la herida quirúrgica) **en una proporción de entre 5 y 10 veces la normal** y estos niveles se mantienen altos durante toda la cirugía (102). Durante el *bypass cardiopulmonar* se produce un **feedback positivo por parte de la kalicreína, aumentando el factor XII y la producción de bradikinina. El activador tisular de plasminógeno (t-PA) aumenta de forma progresiva durante la cirugía** y sus niveles permanecen altos hasta dos horas tras ella. **Los niveles de bradikinina se incrementan 10 veces** durante el *bypass cardiopulmonar* mientras que **la producción de plasmina se incrementa de 10 a 100 veces** al comienzo del *bypass cardiopulmonar*. Así mismo, durante este tipo de cirugía hay **un aumento de 10 a 20 veces en los niveles de degradación de la fibrina**. En condiciones normales únicamente el 1% de la fibrina se degrada por los sistemas fibrinolíticos mientras que en una situación de *bypass cardiopulmonar* las tasas de formación y degradación de

fibrina se igualan, consumiendo fibrinógeno y generando por tanto una tendencia al sangrado (coagulopatía de consumo) (52). Como se puede observar, todos los cambios que se producen durante la cirugía cardiaca en condiciones de *bypass cardiopulmonar* conducen a un estado de hiperfibrinólisis, **situación especialmente interesante para plantearse utilizar fármacos antifibrinolíticos como el ácido tranexámico.**

El antifibrinolítico que primero se usó en la cirugía cardiaca fue la aprotinina. Muchos de los estudios comparan el TXA frente a ella. Por ejemplo, un estudio realizado en España y publicado en 2011 sobre pacientes sometidos a cirugía cardiaca (revascularización coronaria, sustitución valvular primaria o cirugías mixtas) a los que se administró aprotinina (n= 99) o TXA (n= 144) por vía intravenosa, concluyó que el TXA fue igual de efectivo que la aprotinina en la reducción de las necesidades transfusionales (103). Un metaanálisis sobre 106 estudios aleatorizados controlados y 11 estudios observacionales publicado en el año 2012 mostró que la aprotinina presenta un mayor riesgo de muerte que el TXA, así como un mayor riesgo de fallo o disfunción renal con respecto al control. **Concluye este estudio que el TXA es una alternativa eficaz y probablemente más segura que la aprotinina** (104).

Una situación especialmente compleja la constituyen los niños con enfermedades cardiacas congénitas que deben someterse a cirugía. En ellos también se ha usado el TXA con buen resultado (73, 105-114). Giordano (115) publicó un estudio sobre 231 niños (123 cianóticos y 108 acianóticos) sometidos a cirugía cardiaca con *bypass cardiopulmonar* en el que comparaba el TXA (n= 104) frente a un grupo control (n= 127) y **no encontró diferencias entre los dos grupos en términos de mortalidad y tiempo operatorio pero sí un mayor sangrado a las 48 horas en el grupo control** (p= 0,0012). Además se encontró **una diferencia significativa en el volumen de sangre transfundido de forma intraoperatoria** (140 ± 55 ml en el grupo TXA vs 170 ± 78 ml en el grupo control [p= 0,0011]). **El número y cantidad de concentrado de hematíes transfundidos en las primeras 48 horas postoperatorias también fue mayor en el grupo control** (45 vs 77 pacientes [p= 0,012], 100 ± 40 ml vs 120 ± 55 ml [p= 0,0022]). **Concluye el autor que el TXA puede ser usado de forma segura en el campo de la cirugía cardiaca congénita.**

## 1.6. EL TXA Y LA CIRUGÍA DE COLUMNA

La cirugía de columna ha sido relacionada con un sangrado y unas necesidades transfusionales postquirúrgicas importantes, sobre todo cuando hablamos de fusión a varios niveles (116), corrección de deformidades (117) y de fusión anteroposterior (118). Un metaanálisis de Gill (119) en 2008 **concluyó que los agentes antifibrinolíticos (TXA, EACA y aprotinina) eran eficaces disminuyendo el sangrado y las necesidades transfusionales de los pacientes sometidos a cirugía espinal.** En este metaanálisis no se encuentra una mayor morbilidad debida a los efectos adversos ni una mayor frecuencia de eventos tromboembólicos con estos agentes (salvo con la aprotinina) que en la población control. Yang (120) publicó una revisión sistemática y metaanálisis sobre una muestra total de 581 pacientes sometidos a cirugía espinal y encontró que **los que habían sido tratados con ácido tranexámico intravenoso perioperatorio sangraban menos que el grupo control.** Además, en estos pacientes se redujo el volumen necesario de transfusión **unos 134.55 ml de media** y el porcentaje de pacientes transfundidos fue **un 35% menor.** El efecto beneficioso del TXA fue independiente de la dosis. Cheriyan (97) en el año 2015 publicó otro metaanálisis sobre 11 ensayos aleatorizados en distintos tipos de cirugía vertebral en los que se usó TXA y el resultado mostró **una reducción en las pérdidas de sangre intraoperatorias, postoperatorias y globales con respecto a los controles,** así como **una disminución en la proporción de pacientes que precisaron transfusión de sangre.** Además no se observó un aumento de la incidencia de tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda ni de infarto de miocardio con el uso de TXA. Dentro de la cirugía de columna existen unos procesos con riesgo de sangrado especialmente elevado, lo que los hace interesantes para el uso de agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico. A continuación se exponen algunos de ellos:

### 1.6.1. ESCOLIOSIS INFANTIL

La escoliosis infantil es una deformidad de la columna que puede deberse a procesos neurológicos, congénitos e idiopáticos. Muchos de estos pacientes van a precisar una corrección quirúrgica. La amplia exposición y la extensa instrumentación que en ocasiones son necesarias para este procedimiento pueden precisar de unos tiempos quirúrgicos prolongados, una importante agresión quirúrgica y por tanto de unas pérdidas de sangre que pueden ir de los 800 ml hasta por encima de los 2700 ml (118,

121-125). Muchos autores como Grant *et al* (126) y Newton *et al* (127) obtienen buenos resultados utilizando TXA en pacientes con escoliosis infantil sometidos a cirugía correctiva.

Una situación que merece una mención especial por su complejidad es la escoliosis neuromuscular dentro del contexto de la parálisis cerebral infantil (PCI). En estos casos, las escoliosis suelen ser muy severas y deformantes; además, el sangrado de estos pacientes durante la cirugía se puede ver incrementado por varios factores como son la medicación antiepiléptica, el estado nutricional pobre, la necesidad de niveles amplios de fusión y el déficit de factores de la coagulación (128-131). Kasimian (55) obtiene buenos resultados en estos pacientes utilizando aprotinina. Dhawale (132) encuentra más eficaz el TXA que el EACA reduciendo el sangrado en esta población.

Otro tipo de escoliosis neuromuscular es la que se asocia a la Enfermedad de Duchenne. Esta enfermedad es la distrofia muscular más frecuentemente diagnosticada durante la infancia y que además limita de forma significativa los años de vida de los pacientes afectados. Se diagnostican aproximadamente 20.000 casos nuevos/año. La enfermedad se produce por la alteración de un gen situado en el cromosoma X, por lo que se manifiesta primero en los varones (133). Un artículo de Shapiro (134) sobre cirugía de escoliosis en la Enfermedad de Duchenne compara el resultado de 20 pacientes a los que se administró TXA frente a 36 pacientes control históricos a los que no se había administrado ningún fármaco antifibrinolítico y encontró que **el TXA reducía de forma significativa tanto el sangrado intraoperatorio como las necesidades transfusionales.**

### **1.6.2. ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA DEL ADOLESCENTE (EIA)**

La pérdida de sangre en la escoliosis idiopática del adolescente tratada mediante fusión espinal posterior se estima entre 600 y 1500 ml (135-138), lo que la convierte en una firme candidata al tratamiento con antifibrinolíticos. Un estudio del año 2012 (139) sobre 106 pacientes de entre 11 y 20 años de edad, sometidos a cirugía correctiva mediante fusión espinal posterior encontró muy efectivo el TXA en comparación con un grupo control histórico. Otro estudio, esta vez prospectivo, aleatorizado y doble ciego, que comparaba el EACA con TXA y con placebo en pacientes con EIA sometidos a

cirugía correctiva (70) publicado en el año 2014 concluye que **“el TXA se mostró más efectivo que el EACA reduciendo el sangrado recogido en el drenaje y el sangrado total”**.

### **1.6.3. CIFOESCOLIOSIS DEL ADULTO**

La cirugía correctiva de la columna del adulto se ha relacionado también con importantes pérdidas de sangre, debidas fundamentalmente a la extensa red vascular que existe en la columna, los amplios abordajes necesarios, las osteotomías de decorticación que en ocasiones se practican y la duración normalmente prolongada de la cirugía. Este sangrado quirúrgico puede provocar un aumento de la fibrinólisis, generando esta a su vez más sangrado, corriendo el riesgo de convertirse dicha situación en un círculo vicioso y desembocar en un aumento de la mortalidad y la morbilidad (140). El primer antifibrinolítico que se utilizó en este tipo de cirugía fue la aprotinina. Una revisión retrospectiva publicada en el año 2012 ya comparaba la aprotinina frente a TXA y a placebo en pacientes con escoliosis del adulto sometidos a cirugía de corrección (59) **y encontró una efectividad muy alta de ambos fármacos antifibrinolíticos frente al placebo**. Uno de los artículos más recientemente publicados sobre este tema se puede encontrar en la revista Spine (71); dicho artículo es un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado que compara el TXA frente al EACA y al placebo. Los autores concluyen que los 2 fármacos antifibrinolíticos son eficaces para disminuir el sangrado en este grupo de pacientes y que, **si bien el EACA ha demostrado en su trabajo una mayor efectividad estadísticamente significativa respecto al TXA, probablemente estas diferencias encontradas entre ambos fármacos no tengan ninguna significación clínica**.

### **1.6.4. OTRAS CIRUGÍAS DE COLUMNA**

La cirugía de substracción pedicular se ha asociado a importantes pérdidas de sangre, fundamentalmente debido a la disección que se realiza dentro del propio cuerpo vertebral, en íntima relación con canales venosos y gruesas venas epidurales (141). En el año 2010 se publicó un estudio comparativo (142) entre el ácido tranexámico, la aprotinina y un grupo control en pacientes sometidos a osteotomías de substracción pedicular. Los autores encuentran más eficaz la aprotinina que el TXA y recomiendan la realización de estudios multicéntricos comparativos entre la aprotinina y otros fármacos antifibrinolíticos en esta indicación quirúrgica concreta.

La laminoplastia cervical es un proceso quirúrgico que se utiliza para tratar los casos de mielopatía progresiva por compresión medular multinivel en la espondilosis y en la osificación del ligamento vertebral común posterior. El TXA ha sido exitoso también en este tipo de intervención (75).

La inestabilidad degenerativa lumbar con estenosis es una enfermedad relativamente común en el paciente anciano y que muchas veces requiere un tratamiento quirúrgico. La cirugía consiste en una fijación con tornillos transpediculares, acompañada en ocasiones de laminectomía y/o fusión intersomática (PLIF) lo que puede precisar de amplios abordajes y traumas quirúrgicos importantes. Todo ello es susceptible de producir un sangrado intraoperatorio y postoperatorio abundante, situación potencialmente grave en este tipo de pacientes. Un reciente estudio aleatorizado y controlado del año 2013 evalúa la efectividad del ácido tranexámico disminuyendo el sangrado postoperatorio en estos pacientes sometidos a este tipo de cirugía (143) y los autores concluyen que **“una dosis única preoperatoria de TXA puede disminuir el sangrado postoperatorio de forma eficaz en los pacientes sometidos a cirugía de columna lumbar por vía posterior sin aumentar las complicaciones”**.

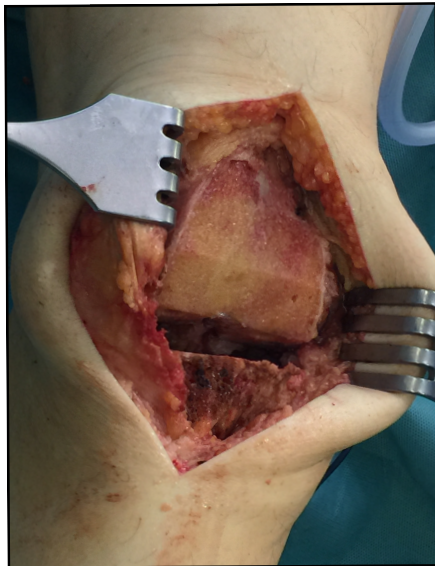
## 1.7. EL TXA EN LA CIRUGÍA DE REEMPLAZO ARTICULAR DE CADERA Y RODILLA

A pesar de que la Cirugía Ortopédica no se encuentra entre las indicaciones en ficha técnica del ácido tranexámico, lo cierto es que lleva mucho tiempo utilizándose en las cirugías de reemplazo articular tanto de rodilla como de cadera con buenos resultados. En los últimos años parece haberse renovado e incrementado el interés de los cirujanos sobre este fármaco a raíz de varias publicaciones que hablan de su elevada efectividad cuando se utiliza por vía tópica. Esta nueva forma de administración, también fuera de ficha técnica, se explicará y analizará en el punto siguiente de esta Tesis Doctoral.

La cirugía protésica de rodilla es un proceso quirúrgico mayor, al igual que sucede en la cadera. La principal indicación de la artroplastia de rodilla es la artrosis. Esta cirugía consiste en la sustitución de la articulación degenerada de la rodilla por una prótesis



que permita eliminar el dolor y recuperar la función y, por tanto, mejorar la calidad de vida del paciente. Para ello se aborda la articulación de la rodilla y tras hacer una serie de osteotomías necesarias en las superficies dañadas del fémur y la tibia con las plantillas de corte apropiadas (fig. 4.) y probar la estabilidad articular con los componentes de prueba, se coloca la prótesis definitiva. Una prótesis de rodilla consta habitualmente de 3 componentes: un escudo femoral metálico, una bandeja tibial también metálica y un inserto de polietileno situado entre ambos (fig. 5.). Normalmente el inserto de polietileno se une a la bandeja tibial y esta se cementa a la tibia. El escudo femoral puede ir cementado al fémur o bien, como ocurre con las prótesis de cadera, puede fijarse mediante *pressfit*.



**Fig. 4. (IZQ.) DETALLE DE LAS OSTEOTOMÍAS ANTES DE LA IMPLANTACIÓN DE UNA PTR.**  
**Fig. 5. (DCHA.) PRÓTESIS TOTAL DE RODILLA.**

El sangrado de una prótesis de rodilla puede variar entre 600 y 1550 ml según las series (144-150). Es importante destacar que el uso de cemento se ha asociado con una reducción significativa del sangrado quirúrgico (144), estando dicha reducción en relación directa con el número de componentes cementados (145, 146, 148). Respecto al sangrado que se produce durante la cirugía, existen 2 situaciones en la cirugía protésica de rodilla que la hacen diferente de la de cadera: **el uso del manguito de isquemia y el uso del recuperador de sangre**. El manguito de isquemia o torniquete,

como se ha explicado anteriormente, permite operar en condiciones de isquemia, lo que resulta mucho más cómodo para el cirujano y además permite que la cementación de los componentes se realice en un campo quirúrgico relativamente seco (libre de sangre y grasa) lo que incrementa su efectividad. Por contra, como ya se ha expuesto, parece que en esta situación de isquemia controlada se produce una hiperfibrinólisis local, lo que podría representar una indicación interesante para utilizar el TXA. El recuperador de sangre parece ser más efectivo en la ATR que en la ATC, probablemente debido en parte a que en estas últimas el mayor sangrado se produce durante la cirugía (151, 152) y el volumen recogido en los drenajes durante el postoperatorio suele ser pequeño o bien contener pocas células rojas (para que el uso del recuperador sea coste-efectivo, es necesario que el volumen de sangre recogido tenga cierta importancia). El TXA se ha utilizado con muy buenos resultados en la ATR. Por ejemplo, un estudio de cohortes retrospectivo sobre 99 pacientes (128 rodillas) publicado en el año 2011 demostró una concentración de hemoglobina en el postoperatorio significativamente mayor en el grupo tratado con ácido tranexámico intravenoso durante la cirugía en comparación con un grupo control histórico. Además el volumen de sangre recogido en los drenajes durante el postoperatorio también fue significativamente menor en el grupo TXA (153). Otro estudio de ese mismo año (154), esta vez prospectivo, aleatorizado y doble ciego, realizado sobre 100 pacientes sometidos a cirugía de ATR obtuvo unos resultados similares comparando el TXA frente al placebo. Un estudio de Shen publicado en el año 2015 muestra también unos resultados muy buenos utilizando 15 mg/Kg de TXA 15 minutos antes de soltar el manguito de isquemia (155).

Una medida complementaria de ahorro de sangre en la cirugía de reemplazo articular de rodilla muy discutida en la literatura es el clampado temporal del drenaje; Chareancholvanich (156) obtiene mejores resultados mediante el uso de ácido tranexámico combinado con el clampaje temporal de los drenajes que con cada una de estas medidas por separado. Otros autores ya habían expuesto con anterioridad los beneficios de cerrar el drenaje de forma temporal en las cirugías de rodilla como método para disminuir las pérdidas de sangre postoperatorias: Sakihara propuso la infusión de 50 ml de suero fisiológico con antibiótico a través del drenaje seguido del cierre del mismo durante una hora (157). Shen *et al* siguieron un protocolo consistente en clampar el drenaje durante 4 horas (158).

Tsumara propuso clampar el drenaje durante 30 minutos con una inyección intraarticular de suero fisiológico con adrenalina (159). Prasad estableció un protocolo consistente en la apertura del drenaje durante 10 minutos y el cierre durante 2 horas (160). Todos estos autores obtuvieron una disminución del sangrado y de las necesidades transfusionales con el clampado temporal del drenaje. Otros estudios, sin embargo, no encuentran ventajas significativas utilizando esta medida (161).

Otro punto de controversia en el uso del TXA en la ATR es el momento de administración del fármaco; aunque algunos autores utilizan el TXA antes de deshinchar el manguito de isquemia (162-165), Dahuja encuentra más lógico aplicar la dosis intravenosa antes de hincharlo (81), dado que el manguito de isquemia estimula el sistema fibrinolítico de forma local al hincharse, como ya se ha comentado antes. Este autor concluye que probablemente la dosis intravenosa más eficaz de ácido tranexámico en la profilaxis del sangrado de las prótesis de rodilla sea de **15 mg/Kg cada 8 horas durante 24 horas**. El uso de más dosis posteriores por vía oral no parece relacionarse con un menor sangrado.

Existen un par de artículos sobre el uso del TXA que merece la pena reseñar por las condiciones especiales (o por lo menos diferentes a otros artículos) que rodean a la cirugía empleada: el primero de ellos tiene como característica especial que se realiza sobre pacientes con prótesis de rodilla colocadas por vía mínimamente invasiva (166). En este estudio los autores encuentran que **el sangrado que se produce con la prótesis de rodilla colocada por vía mínimamente invasiva no es tan bajo como cabría esperar** y que el ácido tranexámico es efectivo reduciendo el sangrado y las necesidades transfusionales. El otro estudio tiene como condición especial que la intervención de artroplastia total de rodilla se realiza sin usar el manguito de isquemia (167) y se obtiene como resultado que en el grupo de tratamiento **no hubo ninguna transfusión** frente al 32% del grupo control ( $p < 0,01$ ); **los niveles de hemoglobina y hematocrito** fueron más altos en el grupo TXA ( $p < 0,01$ ) y **el volumen recogido en los drenajes** menor que en el grupo control ( $p < 0,001$ ).

Al igual que la ATR, la ATC es una cirugía que se ha visto beneficiada por el uso del TXA. Algunos autores han desarrollado un trabajo comparativo de la situación de sus pacientes antes y después de introducir el TXA de forma protocolizada en su

centro de trabajo. Uno de los trabajos más llamativos es el de Irsson (168), publicado en el año 2012; en él incluye un total de 451 pacientes intervenidos de prótesis de cadera (n= 261) o rodilla (n= 190) en dos períodos diferentes: 2007-2008, cuando no se usaba TXA de rutina en su Centro de trabajo y 2008-2009, cuando se introdujo un protocolo de ácido tranexámico para la cirugía ortopédica en su Hospital. De la población total a estudio, 210 pacientes recibieron TXA y 241 no lo recibieron. De los que recibieron TXA, 121 fueron intervenidos de prótesis de cadera (58%) y 89 de prótesis de rodilla (42%). Entre el grupo que no recibió el fármaco, 140 correspondieron a artroplastia de cadera (58%) y 101 a artroplastia de rodilla (42%). El protocolo de administración que utilizan los autores es **una dosis total de aproximadamente 6 g de TXA (15 mg/Kg)** repartidos en 6 momentos: antes de la incisión, durante el cierre de la herida y tras la cirugía cada 6 horas un total de 24 horas. **La pérdida de sangre estimada** resultó ser un 34% más baja en el grupo en el que se usó el ácido tranexámico. **En el día 8 del postoperatorio, los niveles de hemoglobina** fueron más altos también en el grupo TXA. **La caída en los niveles de hemoglobina** (antes y después de la cirugía) fue menor en el grupo TXA. Los autores utilizaban previamente a la realización de este estudio un sistema de ahorro intraoperatorio de sangre y observaron que **el número de transfusiones de sangre autóloga recirculante** fue un 38% más bajo en el grupo del TXA, así como **el volumen** necesario de esta sangre autóloga (68% menor). **El número de transfusiones alogénicas de sangre** fue también menor en el grupo del ácido tranexámico (4% vs 0%), principalmente a expensas de la población de ATR. Los resultados obtenidos fueron tan llamativos que los autores **retiraron el protocolo de recuperación intraoperatoria de sangre que usaban de rutina en las artroplastias de cadera y rodilla hasta el momento del estudio**, por considerarlo innecesario en muchos casos cuando se usa el ácido tranexámico.

Yamasaki publicó un estudio para analizar el efecto que el TXA tiene sobre el sangrado **en las prótesis de cadera no cementadas (169)**. Este autor piensa que el cemento utilizado en las prótesis de cadera cementadas puede provocar un efecto sellante sobre el canal medular y posiblemente sobre el lecho acetabular, lo que junto a la presurización ejercida en el momento de su aplicación podría bloquear el sangrado desde la circulación intramedular e intraósea, disminuyendo por tanto las pérdidas de sangre perioperatorias. El trabajo de Yamasaki consiste en un estudio

prospectivo y aleatorizado sobre 40 pacientes sometidos a artroplastia primaria de cadera por artrosis, durante 3 meses consecutivos. Todos los pacientes se intervinieron en posición de decúbito lateral y por vía postero-lateral. 20 pacientes recibieron 1000 mg de TXA 5 minutos antes de comenzar la cirugía, mientras que los otros 20 pacientes no recibieron medicación antifibrinolítica. Tanto **la pérdida de sangre postoperatoria como el sangrado total y el volumen de sangre perdida** fueron significativamente menores en el grupo TXA que en el control. **La hemoglobina en los días 1 y 7 del postoperatorio**, así como **el hematocrito en el día 1 postoperatorio** fueron significativamente mayores en el grupo del TXA que en el control. No se detectaron eventos tromboembólicos en ningún paciente. Este mismo autor publicó un año después otro estudio **sobre prótesis de cadera no cementadas (170)**, pero esta vez utilizó como control la cadera contralateral del paciente; es decir, intervino a 21 pacientes por osteoartritis de las 2 caderas de forma secuencial, de modo que cada paciente era caso y control a la vez: el período medio de tiempo transcurrido entre la cirugía de una cadera y la contralateral fue de  $16 \pm 16$  meses. La vía utilizada en todos los casos también fue la postero-lateral con el paciente en decúbito lateral. El ácido tranexámico se usó en 10 pacientes en la primera artroplastia y en los 11 restantes en la segunda. La dosis utilizada fue de 1 g intravenoso 5 minutos antes de comenzar la cirugía. **La pérdida de sangre intraoperatoria** fue similar en los 2 grupos. **La pérdida de sangre medida en los diferentes momentos del postoperatorio** fue menor para el grupo del TXA en todos los intervalos ( $p < 0,001$ ). **La pérdida de sangre total** también fue menor cuando se usó el ácido tranexámico ( $p < 0,01$ ). **Los niveles de hemoglobina y hematocrito en los días 1, 7 y 14 del postoperatorio** fueron significativamente mayores en el grupo del ácido tranexámico. Ningún paciente presentó eventos tromboembólicos.

Niskanen (171) presentó un trabajo de características similares al primero de los publicados por Yamasaki (169), solo que en prótesis de cadera cementadas. **La pérdida de sangre total medida durante la cirugía y en los drenajes del postoperatorio** fue menor en el grupo TXA ( $p = 0,03$ ).

Un estudio aleatorizado, prospectivo y doble ciego del año 2010 encontró que una dosis de 15 mg/Kg de ácido tranexámico aplicada de forma intravenosa 5 minutos antes de comenzar la cirugía **no sólo disminuía la pérdida intra y postoperatoria de**

**sangre, sino también las necesidades transfusionales de los pacientes sometidos a artroplastia total de cadera no cementada (172).**

Aunque la efectividad del TXA en la ATC parece clara, al igual que sucede en la ATR, cuando se utiliza al final de la cirugía resulta *a priori* menos eficaz que cuando se utiliza antes o durante la misma; Benoni (173), en su estudio publicado en el año 2000, no obtiene unas diferencias estadísticamente significativas frente al grupo control **en el sangrado postoperatorio ni en el número total de transfusiones de sangre** utilizando 10 mg/Kg de TXA al final de la intervención y 3 horas más tarde. Imai (174) lleva a cabo un estudio en el que aleatoriza 117 pacientes en 5 grupos (con distintos momentos de administración del fármaco) y encuentra como resultado que el TXA cuando se utiliza al principio de la cirugía es mucho más efectivo que cuando se usa al final de la misma.

Zhou (175) se pregunta en su metaanálisis si realmente necesitamos el ácido tranexámico en las artroplastias totales de cadera; para intentar responder, analiza 19 estudios con un total de 1030 pacientes y obtiene como resultado que el TXA reduce **la pérdida de sangre total, la pérdida de sangre intraoperatoria y la pérdida de sangre postoperatoria**. Además, con el TXA se produce **una menor caída en los niveles postoperatorios de hemoglobina y hematocrito**. **La incidencia de TVP y de TEP** no se ve alterada con el uso de ácido tranexámico. **La estancia hospitalaria** no presenta diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TXA. Además resulta interesante que los autores encuentran en este trabajo **una correlación lineal inversa entre la dosis de TXA y el sangrado total** ( $r = -0.7258$ ;  $p = 0,0033$ ), de modo que al aumentar la dosis, tiende a disminuir el sangrado total.

A raíz de todo lo expuesto anteriormente se puede concluir que el ácido tranexámico es una medida eficaz para disminuir el sangrado y las transfusiones en muchas cirugías, incluso en aquellas que se encuentran fuera de las incluidas en la ficha técnica. En el punto siguiente se expone una vía de administración del fármaco que resulta especialmente interesante por su sencillez y efectividad: la vía tópica. Esta vía de administración ha adquirido un interés creciente en los últimos años, sobre todo en el campo de la cirugía ortopédica, como demuestra la amplia literatura publicada al respecto.

## 1.8. EL ÁCIDO TRANEXÁMICO TÓPICO

Aunque resulta evidente que cuando se utiliza el TXA por vía intravenosa su distribución es sistémica y cuando se utiliza de forma local su distribución por el organismo debe ser menor (176), este hecho no parece tener efecto sobre la presentación de efectos adversos ni sobre la eficacia del fármaco. Por ejemplo, un estudio realizado sobre 470 pacientes sometidos a artroplastia de cadera no encontró diferencias significativas en el sangrado ni en el número de transfusiones con un uso intravenoso de TXA frente al uso tópico (177). Un metaanálisis realizado sobre estudios de artroplastia total de rodilla primaria que comprendía 679 pacientes (739 rodillas) no encontró diferencias significativas en términos de pérdida de sangre, necesidades de transfusión ni eventos tromboembólicos entre los grupos de TXA intravenoso y tópico (178). Otro estudio publicado en el año 2015 sobre artroplastia total de rodilla comparaba un grupo con TXA intravenoso (n=373) frente a otro con TXA tópico (n=198) y encontró unas tasas de transfusión del 2,4% y del 0% respectivamente, siendo sus resultados estadísticamente significativos (179).

Si bien existen muchos artículos interesantes sobre el uso tópico del ácido tranexámico en distintos tipos de cirugía (cardíaca, ATR, ATC...) resulta de capital importancia reseñar 3 de ellos:

El primero es **el estudio de König *et al.* (180) y merece una mención especial, ya que fue un pionero en demostrar los cambios que se producían en las tasas de transfusión en las artroplastias de rodilla y cadera al introducir un protocolo de ácido tranexámico tópico y además ha sido uno de los artículos que ha inspirado esta Tesis Doctoral; entre septiembre de 2010 y marzo de 2011 se obtuvo el grupo control**, para lo que incluyeron en su estudio 40 pacientes sometidos a artroplastia total de cadera y 29 a los que se implantó una prótesis de rodilla. En el período comprendido **entre marzo de 2011 y marzo de 2012 se estableció el grupo de intervención** en el que se usó ácido tranexámico compuesto por 93 prótesis de cadera y 130 de rodilla. 2 pacientes del grupo de las caderas fueron excluidos (uno por fractura intraoperatoria y el otro por osteotomía subtrocantérea). La dosificación del ácido tranexámico fue la siguiente:

► **Para la cadera** se preparó una solución de 3 g de TXA en 100 ml de suero fisiológico. Esta solución se usó en 3 momentos diferentes de la cirugía: 20 ml en el lecho del cotilo una vez fresado previamente a impactar el componente definitivo, 20 ml en el interior del canal medular tras su preparación antes de introducir el vástago definitivo y los 60 ml restantes en la herida quirúrgica tras la reducción de la cadera, antes de cerrarla. No se usaron drenajes.

► **Para la rodilla** se preparó la misma solución (3 g de TXA en 100 ml de suero fisiológico) y se aplicó tras el cierre de la artrotomía y con el drenaje clampado, mediante una inyección intraarticular. El drenaje permaneció clampado durante 1 hora.

En cuanto a los resultados, se evaluaron **la estancia hospitalaria, el punto más bajo de la hemoglobina durante el ingreso, la mayor caída en los niveles de hemoglobina con respecto a los preoperatorios, las tasas de transfusión y las pérdidas de sangre**. Las pérdidas de sangre se calcularon con las ecuaciones descritas por Good *et al.* (181) y Nadler *et al* (182). **La pérdida media de sangre** fue significativamente menor en los pacientes que recibieron el TXA, tanto en las prótesis de cadera (345 ml menos de media) como en las de rodilla (231 ml menos de media). **La caída máxima en los niveles de hemoglobina durante el ingreso** también fue significativamente menor con el uso de ácido tranexámico en los 2 grupos de intervención. **El porcentaje de pacientes que precisó una transfusión** descendió de forma muy importante en ambos grupos cuando se usó el TXA (del 10% al 0% en el caso de la rodilla y del 15% al 1% en el caso de la cadera). **El umbral de transfusión** fue una hemoglobina menor de 8 g/dl. **La estancia hospitalaria** fue significativamente menor en los grupos en los que se usó el TXA. Ningún paciente presentó complicaciones tromboembólicas. Los autores consideran justificada la realización de futuros estudios aleatorizados y controlados para corroborar sus hallazgos.

El segundo de los trabajos de especial interés es **el estudio TRANX-K (183)**, un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y doble ciego sobre la efectividad del ácido tranexámico tópico **en la disminución de la tasa de transfusión de los pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla** y que arroja unos resultados muy positivos al respecto; los autores parten de la hipótesis de que la administración intravenosa del TXA provoca un reparto sistémico del fármaco, llegando muy poca cantidad a la rodilla.



Si el fármaco se usa de forma local, podría aumentarse su concentración en la región de interés, aumentando por tanto su efectividad y disminuyendo además los efectos secundarios (producidos por el reparto sistémico del TXA). Fueron excluidos de este estudio los pacientes alérgicos al TXA, los que estaban medicados con Sintrom® o heparina previamente a la cirugía, las embarazadas, los pacientes con hemofilia, aquéllos con antecedentes de TVP o TEP y los pacientes con fallo renal. El grupo de intervención recibió 1 g de ácido tranexámico en 50 ml de suero fisiológico antes del cierre de la herida mientras que el control recibió la misma cantidad de suero fisiológico sin fármaco. El drenaje permaneció clampado durante 30 minutos en los dos grupos. Los criterios de transfusión fueron: hemoglobina menor de 7 g/dl; hemoglobina menor de 8 g/dl en un paciente que no tolerara la anemia o bien hemoglobina entre 7 g/dl y 10 g/dl acompañada de fatiga, palpitación, palidez, taquicardia y taquipnea debidas a la anemia. El tamaño muestral fue de 157 pacientes, 78 de ellos en el grupo placebo y 79 en el grupo del ácido tranexámico. Un paciente que fue aleatorizado en el grupo de intervención no recibió ácido tranexámico pero para el análisis de los resultados fue incluido en el grupo TXA según el principio de análisis por intención de tratar. La diana principal de los resultados fue **la tasa de transfusión**; 13 pacientes en el grupo placebo (16.7%) y 1 en el grupo TXA (1.3%) recibieron transfusiones de sangre. Esto representa una **reducción del riesgo de transfusión del 15.4%**, que además fue estadísticamente significativa ( $p= 0,001$ ). Fueron transfundidos un total de **34 concentrados de hematíes**, 32 en el grupo placebo y 2 en el grupo TXA ( $p= 0,001$ ). **El volumen medio de sangre recogido en los drenajes** fue de 465 ml en el grupo placebo y 297 ml en el grupo TXA (diferencia media entre los grupos de -168 ml;  $p= 0,0003$ ). **La pérdida media total estimada de sangre** fue de 1725 ml en el grupo placebo y de 919 ml en el grupo TXA (diferencia media entre grupos de -806 ml;  $p< 0,0001$ ). **El nivel de hemoglobina postoperatoria** fue significativamente mayor en el grupo TXA que en el grupo placebo (diferencia 0,83 g/dl;  $p< 0,0001$ ). **El nivel de hematocrito tras la cirugía** también fue mayor en el grupo TXA (diferencia 0.027%;  $p< 0,0001$ ). **La estancia media hospitalaria** fue de 6.1 días en el grupo placebo comparada con los 4.8 días que precisaron los pacientes del grupo TXA (diferencia media entre los dos grupos de -1.2 días;  $p= 0,041$ ). Los autores del estudio calculan que con el uso de ácido tranexámico **el ahorro** es de 333£ (453,31€) por paciente (intervalo de confianza al 95% de 37£ a 630£ [50,38€ a 857,81€],  $p= 0,028$ ). Se detectaron 3 complicaciones en el grupo TXA (2 TVP y una

infección superficial) y 5 en el grupo placebo (1 ataque isquémico transitorio, 1 infección pulmonar, 1 fractura periprotésica, 1 infección superficial y 1 infección profunda). Aunque no hay una diferencia importante en la frecuencia de presentación de las complicaciones, los autores recomiendan interpretar estos datos con precaución ya que el estudio no ha sido diseñado para encontrar diferencias en este sentido. La conclusión principal del estudio es que el ácido tranexámico tópico durante una artroplastia de rodilla reduce el sangrado y las necesidades transfusionales, previniendo a muchos pacientes de las innecesarias y potencialmente peligrosas transfusiones, reduciendo además los costes asociados.

El último de los artículos sobre el TXA tópico de especial importancia para esta Tesis Doctoral **es el estudio TRANX-H (184)**, publicado en el año 2013: se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego realizado con la finalidad de evaluar la efectividad del ácido tranexámico tópico en las artroplastias primarias de cadera (de forma similar a su estudio homónimo en rodilla, TRANX-K (183)). Los criterios de exclusión son los mismos en ambos estudios: pacientes alérgicos al TXA, medicados con Sintrom® o heparina previamente a la cirugía, embarazadas, pacientes con hemofilia, pacientes con antecedentes de TVP o TEP y los pacientes con fallo renal. **La medida principal del resultado del estudio fue la tasa de transfusión.** Otras variables evaluadas fueron la sangre recogida en los drenajes, la caída en los niveles de hemoglobina, la estancia hospitalaria, los costes derivados y las complicaciones. Los pacientes rellenaron un cuestionario de calidad de vida (*EuroQol*) y se les aplicó la escala *Oxford Hip Score* para la funcionalidad. El tamaño muestral fue de 161 pacientes, de los que 81 formaron el grupo control y 80 el grupo del TXA tópico. De estos pacientes, 3 se desviaron del protocolo: un paciente de cada grupo no recibió el TXA o placebo y otro paciente del grupo TXA recibió la dosis intravenosa de TXA en lugar de tópica. El análisis final no se vio alterado, ya que se realizó acorde al protocolo por intención de tratar. La dosis de fármaco recibida por el grupo de tratamiento fue 1 g de TXA en 50 ml de suero fisiológico, mientras que el control recibió la misma dosis pero sin fármaco. Los criterios de transfusión también fueron los mismos que en el estudio TRANX-K: hemoglobina menor de 7 g/dl; hemoglobina menor de 8 g/dl en un paciente que no tolerara la anemia o bien hemoglobina entre 7 g/dl y 10 g/dl acompañada de fatiga, palpitación, palidez, taquicardia y taquipnea debidas a la anemia. Los 2 grupos fueron comparables en principio, **a excepción de**

**los niveles de hemoglobina preoperatorios**, que resultaron mayores en el grupo TXA (13.69 g/dl vs 13.19 g/dl;  $p= 0,011$ ), lo que pudo sobreestimar el efecto del TXA en las necesidades transfusionales. Los autores encontraron **una disminución del riesgo absoluto para la transfusión del 19.6% a favor del grupo TXA ( $p= 0,004$ )**. El **número total de concentrados de hematíes** fue de 84, 64 de ellas en el grupo control y 20 en el grupo TXA, siendo estas diferencias significativas ( $p= 0,003$ ). La diferencia media de volumen en los drenajes entre los grupos fue de 129 ml ( $p= 0,002$ ), sin embargo no encontraron diferencias en **la pérdida de sangre total** medida con la fórmula de Gross (185). **Los niveles postoperatorios de hemoglobina y hematocrito** fueron significativamente más altos en el grupo del ácido tranexámico (diferencia de 0.84 g/dl para la hemoglobina [ $p< 0,0001$ ] y de 2.4% para el hematocrito [ $p< 0,0001$ ]). **La estancia hospitalaria media** en el grupo control fue de 6.2 días y en el grupo TXA de 5.2 días pero esta diferencia carecía de significación estadística. Los resultados de los test *EuroQol* y *Oxford Hip Score* fueron similares en ambos grupos. En lo que se refiere al **análisis de costes**, si bien los propios autores reconocen la existencia de un sesgo, estiman un ahorro aproximado de 305£ [419€] (IC 95% 0£ - 610£ [0€ - 838€]) por paciente cuando se utiliza en TXA frente al placebo. **En el apartado de las complicaciones**, se desarrollaron 7 en el grupo del ácido tranexámico (2 TVP, 2 infecciones superficiales, 1 alergia al metal y 2 luxaciones) y 4 en el grupo control (2 TVP, 1 infección superficial y 1 luxación); no se encontraron diferencias en la incidencia de TVP entre los dos grupos del estudio. La conclusión es que el TXA tópico tiene una concentración terapéutica mayor en el campo quirúrgico (origen del sangrado) que el intravenoso, aumentando su efectividad y disminuyendo sus efectos secundarios (favorecidos por el reparto sistémico del fármaco).

Revisando la literatura sobre el tema se puede ver de forma prácticamente constante que el ácido tranexámico tópico resulta igual de efectivo en la ATC que el intravenoso sin que aumente la incidencia de las complicaciones. Por tanto, resulta sencillo comprender que un fármaco *a priori* efectivo, seguro, fácil de utilizar y barato haya despertado el interés de muchos cirujanos (y el mío propio). El hecho de que esta vía de administración no esté incluida en la ficha técnica sorprende, a la luz de los resultados observados por la mayoría de los autores. Este es uno de los motivos principales para plantear esta Tesis Doctoral.

## 1.9. AHORRO ECONÓMICO CON EL TXA

Algunos autores han demostrado con el uso del TXA un ahorro no sólo a nivel del sangrado asociado a la cirugía sino también a nivel económico. Aunque en ocasiones resulta difícil medir los gastos asociados a un procedimiento quirúrgico parece lógico que si conseguimos disminuir las necesidades de transfusión (que como se ha dicho es un recurso finito y relativamente caro) con un fármaco que cuesta poco dinero y que no presenta problemas importantes derivados de su administración, el resultado será un ahorro en términos económicos. Algunos autores estiman un ahorro de 333£ (453,31€) por paciente con el TXA tópico en la ATR (183). Otros autores encuentran un ahorro del 25% de los costes del manejo perioperatorio del paciente con la introducción de un protocolo de TXA para la cirugía ortopédica en su Centro de trabajo (168). Panchmatia (9) describe un ahorro de 21\$ (19,26€) por paciente. Gilbody (186) calcula en su estudio que el ahorro conseguido en una cohorte de pacientes con el ácido tranexámico tópico es de 10820,50\$ canadienses (7717,63€). En su estudio, Niskanen (171) basándose en el registro sueco (187), calcula un ahorro potencial con el uso del ácido tranexámico entre 32.500 y 125.000 euros al año. Un estudio de Harris (188) publicado en el año 2015 también encuentra un ahorro con la introducción del TXA en su hospital, tanto por vía tópica como intravenosa, de aproximadamente 150\$ (135€) por paciente. McConnell (189) obtiene unos resultados similares sobre el sangrado en las prótesis de cadera cementadas con TXA intravenoso y con un spray de fibrina; el problema que reconoce el propio autor es el precio del spray (450€ frente a 3,60€ que cuestan 2 ampollas de 500 mg de ácido tranexámico en su medio), por lo que su opinión es que parece prudente utilizar TXA en lugar del spray de fibrina. Por contra, para Slover (190) el ácido tranexámico sólo representa un ahorro en aquellos centros en los que la tasa de transfusión está por encima del 25%.

Como norma general, los autores reconocen en el ácido tranexámico un recurso coste-efectivo para disminuir las necesidades sanguíneas en la cirugía de ATC y ATR en la mayoría de sus publicaciones, lo que representa otro dato a tener en cuenta para plantearse seriamente su uso en la cirugía ortopédica.

## **2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La artroplastia primaria de cadera es un procedimiento quirúrgico con unos resultados funcionales excelentes en términos generales. Uno de los principales problemas derivados de esta cirugía es el sangrado que se produce durante el acto quirúrgico y que puede derivar en una anemia postquirúrgica, con los problemas que esta situación puede conllevar en términos de comorbilidad, estancia hospitalaria y necesidad de transfusión. El ácido tranexámico es un fármaco de reconocida eficacia, capaz de disminuir el sangrado y las necesidades transfusionales del paciente tras una artroplastia primaria de cadera. En los últimos años se ha incrementado notablemente el interés de los cirujanos ortopédicos por este fármaco, especialmente utilizado por vía tópica (igual de efectivo y seguro, pero más cómodo de administrar). En el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid se realizan unas 120 artroplastias primarias de cadera de forma programada al año. Comenzar a usar el ácido tranexámico por vía tópica podría representar un ahorro de sangre importante y facilitar la recuperación postoperatoria de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía.

## 2.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

- ▶ **HIPÓTESIS NULA ( $H_0$ ):** El uso intraoperatorio de ácido tranexámico por vía tópica en las artroplastias primarias de cadera intervenidas por vía antero-lateral de Watson-Jones no produce una reducción en la tasa de transfusión postoperatoria con respecto al placebo (suero fisiológico).
- ▶ **HIPÓTESIS ALTERNATIVA ( $H_1$ ):** El uso intraoperatorio de ácido tranexámico por vía tópica en las artroplastias primarias de cadera intervenidas por vía antero-lateral de Watson-Jones produce una reducción en la tasa de transfusión postoperatoria con respecto al placebo (suero fisiológico).

## 2.3. OBJETIVOS

### **2.3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES**

1. Comprobar la efectividad del ácido tranexámico tópico disminuyendo las necesidades transfusionales de los pacientes sometidos a una artroplastia total primaria de cadera.
2. Valorar el impacto que el uso del ácido tranexámico tópico tiene en la estancia hospitalaria de estos pacientes.
3. Describir los efectos adversos de tipo tromboembólico que puedan aparecer con el uso del fármaco y comparar su frecuencia de presentación respecto al grupo control.

### **2.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Estimar las pérdidas de sangre que se producen en la cirugía de reemplazo articular de la cadera con el ácido tranexámico tópico y sin él.
2. Conocer la relación existente entre la aparición de eventos de tipo tromboembólico y el uso de ácido tranexámico tópico en los pacientes con antecedentes de tipo cardiovascular.



## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**



## 3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Realizamos un estudio clínico prospectivo, aleatorizado y doble ciego incluyendo a los pacientes intervenidos de artroplastia total de cadera primaria no cementada por vía antero-lateral de Watson-Jones en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid durante el período de tiempo comprendido entre junio de 2014 y julio de 2015.

## 3.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

### **3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

La población incluida en este estudio comprende a todos los pacientes mayores de edad (>18 años) intervenidos de artroplastia total primaria de cadera no cementada por cualquier causa (excepto fracturas agudas) por vía antero-lateral de Watson-Jones en los quirófanos de Ortopedia del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (quirófanos 11 y 12) durante el período comprendido entre los meses de junio del 2014 y julio del 2015. Se obtuvo consentimiento informado previamente a la inclusión en el estudio.

### **3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Alergia del paciente al ácido tranexámico (AMCHAFIBRIN®) o a alguno de sus componentes.
- Existencia de reacciones adversas previas con el uso de ácido tranexámico.
- Pacientes en los que la causa de la artroplastia sea fractura de cadera.

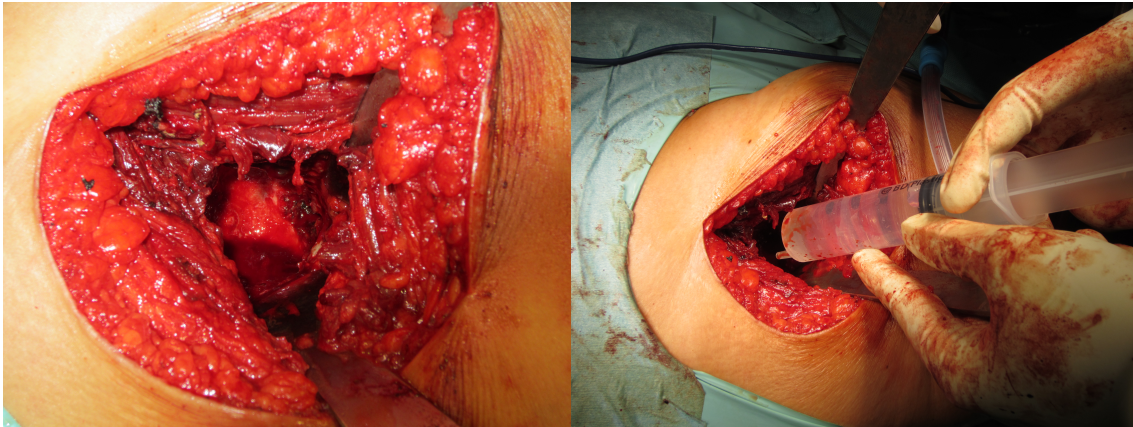
### **3.2.3. TAMAÑO MUESTRAL**

El tamaño muestral (n) necesario para demostrar una reducción en la tasa de transfusión tras la artroplastia total de cadera del 30% al 10% con una potencia estadística del 80% y un nivel de significación del 5% es de 124 pacientes (62 pacientes en el grupo de intervención [ácido tranexámico tópico] y 62 pacientes en el grupo control).

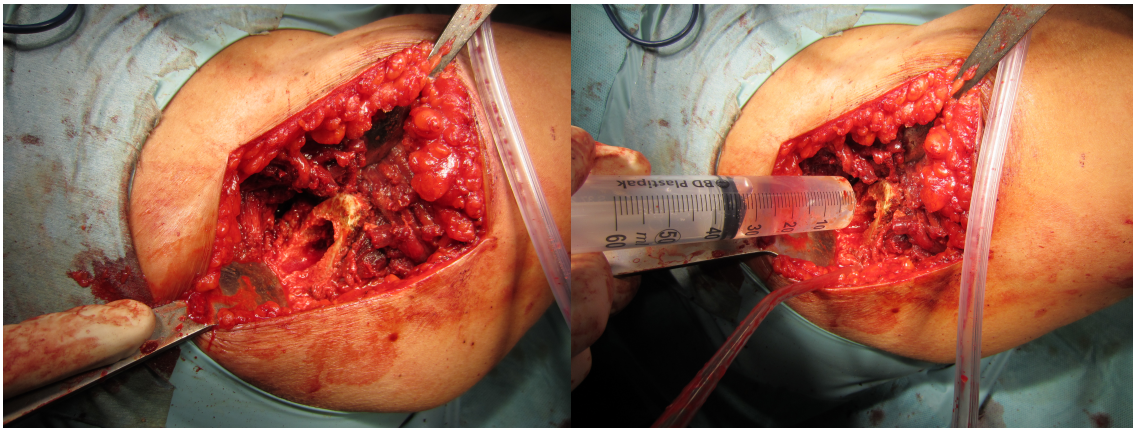
## 3.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

### **3.3.1. GRUPOS Y ENMASCARAMIENTO**

Se describen dos grupos en este estudio: grupo control y grupo de intervención (grupo TXA). La asignación de los pacientes a uno u otro grupo se realiza mediante una lista de aleatorización simple obtenida por ordenador. Cada paciente participante tiene asignado un número dentro del estudio (ID) y un sobre conteniendo el grupo al que pertenece (TXA/control). Los sobres se encuentran en la sala intermedia entre los 2 quirófanos de Ortopedia del Hospital Universitario Río Hortega (quirófanos 11 y 12). Durante la inducción anestésica, la enfermera circulante pega una etiqueta con los datos del paciente en una lista de control colocada en la sala intermedia con la finalidad de mantener el orden de aleatorización, coge el sobre correspondiente al ID del paciente que va a ser intervenido, lo abre y prepara la solución que corresponda en una jeringa estéril, entregándosela a la enfermera instrumentista. El contenido de esta jeringa no se conoce en ningún momento por los cirujanos que participan en la intervención. Para el grupo control el contenido de esta jeringa son 60 ml de suero fisiológico estéril. En el grupo TXA el contenido es una solución de 3 ampollas de ácido tranexámico (AMCHAFIBRIN®) de 500 mg/5 ml cada una (1.5 g/15 ml) en 45 ml de suero fisiológico. Ambos preparados (grupo TXA y control) tienen el mismo aspecto macroscópico y son indistinguibles a simple vista. La aplicación del preparado es idéntica en ambos grupos: tras el fresado del cotilo, una vez comprobado el tamaño del componente definitivo y antes de la implantación de este, se aplican 20 ml de solución en el lecho y se deja actuar durante 3 minutos (figs. 6 y 7). En segundo lugar, después de preparar el canal medular femoral con las fresas y raspas correspondientes y antes de impactar el vástago definitivo, se aplican en el interior del canal 20 ml de solución y se deja actuar durante 3 minutos (figs. 8 y 9). Los 20 ml restantes de solución se introducen dentro de la articulación una vez cerrada la herida a través del drenaje de Redon, clampando el mismo posteriormente durante 60 minutos (figs. 10 y 11).



**Figs. 6 y 7. PRIMERA APLICACIÓN DEL TXA EN LA CIRUGÍA (COTILO)**



**Figs. 8 y 9. SEGUNDA APLICACIÓN DEL TXA EN LA CIRUGÍA (FÉMUR)**



**Figs. 10 y 11. ÚLTIMA APLICACIÓN DEL TXA (DRENAJE) Y CLAMPADO**

### **3.3.2. RESULTADOS**

El resultado principal que se pretende medir en este estudio es la tasa de transfusión. A fin de mantener una homogeneidad, se ha establecido el siguiente criterio de transfusión:

**Hemoglobina menor o igual a 8.5 g/dl ó bien hematocrito menor o igual a 25%**, en presencia de **por lo menos uno** de los siguientes síntomas:

- Cefalea
- Mareo
- Taquicardia
- Hipotensión (para las cifras habituales del paciente)
- Malestar general

La secuencia de aleatorización únicamente se conocerá por parte del investigador en el momento de analizar los datos.

### **3.3.3. RECOGIDA DE DATOS**

Los datos derivados de la cirugía se recogerán en una hoja diseñada específicamente para este trabajo. Durante el análisis todos los datos (clínicos, analíticos, demográficos) se extraerán de la Historia Clínica Electrónica disponible en el Hospital Universitario Río Hortega (SICLÍNICA). En caso de no encontrarse algún dato de interés, estos se obtendrán mediante contacto telefónico directo con el paciente.

## **3.4. VARIABLES A ESTUDIO**

### **3.4.1. DATOS DEMOGRÁFICOS**

- **EDAD:** edad del paciente en el momento de la intervención. Variable cuantitativa discreta.
- **SEXO:** masculino o femenino. Variable cualitativa dicotómica.

- **TALLA:** altura del paciente en centímetros. Variable cuantitativa continua.
- **PESO:** peso del paciente en kilos. Variable cuantitativa continua.
- **DIAGNÓSTICO:** causa de intervención. Las posibilidades son necrosis avascular, artrosis primaria, displasia de cadera y artrosis secundaria (fractura de cotilo). Variable cualitativa policotómica.
- **LATERALIDAD:** cadera derecha o izquierda. Variable cualitativa dicotómica.
- **FECHA DE INGRESO:** día de ingreso del paciente.
- **FECHA DE INTERVENCIÓN:** día en que se realiza la intervención.
- **FECHA DE ALTA:** día en que el paciente es dado de alta del ingreso hospitalario.

#### **3.4.2. ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES**

- **TOMA DE SINTROM®:** paciente medicado con Sintrom® previamente a la cirugía, recogido como SI/NO. Variable cualitativa dicotómica.
- **TOMA DE ANTIAGREGANTES:** paciente medicado previamente a la cirugía con antiagregantes plaquetarios como el Adiro® o el Plavix®, recogido como SI/NO. Variable cualitativa dicotómica.
- **TOMA DE OTROS ANTICOAGULANTES:** paciente medicado con otros anticoagulantes orales distintos al Sintrom®, recogido como SI/NO. Variable cualitativa dicotómica.
- **ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES:** accidentes cerebro-vasculares (ACV), enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca.

#### **3.4.3. VARIABLES QUIRÚRGICAS**

- **DURACIÓN DE LA INTERVENCIÓN:** desde la incisión inicial hasta el cierre completo de la herida, expresada en minutos. Variable cuantitativa continua.

- **VÁSTAGO:** se recogerá el modelo de vástago (variable cualitativa policotómica) y su tamaño (variable cuantitativa discreta).
- **COTILO:** modelo (variable cualitativa policotómica) y tamaño del cotilo (variable cuantitativa discreta).
- **INSERTO:** tipo de inserto (cerámica/polietileno). Variable cualitativa dicotómica.
- **CABEZA:** material de la cabeza (cerámica/metal). Variable cualitativa dicotómica. Se recogerá también la longitud del cuello (corto/medio/largo/extralargo). Variable cualitativa policotómica.
- **USO DE TORNILLOS EN COTILO:** tornillos colocados en el cotilo (SI/NO). Variable cualitativa dicotómica.

#### **3.4.4. SANGRADO Y NECESIDADES TRANSFUSIONALES**

- **HEMOGLOBINA PREVIA A LA CIRUGÍA:** hemoglobina recogida en la analítica preoperatoria, expresada en g/dl. Variable cuantitativa continua.
- **HEMOGLOBINA A LAS 24 HORAS DE LA CIRUGÍA:** hemoglobina en la analítica realizada a las 24 horas de la cirugía, expresada en g/dl. Variable cuantitativa continua.
- **PUNTO MÁS BAJO DE HEMOGLOBINA:** cifra más baja de hemoglobina durante el ingreso del paciente, expresada en g/dl. Variable cuantitativa continua.
- **HEMATOCRITO PREVIO A LA CIRUGÍA:** hematocrito recogido en la analítica preoperatoria, expresado en porcentaje. Variable cuantitativa continua.
- **HEMATOCRITO A LAS 24 HORAS DE LA CIRUGÍA:** hematocrito en la analítica realizada a las 24 horas de la cirugía, expresado en porcentaje. Variable cuantitativa continua.



- **PUNTO MÁX BAJO DE HEMATOCRITO DURANTE EN INGRESO:** cifra más baja de hematocrito durante el ingreso del paciente, expresado en porcentaje. Variable cuantitativa continua.
- **CONCENTRADOS DE HEMATÍES TRANSFUNDIDOS:** número total de concentrado de hematíes transfundidos en cada paciente durante su ingreso. Se contabilizarán también los concentrados transfundidos durante la cirugía por parte del Servicio de Anestesia.
- **PÉRDIDA ESTIMADA DE SANGRE (*Estimated Blood Loss* o EBL):** la pérdida de sangre se estimará con una fórmula descrita por Nadler (182) y Good (181):

**EBL (en ml)= 100 ml/dl x Hb<sub>loss</sub>/Hb<sub>i</sub>**, donde **Hb<sub>loss</sub>** es la hemoglobina perdida con el sangrado (en g/dl) y **Hb<sub>i</sub>** es la hemoglobina del paciente antes de la cirugía (en g/dl).

Para calcular la hemoglobina perdida (Hb<sub>loss</sub>), se aplicará la siguiente fórmula:

**Hb<sub>loss</sub>= BV x Hb<sub>i</sub> - Hb<sub>e</sub> x 10 dl/l**, donde **Hb<sub>e</sub>** es el punto más bajo de hemoglobina durante el ingreso (en g/dl) y **BV** es el volumen total de sangre estimado del paciente en litros.

Para calcular el volumen de sangre del paciente (BV), se aplican diferentes fórmulas según el paciente sea hombre o mujer:

**BV Hombre (en litros): 0.3669 x H<sup>3</sup> + 0.03219 x W + 0.6041**

**BV Mujer (en litros): 0.3561 x H<sup>3</sup> + 0.03308 x W + 0.1833**, siendo H la altura del paciente en metros y W el peso en kilogramos.

Por tanto, la fórmula final utilizada para calcular la pérdida estimada de sangre es la siguiente:

**EBL (ml)= BV x (Hb<sub>i</sub> - Hb<sub>e</sub>) / Hb<sub>i</sub> x 1000 ml/l**

### **3.4.5. COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS**

- **TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP):** se recogerá la sospecha clínica de TEP y, tras la realización de las pruebas diagnósticas pertinentes, la confirmación posterior en forma de variable cualitativa dicotómica (SI/NO).
- **TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP):** del mismo modo, a los pacientes que presenten clínica compatible con TVP se les realizarán las pruebas diagnósticas necesarias y el resultado se recogerá en forma de variable cualitativa dicotómica (SI/NO).
- **EXUDADO DE LA HERIDA QUIRÚRGICA:** se recogerá este dato, ya que en muchas ocasiones su presencia es la antesala de una infección. Variable cualitativa dicotómica (SI/NO).
- **INFECCIÓN PROTÉSICA AGUDA:** también es una variable cualitativa dicotómica (SI/NO) y en caso de sospecha clínica debe ser confirmada con pruebas específicas.
- **OTRAS COMPLICACIONES:** otras complicaciones que aparezcan durante el proceso también se recogerán a fin de buscar su incidencia en cada grupo de estudio (TXA y control).

## **3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **3.5.1. RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE DATOS**

Para la recogida de los datos se confeccionará una base de datos en el programa Excel. Los datos serán introducidos por una sola persona y revisados por un experto. Tras su depuración serán analizados utilizando el programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006). La pérdida de valores superior al 15% en una determinada variable será considerada como un posible sesgo del estudio.

### **3.5.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

Para la comprobación de la distribución normal de una variable se realizará el test de Kolmogórov-Smirnov. Las variables de distribución normal serán descritas como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y las de distribución no normal como mediana y rango intercuartílico. Por su parte, las variables cualitativas serán descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de las categorías.

### **3.5.3. ESTADÍSTICA INFERENCIAL**

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizará la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher o razón de verosimilitud, dependiendo de sus condiciones de aplicación. Para estudiar las diferencias entre medias se utilizará la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney, dependiendo de las condiciones de aplicación, para 2 grupos.

Se realizará un análisis por intención de tratar, calculando las medidas de asociación y de efecto con un intervalo de confianza al 95% (IC95%).

Se realizará un análisis de regresión logística para explicar la variable resultado (tasa de transfusión), incluyendo en el análisis la edad, el sexo, el grupo de estudio y las variables que resulten asociadas a la variable en el estudio en el análisis bivalente.

El nivel de significación para todas las pruebas se considerará para una  $p \leq 0,05$ .

### **3.5.4. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA**

La búsqueda bibliográfica principal ha sido realizada en la base de datos MEDLINE a través de PubMed. La búsqueda inicial se planteó utilizando términos libres y seleccionando aquellos artículos de mayor importancia para la elaboración del trabajo a criterio del autor. Las citas bibliográficas fueron incluidas en el programa de gestión de citas EndNote X7 y para su redacción se utilizó el denominado estilo Vancouver, recomendado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE*).

## 3.6. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo se realizará siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda en el año 2013). Se cuenta con la aprobación de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario Río Hortega - Área Oeste de Valladolid.

Se obtendrá Consentimiento Informado por parte del paciente para la participación en el estudio.

No existe ningún conflicto de intereses ni se dispone de financiación por parte de organismos públicos o privados.

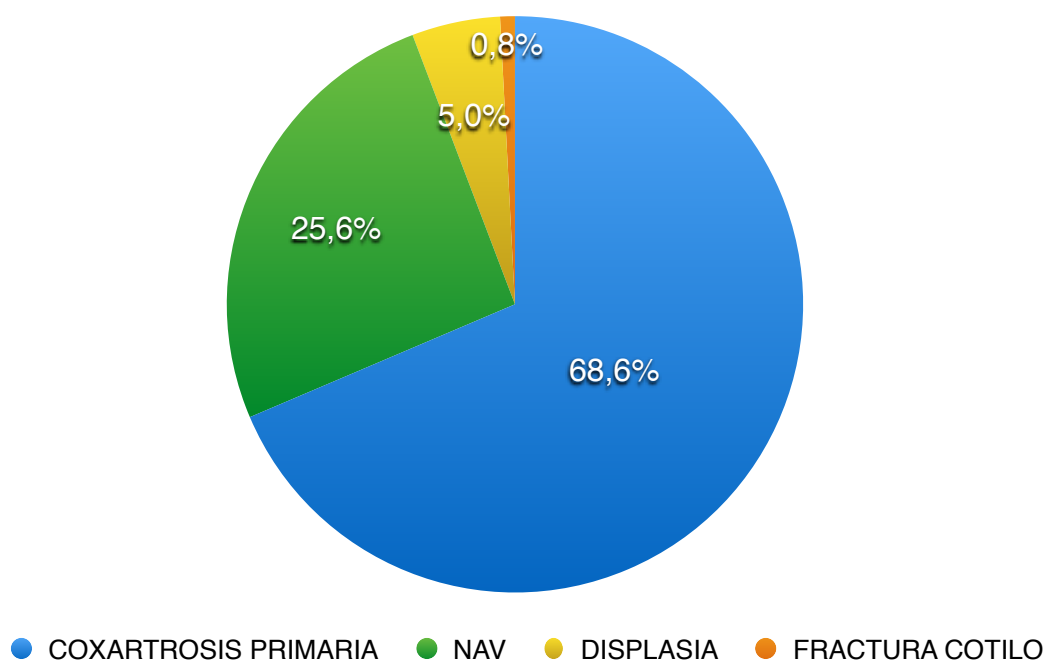
## **4. RESULTADOS**



## 4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

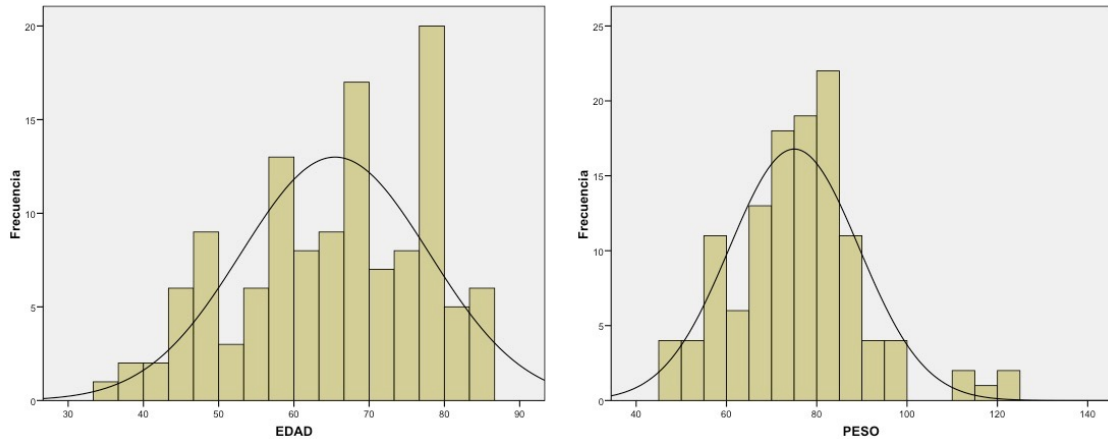
Entre junio de 2014 y julio de 2015 fueron incluidos en el estudio todos los pacientes sometidos a artroplastia total primaria de cadera por cualquier causa salvo por fractura aguda, intervenidos por vía anterolateral de Watson-Jones en los quirófanos de Ortopedia del Hospital Río Hortega de Valladolid. Se obtuvo consentimiento informado para todos ellos. De un total de 122 pacientes (124 cirugías de cadera) que fueron incluidos en este trabajo en un primer momento, 2 pacientes se perdieron durante el seguimiento y otro fue incluido en un primer momento por error, ya que presentaba una fractura subcapital que fue tratada mediante artroplastia parcial de Thompson. **El análisis final se realizó sobre 121 caderas (119 pacientes).**

Entre las causas de la artroplastia (fig. 12), la más frecuente fue la **coxartrosis primaria, presente en 83 caderas (68.6%)**, seguida de la necrosis avascular (31 caderas, 25.6%), la displasia (6 caderas, 5%) y la fractura antigua de cotilo (1 cadera, 0.8%).

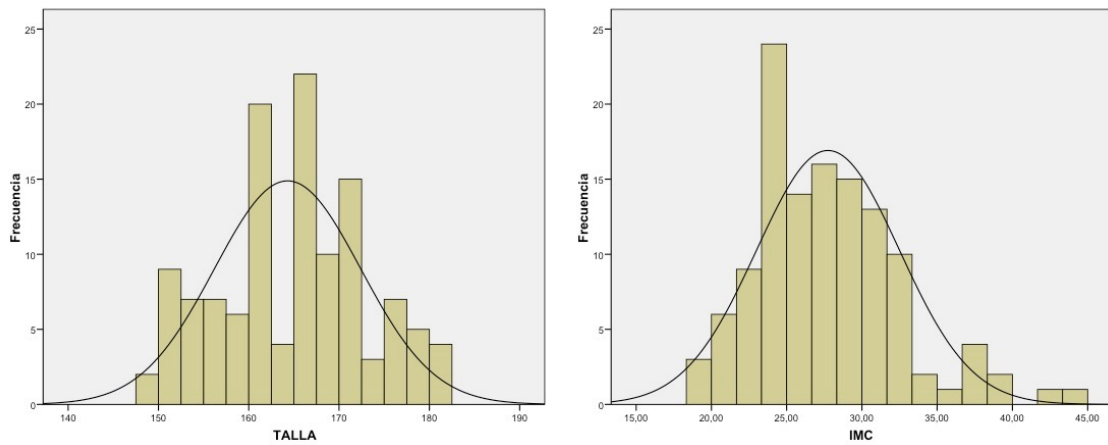


**Fig. 12. DIAGRAMA DE SECTORES PARA LAS CAUSAS DE ARTROPLASTIA**

La media de edad de los pacientes fue de  $65.48 \pm 12.48$  años (fig. 13), el peso medio en el momento de la intervención de  $75.02 \pm 14.38$  Kg (fig. 14) y la talla de  $164.30 \pm 8.11$  cm (fig. 15). El IMC medio resultante fue de  $27.75 \pm 4.76$  Kg/m<sup>2</sup> (fig. 16).



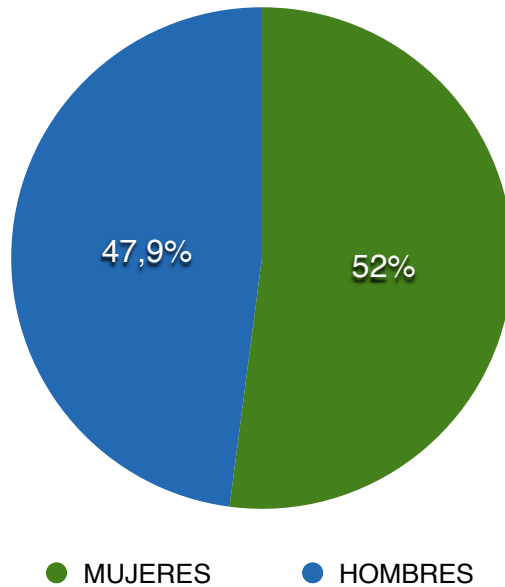
**Fig. 13. (IZQ.) HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE EDAD**  
**Fig. 14. (DCHA.) HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE PESO**



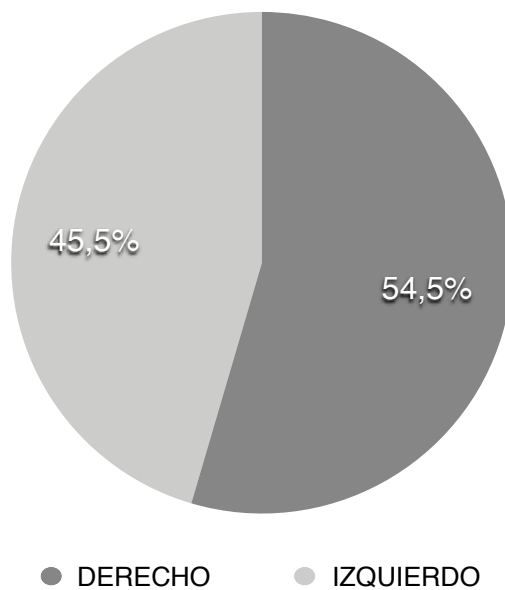
**Fig. 15. (IZQ.) HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE TALLA**  
**Fig. 16. (DCHA.) HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE IMC**



En lo que se refiere al sexo (fig. 17), 63 de las caderas intervenidas eran mujeres (52.1%) y 58 eran hombres (47.9%). Un 54.5% de las cirugías realizadas fueron sobre el lado derecho (66 caderas) y el 45.5% restante sobre el izquierdo (55 caderas) (fig. 18).



**Fig. 17. DIAGRAMA DE SECTORES PARA EL SEXO**



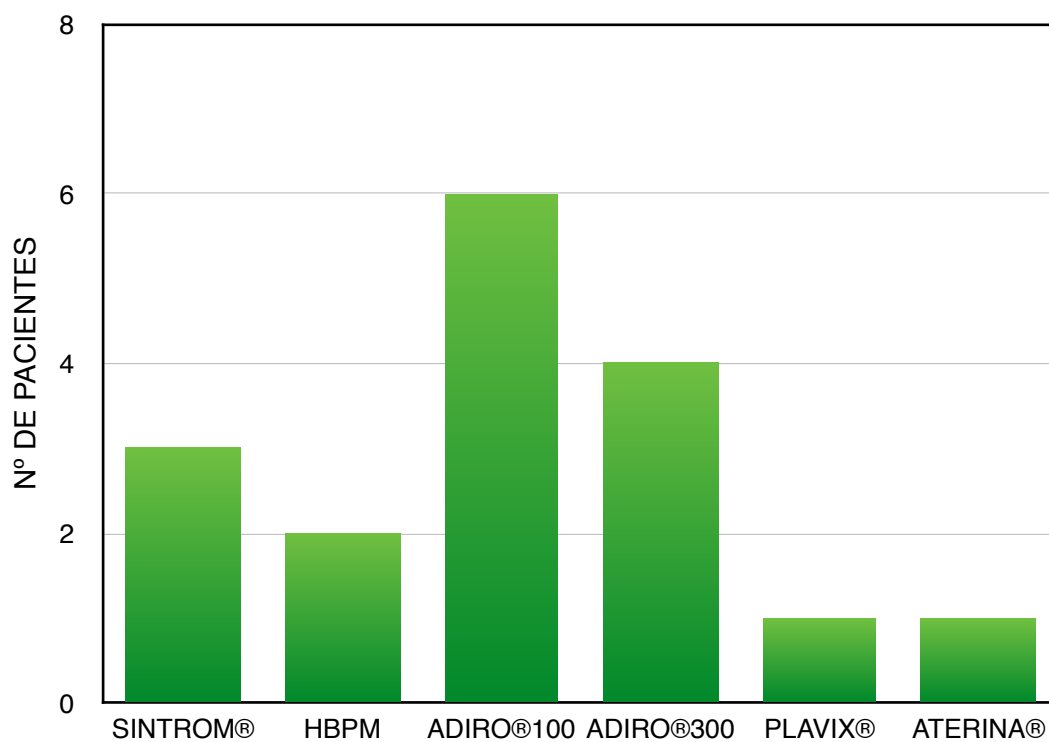
**Fig. 18. DIAGRAMA DE SECTORES PARA EL LADO INTERVENIDO**

Entre los antecedentes recogidos se encuentran las enfermedades y procesos de tipo cardiovascular (tabla 1). Estos estaban presentes en 12 pacientes (9.9%).

PACIENTE	LESIÓN VALVULAR	INSUF. CARDIACA	DEMENCIA VASCULAR	ACV	POLICIT. VERA	FA	CARDIOP. ISQ.	CIRUGÍA CARDIACA
1	✓							✓
2		✓						
3			✓					
4				✓				
5	✓							
6					✓			
7	✓					✓		
8				✓				
9						✓		✓
10						✓	✓	✓
11				✓				
12				✓				

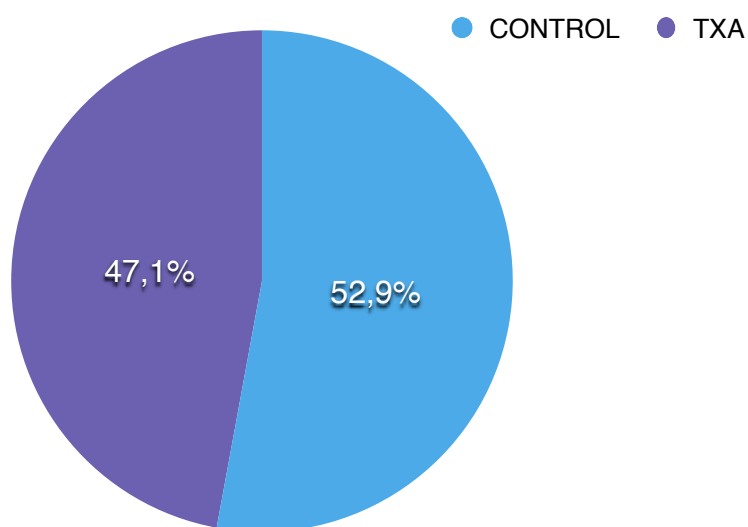
**Tabla 1. ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES**

Un 2.5% de los pacientes (3 caderas) tenía tratamiento previo con Sintrom<sup>®</sup>, el 1.7% (2 caderas) con heparinas de bajo peso molecular, el 5% (6 caderas) con Adiro<sup>®</sup> 100, el 3.3% (4 caderas) con Adiro<sup>®</sup> 300, un paciente (0.8%) estaba siendo tratado con clopidogrel y otro (0.8%) con sulodexida (Aterina<sup>®</sup>) (fig. 19).



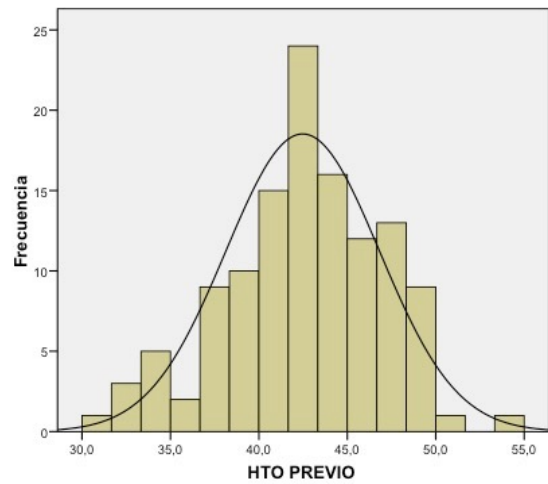
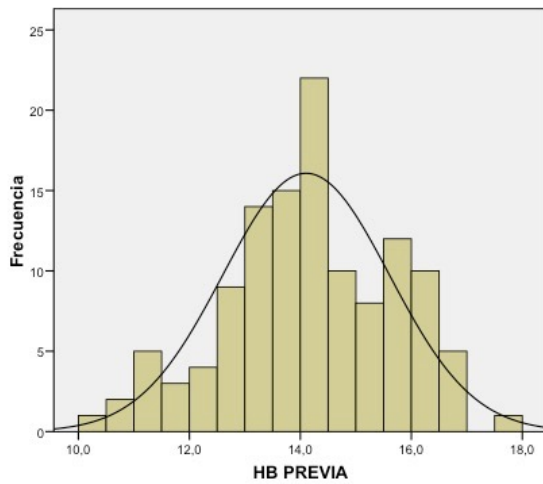
**Fig. 19. MEDICACIÓN PREVIA**

De las 121 caderas intervenidas, 64 (52.9%) fueron aleatorizadas en el grupo control y las 57 restantes (47.1%) en el grupo en que se administró ácido tranexámico tópico (fig. 20).

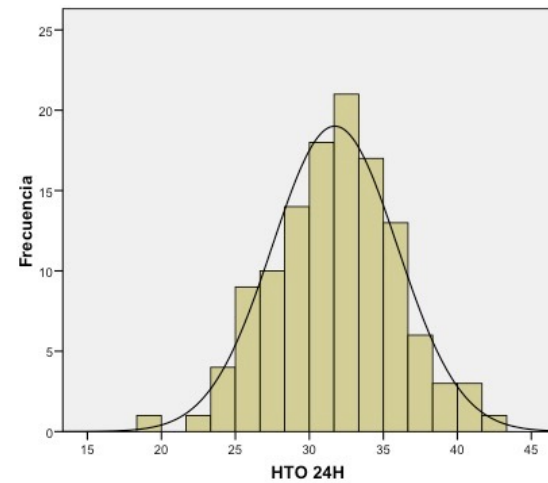
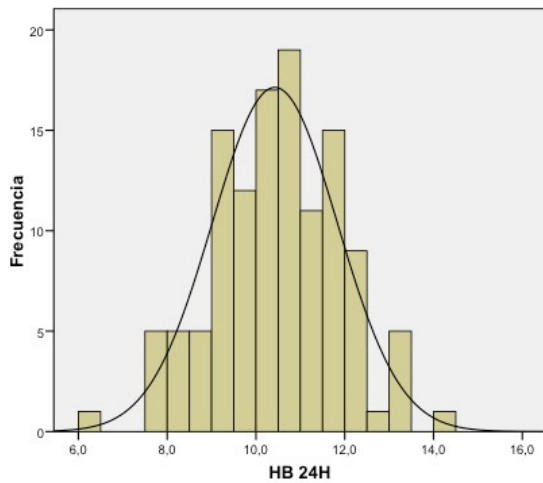


**Fig. 20. DIAGRAMA DE SECTORES PARA LA ALEATORIZACIÓN**

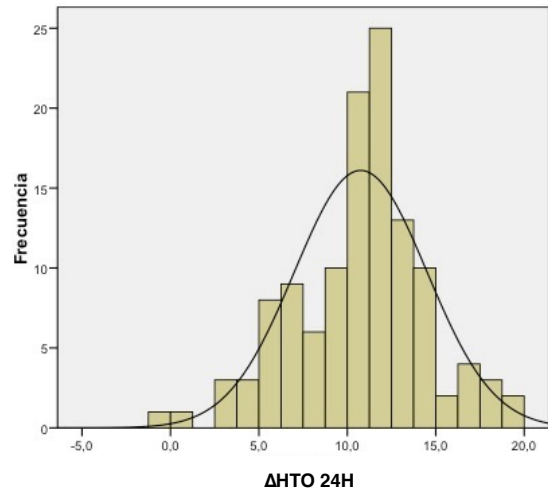
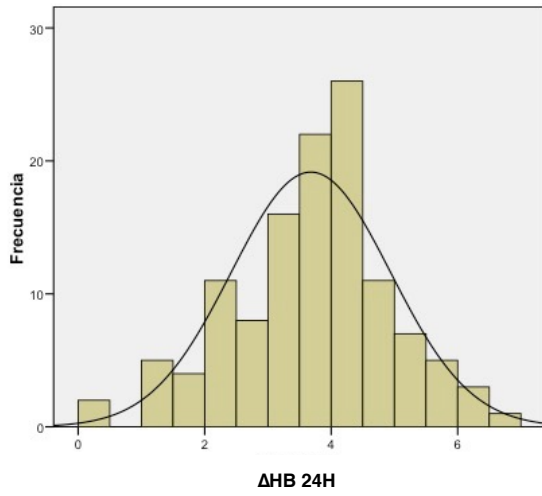
Los niveles medios de hemoglobina (fig. 21) y hematocrito (fig. 22) antes de la intervención fueron de  $14.10 \pm 1.50$  g/dl y de  $42.47 \pm 4.34\%$  respectivamente. A las 24 horas de la cirugía la hemoglobina media (fig. 23) fue de  $10.42 \pm 1,41$  g/dl y el hematocrito (fig. 24) de  $31.72 \pm 4.23\%$ . Esto supone una caída media en las primeras 24 horas tras la cirugía de  $3.68 \pm 1.26$  g/dl en las cifras de hemoglobina (fig. 25) y de  $10.76 \pm 3.75\%$  en las de hematocrito (fig. 26). La cifra media más baja de hemoglobina durante el ingreso (fig. 27) fue de  $9.64 \pm 1.54$  g/dl, mientras que la del hematocrito (fig. 28) fue de  $29.37 \pm 4.63\%$ . El descenso máximo medio en las cifras de hemoglobina (fig. 29) fue de  $4.46 \pm 1.49$  g/dl y en las de hematocrito (fig. 30) de  $13.28 \pm 4.64\%$ .



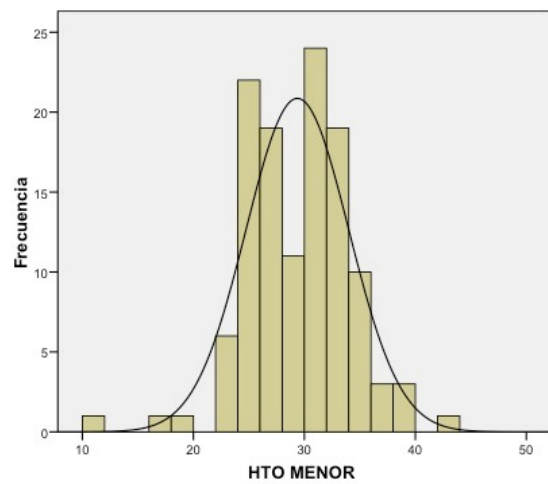
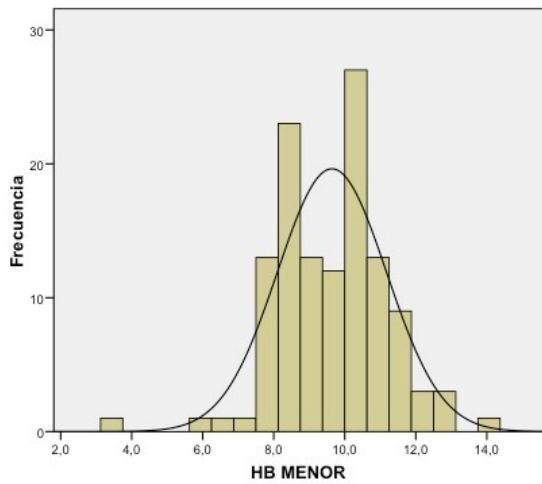
**Fig. 21. (IZQ.) HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE HB PREVIA**  
**Fig. 22. (DCHA.) HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE HTO PREVIO**



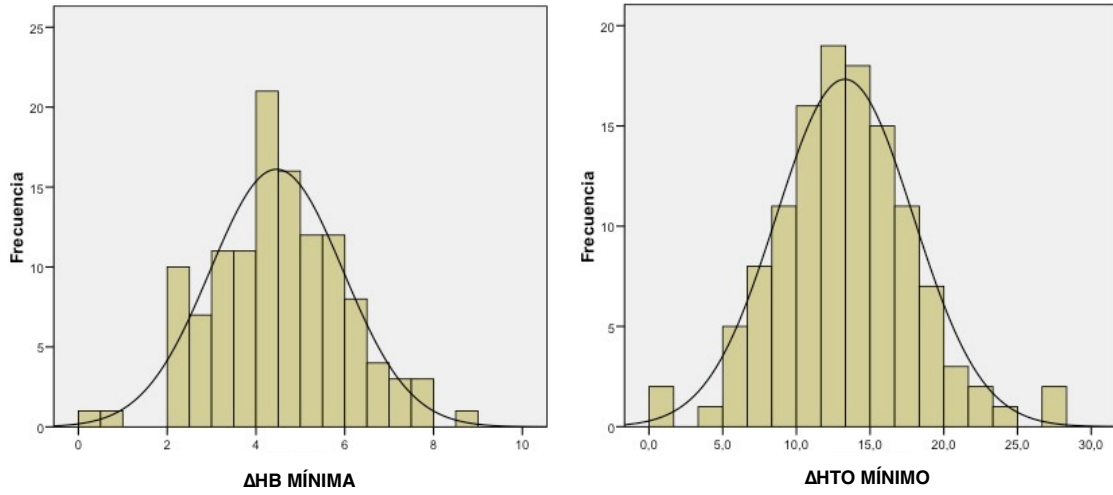
**Fig. 23. (IZQ.) HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE HB 24H**  
**Fig. 24. (DCHA.) HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE HTO 24H**



**Fig. 25. (IZQ.) HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE  $\Delta$ HB 24H**  
**Fig. 26. (DCHA.) HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE  $\Delta$ HTO 24H**

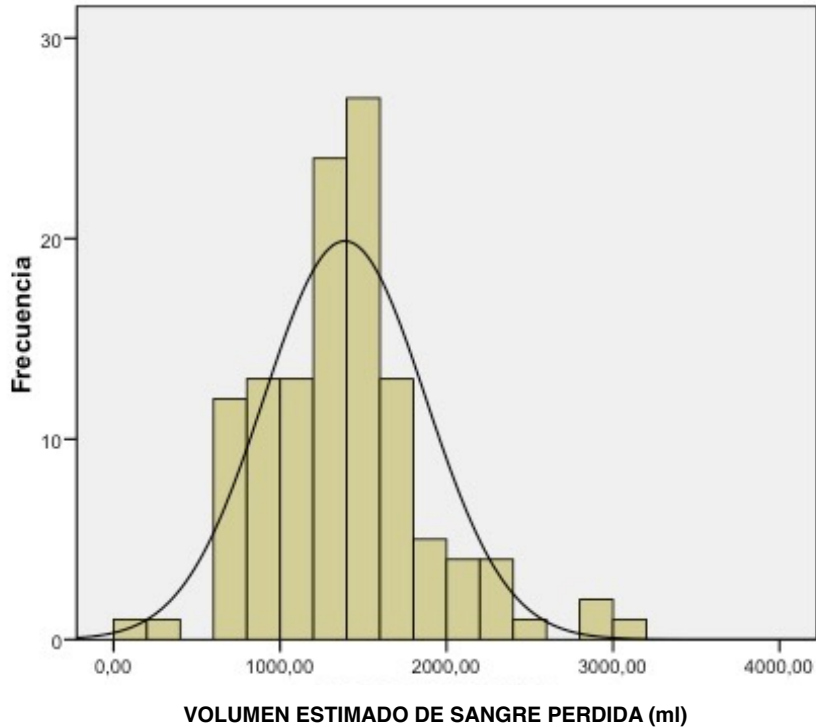


**Fig. 27. (IZQ.) HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE HB MENOR**  
**Fig. 28. (DCHA.) HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE HTO MENOR**



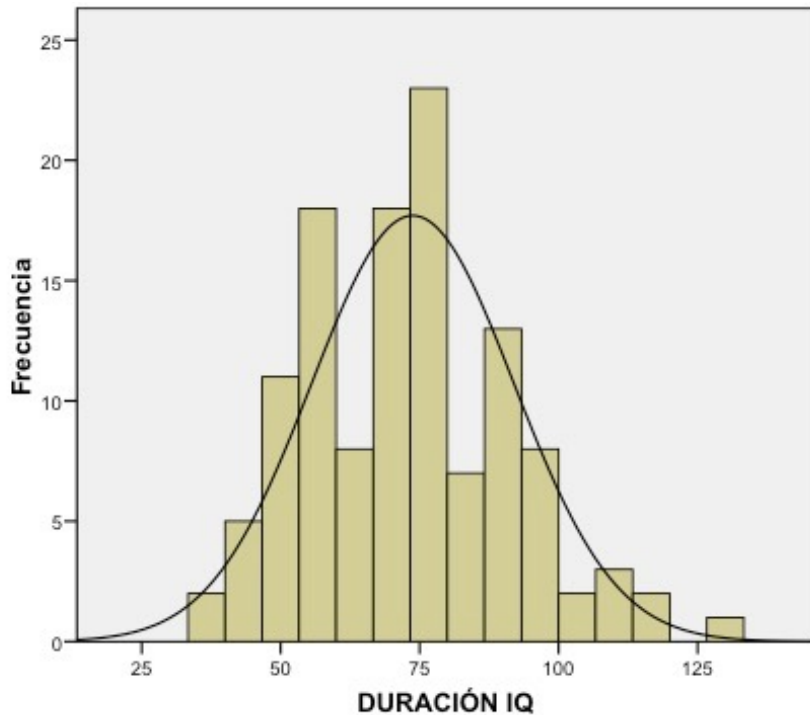
**Fig. 29. (IZQ.) HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE ΔHB MÍN.**  
**Fig. 30. (DCHA.) HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE ΔHTO MÍN.**

La pérdida media de sangre calculada según la fórmula de Nadler (182) y Good (181) fue de  $1388.85 \pm 485.73$  ml (fig. 31).



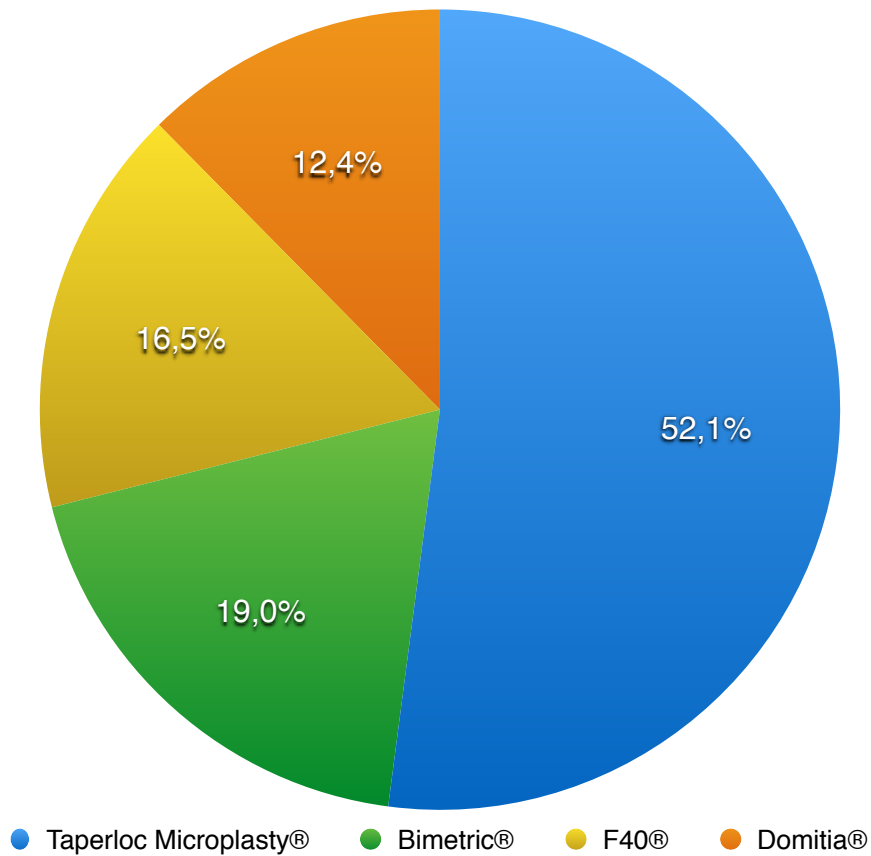
**Fig. 31. HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE VOLUMEN ESTIMADO DE SANGRE PERDIDA**

La duración media de la cirugía fue de  $73.77 \pm 18.18$  minutos, siendo el valor mínimo de 35 minutos y el máximo de 128 minutos (fig. 32).

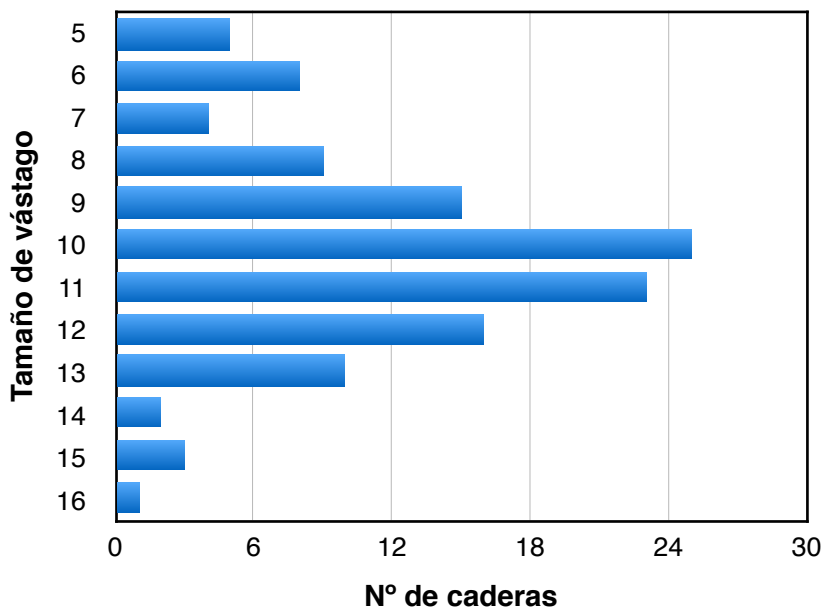


**Fig. 32. HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE DURACIÓN DE LA INTERVENCIÓN**

**El vástago más usado fue el modelo Taperloc Microplasty® (Biomet), en un 52.1% de las ocasiones (63 caderas).** Otros modelos utilizados fueron el vástago Bimetric® (Biomet) en 23 caderas (19%), el F40® (Biomet) en 20 caderas (16.5%) y el vástago Domitia® (Transysteme-JMT implants) en 15 caderas (12.4%) (fig. 33). **El tamaño de vástago más utilizado fue el nº 10 (20.7%, 25 caderas)** (fig. 34). Todas las cabezas utilizadas eran de cerámica y sus diámetros fueron 32 mm en 82 caderas (67.8%), 36 mm en 32 caderas (26.4%) y 28 mm en 7 caderas (5.8%) (fig. 35). La longitud de cuello más utilizada fue la estándar o media, con un 44.6% (54 caderas), seguida de la corta (43%, 52 caderas), la larga (10.7%, 13 caderas) y la extralarga (1.7%, 2 caderas) (fig. 36).

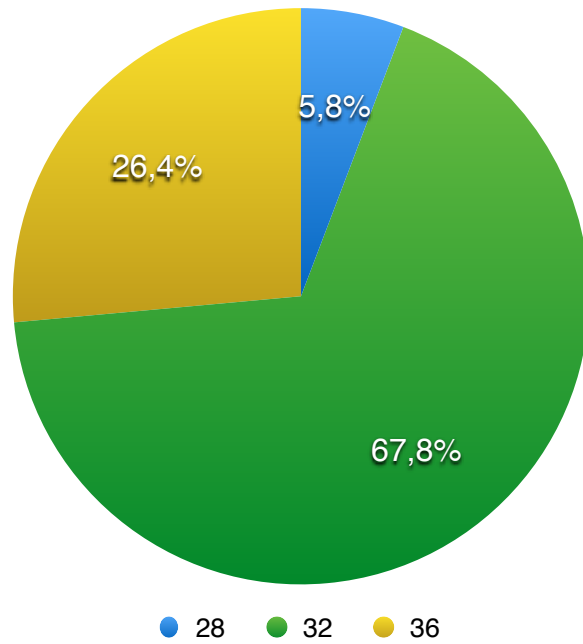


**Fig. 33. DIAGRAMA DE SECTORES PARA MODELO DE VÁSTAGO**

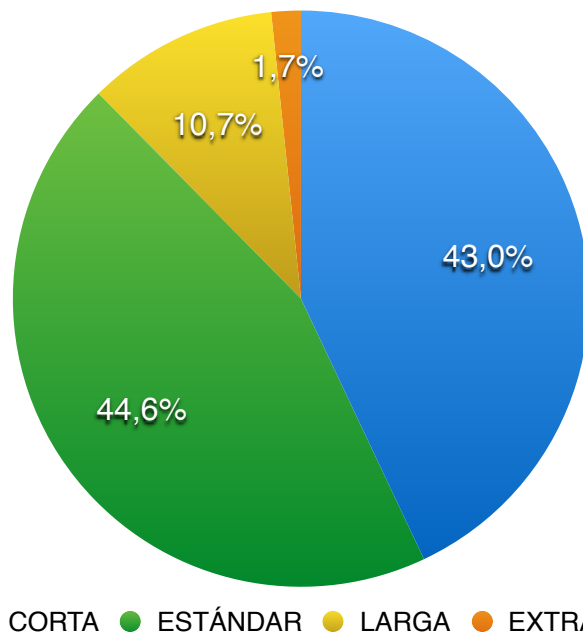


**Fig. 34. DIAGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE TAMAÑO DE VÁSTAGO**



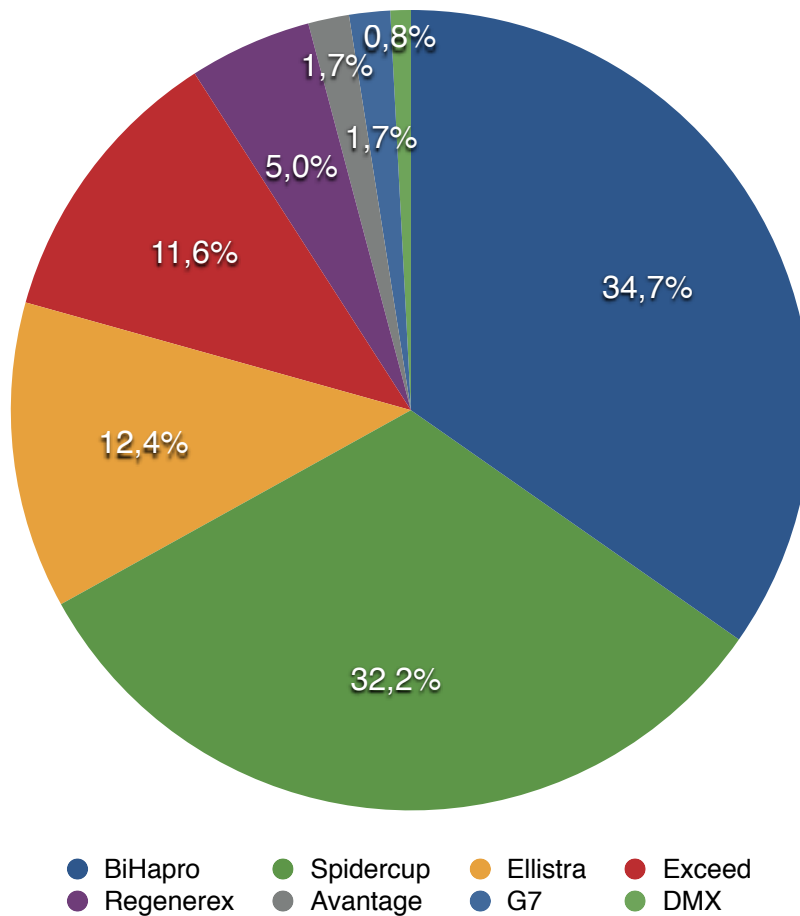


**Fig. 35. DIAGRAMA DE SECTORES PARA DIÁMETRO DE LA CABEZA**



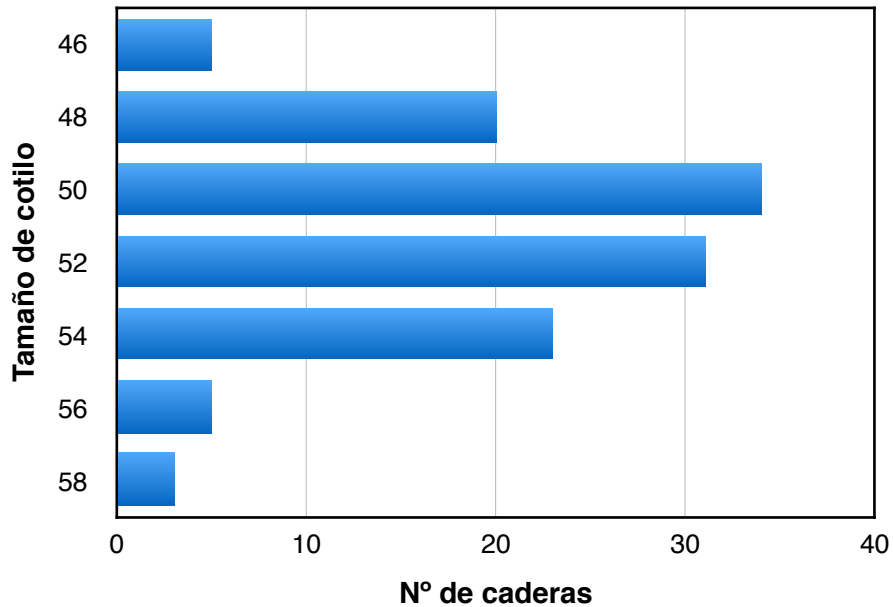
**Fig. 36. DIAGRAMA DE SECTORES PARA LONGITUD DEL CUELLO**

El modelo de coto utilizado de forma predominante fue el BiHapro® (Biomet), con un 34.7% (42 caderas). Otros modelos fueron Spidercup® (Biomet) un 32.2% (39 caderas), Ellistra® (Transysteme-JMT implants) un 12.4% (15 caderas), Exceed® (Biomet) un 11.6% (14 caderas), Regenerex® (Biomet) un 5% (6 caderas), Avantage® (Biomet) un 1.7% (2 caderas), G7® (Biomet) un 1.7% (2 caderas) y DMX® (Transysteme-JMT implants) un 0.8% (1 cadera) (fig. 37).

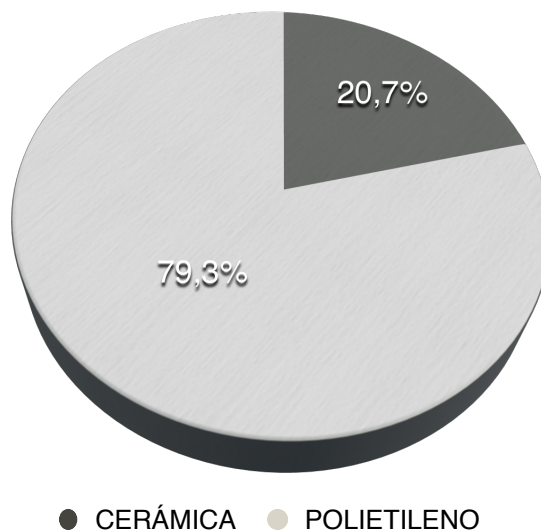


**Fig. 37. DIAGRAMA DE SECTORES PARA MODELO DE COTILO**

El tamaño más utilizado para el cotilo fue el 50 (34 caderas, 28.1%) (fig. 38). Los tornillos accesorios del cotilo se utilizaron en 4 caderas (3.3%). Un 20.7% de los insertos (25 caderas) fue de cerámica mientras que en el 79.3% restante (96 caderas) se utilizó polietileno de alto entrecruzamiento (fig. 39).

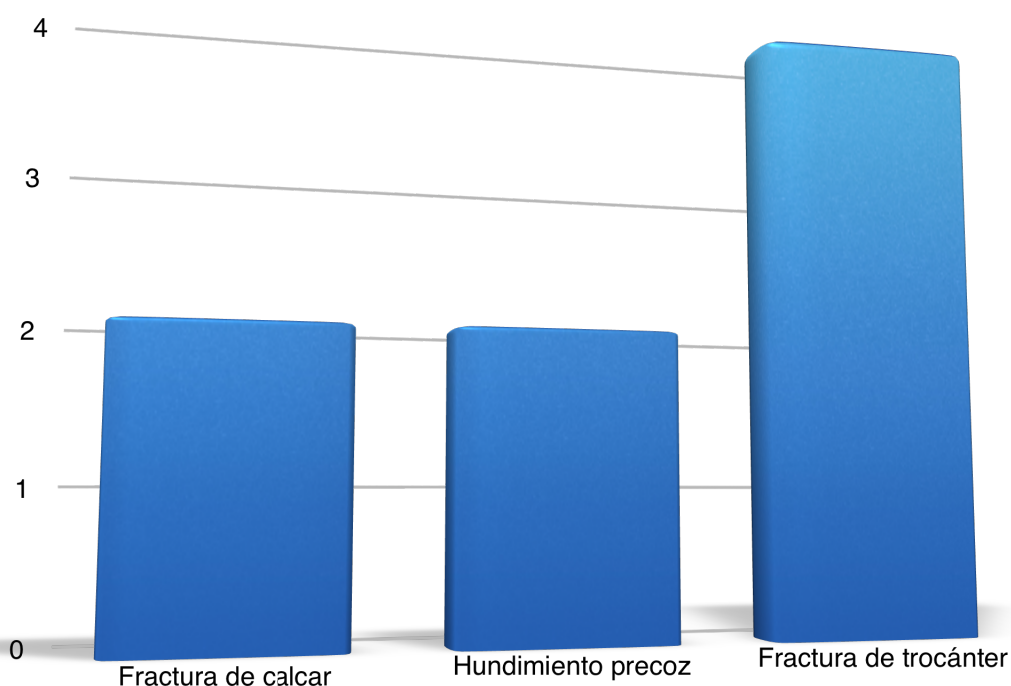


**Fig. 38. HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE TAMAÑO DE COTILO**



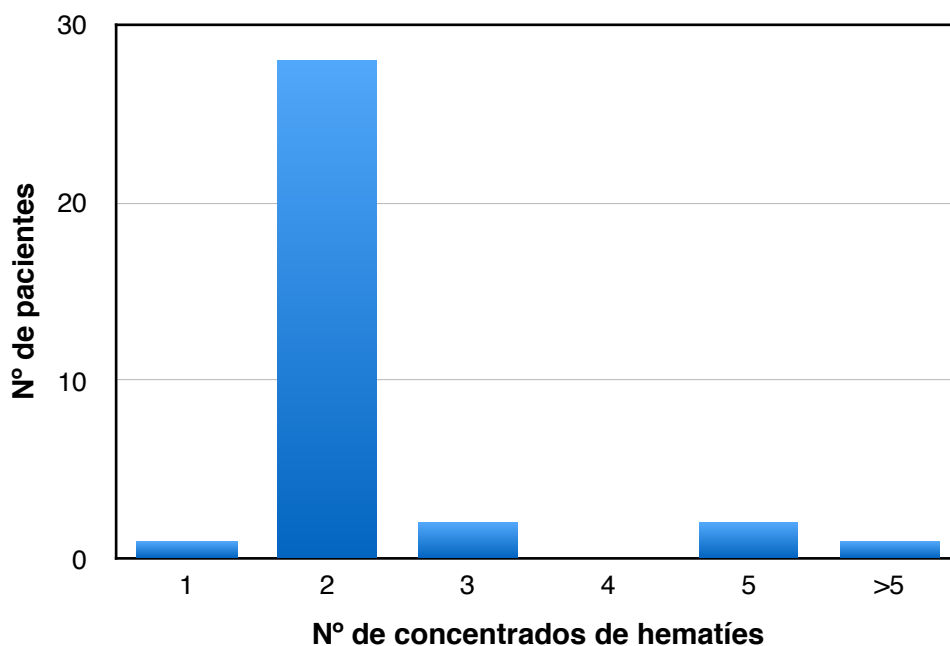
**Fig. 39. DIAGRAMA DE SECTORES PARA TIPO DE INSERTO**

Durante la recogida de datos, en 8 de las cirugías se detectó la aparición de una **fractura intraoperatoria**: 2 de ellas fueron aperturas del calcar que se solucionaron con un tornillo cortical, otras 2 debutaron con un hundimiento del vástago en el postoperatorio por lo que estos tuvieron que ser recambiados y otras 4 fueron fracturas del trocánter mayor (una de ellas produjo una insuficiencia glútea con luxación de la prótesis a las 24 horas de la cirugía, por lo que fue precisa una cirugía de revisión) (fig. 40).



**Fig. 40. DIAGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE FRACTURA INTRAOPERATORIA**

En lo referido a las transfusiones de sangre durante el ingreso, estas fueron **necesarias en 34 de las cirugías (28.1% de los pacientes)**. La cantidad transfundida fue 2 concentrados de hematíes la mayoría de las veces (en 28 ocasiones, un 22.8%). 2 pacientes (1.6%) necesitaron 3 concentrados de hematíes, otros 2 pacientes (1.6%) precisaron 5 concentrados de hematíes (fig. 41).



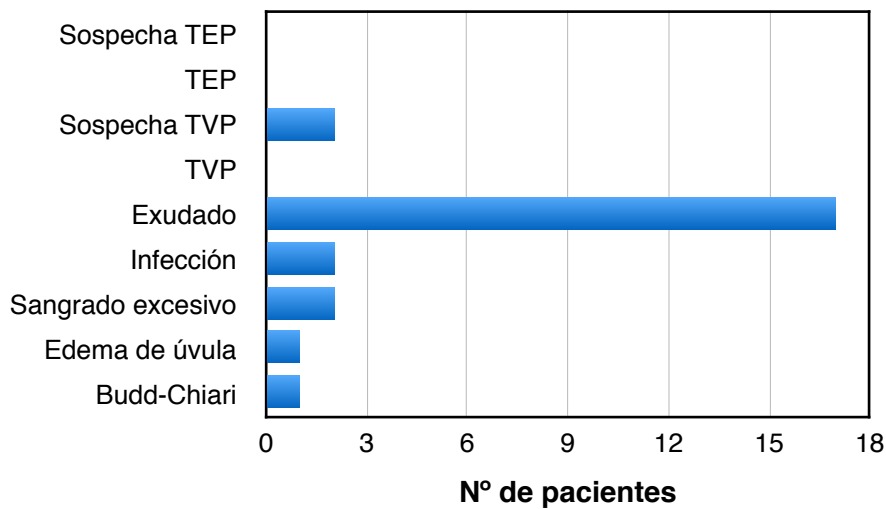
**Fig. 41. DIAGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE NÚMERO DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES**

Los valores extremos fueron 1 paciente (0.8%) que precisó únicamente 1 concentrado y otro paciente (0.8%) que precisó 11 concentrados de hematíes.

Ningún paciente presentó episodios compatibles con TEP durante el postoperatorio inmediato. 2 pacientes (1.7%) presentaron una sospecha clínica de TVP que no fue confirmada posteriormente con el EcoDoppler y que se resolvió espontáneamente.

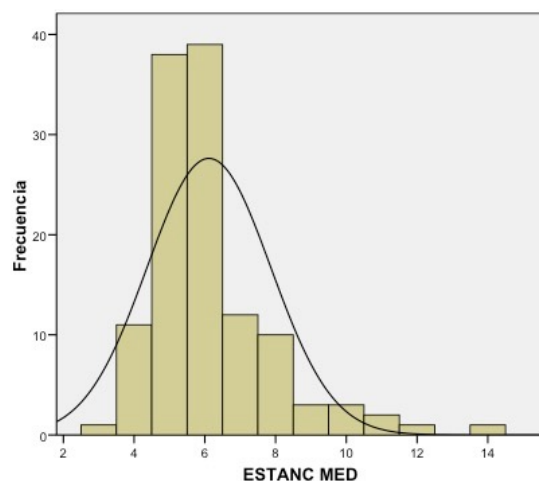
Se detectó salida de exudado serohemático por la herida quirúrgica en 17 pacientes (14%), aunque no se comprobó la evolución posterior hacia una infección en ninguno de ellos. 2 pacientes (1.7%) presentaron una infección dentro del primer mes tras la cirugía, que se solucionaron con el recambio de las partes móviles y un tratamiento antibiótico.

Otras complicaciones aparecidas fueron un sangrado excesivo que precisó la realización de arteriografía y angioTAC en 2 pacientes (1.7%), un edema de úvula durante el postoperatorio que se resolvió con tratamiento en un paciente (0.8%) y un síndrome de Budd-Chiari en otro paciente (0.8%) con antecedente de carcinoma de próstata (fig. 42).



**Fig. 42. DIAGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LAS COMPLICACIONES**

La estancia media total fue de 6 días (5-7) (fig. 43). **3 de los pacientes incluidos en el estudio (2.5%) habían fallecido en el momento de recoger los datos.**



**Fig. 43. HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA LA VARIABLE ESTANCIA MEDIA**

## 4.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

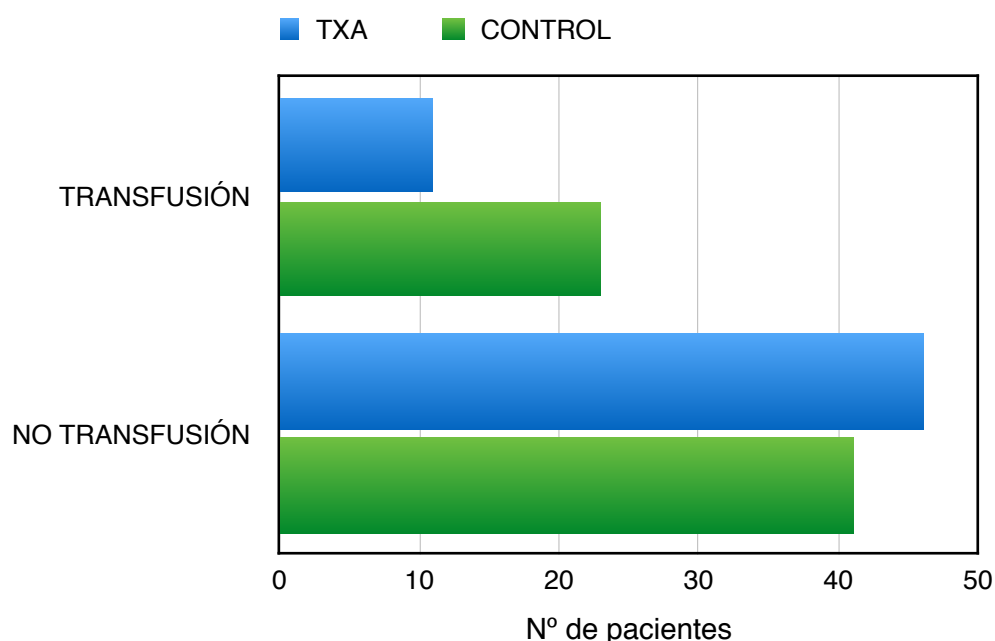
Con la finalidad de establecer la homogeneidad y comparabilidad entre los dos grupos de estudio (ácido tranexámico y control) se utilizaron los estadísticos T de Student y Chi cuadrado para todas las variables recogidas, según su naturaleza.

**Los grupos control y ácido tranexámico no presentaron diferencias estadísticamente significativas para las variables** edad ( $p= 0,9$ ), sexo ( $p= 0,54$ ), peso ( $p= 0,36$ ), talla ( $p= 0,58$ ), IMC ( $p= 0,58$ ), lado de la cirugía ( $p= 0,74$ ), hemoglobina previa a la cirugía ( $p= 0,33$ ), hematocrito previo a la cirugía ( $p= 0,27$ ), talla de vástago ( $p= 0,72$ ), modelo de vástago ( $p= 0,54$ ), diámetro de la cabeza femoral ( $p= 0,77$ ), tamaño de cotilo ( $p= 0,17$ ), modelo de cotilo ( $p= 0,40$ ), tipo de inserto ( $p= 0,73$ ), uso de tornillos en cotilo ( $p= 0,62$ ), presencia de exudado por la herida quirúrgica ( $p= 0,29$ ), diagnóstico de infección ( $p= 0,49$ ), fractura intraoperatoria ( $p= 1$ ), aparición de otras complicaciones ( $p= 0,21$ ), estancia media ( $p= 0,87$ ) y duración de la intervención ( $p= 0,34$ ). Con respecto a la medicación previa del paciente, no se encontraron diferencias significativas para ninguna de ellas: Sintrom® ( $p= 1$ ), HBPM ( $p= 0,49$ ), Adiro® 100 ( $p= 0,68$ ), Adiro® 300 ( $p= 1$ ), Clopidogrel ( $p=1$ ) y otros anticoagulantes orales ( $p= 0,47$ ). Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos en la presencia de antecedentes cardiovasculares del paciente ( $p= 0,83$ ) ni en la tasa de exitus ( $p= 0,10$ ).

**Se observa una tendencia a la significación estadística** en las variables longitud del cuello de la prótesis ( $p= 0,062$ ), hemoglobina a las 24 horas de la cirugía ( $p= 0,062$ ) y hematocrito a las 24 horas de la cirugía ( $p= 0,054$ ), encontrándose los valores de estas dos últimas a favor del grupo tratado con ácido tranexámico ( $10.68 \pm 1.36$  g/dl vs  $10.19 \pm 1.43$  g/dl y  $32.5 \pm 4.08\%$  vs  $31.02 \pm 4.27\%$ ).

**Resultaron estadísticamente significativas las variables descenso de hemoglobina a las 24 horas de la cirugía** ( $3.28 \pm 1.13$  g/dl en el grupo TXA frente a  $4.03 \pm 1.27$  g/dl en el grupo control;  $p= 0,001$ ), **descenso de hematocrito a las 24 horas de la cirugía** ( $9.51 \pm 3.44\%$  en el grupo TXA frente a  $11.86 \pm 3.68\%$  para el control;  $p< 0,001$ ), **valor más bajo de hemoglobina durante el ingreso** ( $10.03 \pm 1.39$  g/dl en el grupo TXA y  $9.28 \pm 1.58$  g/dl en el control;  $p= 0,007$ ), **punto más bajo de hematocrito durante el ingreso** ( $30.52 \pm 4.18\%$  para el grupo TXA y  $28.34 \pm 4.79\%$  para el control;  $p= 0,009$ ), **máxima caída en los niveles de hemoglobina durante el**

**ingreso** ( $3.93 \pm 1.44$  g/dl en el grupo TXA frente a  $4.94 \pm 1.39$  g/dl en el control;  $p < 0,001$ ), **máxima caída de los valores de hematocrito durante el ingreso** ( $11.87 \pm 4.68\%$  en el grupo TXA frente a  $14.54 \pm 4.26\%$  en el control;  $p = 0,001$ ), **volumen estimado de sangre perdida** ( $1216.75 \pm 410.46$  ml en el grupo TXA frente a  $1542.12 \pm 498.97$  ml en el control;  $p < 0,001$ ), **porcentaje de pacientes transfundidos** (19.3% en el grupo TXA y 35.9% en el grupo control;  $p = 0,042$ ) (fig. 44, tabla 2) y **número de concentrados transfundidos por paciente** ( $0.37 \pm 0.77$  en el grupo TXA y  $0.98 \pm 1.77$  en el control;  $p = 0,014$ ).



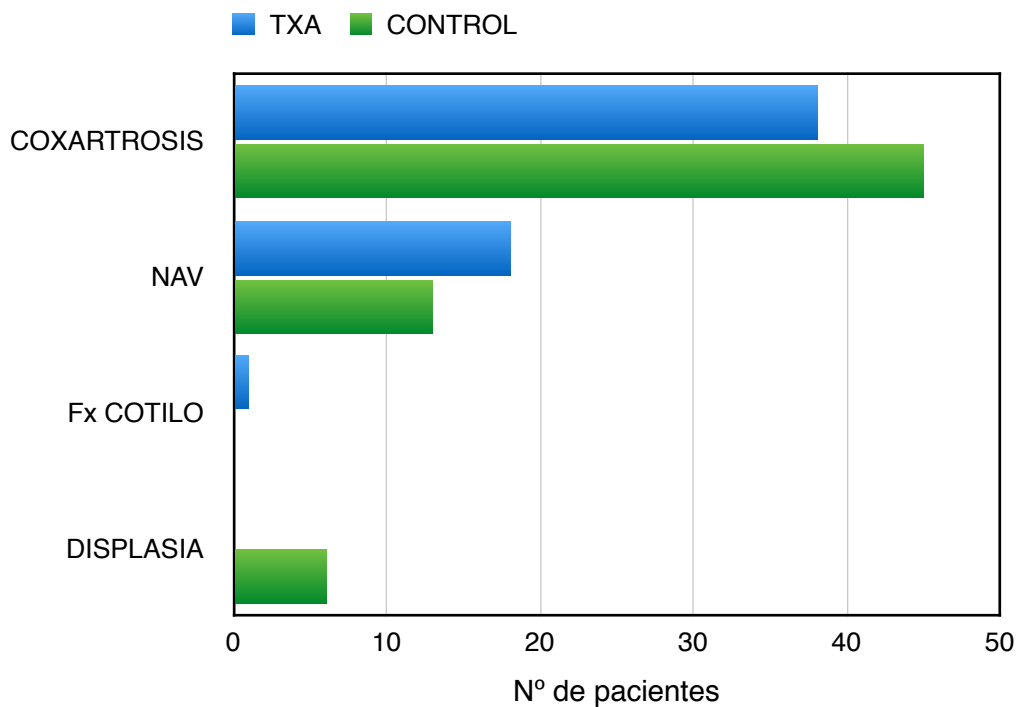
**Fig. 44. DIAGRAMA COMPARATIVO DE LA TRANSFUSIÓN ENTRE LOS GRUPOS TXA Y CONTROL**

	CONTROL	TXA	TOTAL
<b>TRANSFUSIÓN NO</b>	41 (64.1%)	46 (80.7%)	87 (71.9%)
<b>TRANSFUSIÓN SÍ</b>	23 (35.9%)	11 (19.3%)	34 (28.1%)
<i>TOTAL</i>	64 (100%)	57 (100%)	121 (100%)

**TABLA 2.** Tabla de contingencia para la variable TRANSFUSIÓN SI/NO frente a la variable ALEATORIZACIÓN (control/TXA), con sus frecuencias.



Del mismo modo, la **variable diagnóstico al ingreso presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos TXA y control (p= 0,013)**; la coxartrosis fue el motivo de la cirugía en un 70.3% de los pacientes del grupo control y en el 66.7% de los pacientes del grupo TXA, la necrosis avascular se presentó en un 20.3% en el grupo control y en un 31.6% en el grupo TXA, la fractura de cotilo solo se diagnosticó en 1 paciente del grupo TXA (1.8%) y la displasia en 6 pacientes del grupo control (9.4%) frente a ninguno del grupo TXA (fig. 45).



**Fig. 45. DIAGRAMA COMPARATIVO DEL DIAGNÓSTICO ENTRE LOS GRUPOS TXA Y CONTROL**

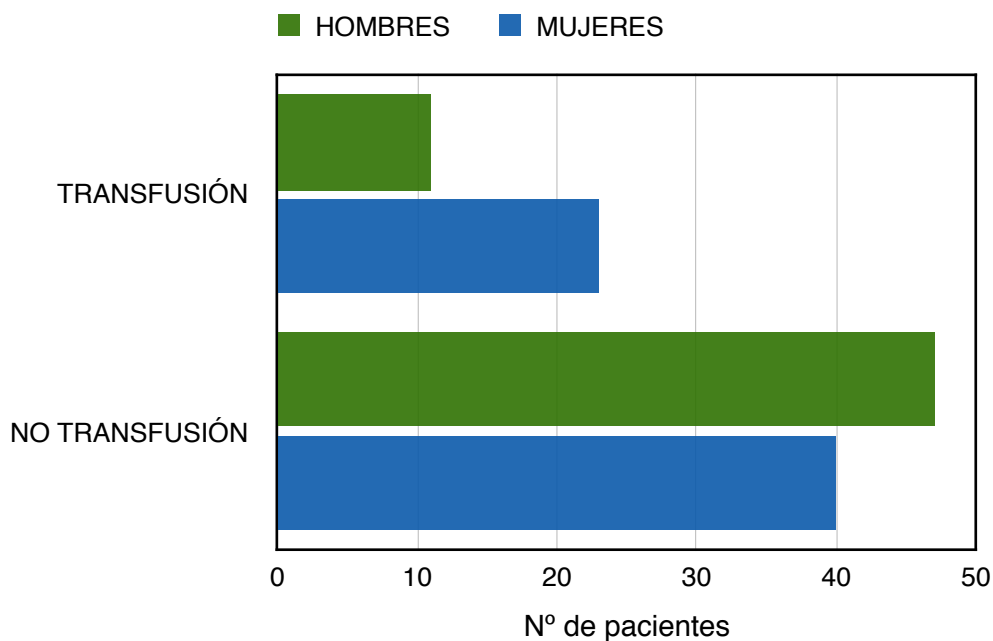
**En lo que se refiere a la variable principal a estudio, la necesidad de transfusión, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas** entre el grupo de pacientes transfundidos y no transfundidos con respecto a las variables edad (p= 0,36), IMC (p= 0,33), diagnóstico (p= 0,19), lado de la intervención (p= 0,30), modelo de vástago (p= 0,53), tamaño de vástago (p= 0,65), diámetro de la cabeza femoral (p= 0,65), longitud del cuello de la prótesis (p= 0,78), modelo de cotilo (p= 0,43), tamaño de cotilo (p= 0,24), tipo de inserto (p= 0,63), uso de tornillos en cotilo (p= 0,07), fractura intraoperatoria (p= 0,68), presencia de exudado por la herida quirúrgica (p= 0,77), infección protésica (p= 0,48), otras complicaciones durante el ingreso (p= 0,19),

pérdida de hemoglobina en las 24 primeras horas tras la cirugía ( $p= 0,095$ ), disminución del hematocrito las 24 primeras horas tras la intervención ( $p= 0,105$ ) y duración de la intervención ( $p= 0,52$ ).

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes transfundidos y no transfundidos con respecto a la variable medicación previa: Sintrom® ( $p= 1$ ), HBPM ( $p= 0,08$ ), Adiro® 100 ( $p= 1$ ), Adiro® 300 ( $p= 0,67$ ), Clopidogrel ( $p= 0,28$ ) y otros anticoagulantes orales ( $p= 0,28$ ). No se encontraron diferencias entre los grupos en la presencia de antecedentes cardiovasculares del paciente ( $p= 0,09$ ) ni en la tasa de exitus ( $p= 0,19$ ).

**Se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes transfundidos y el grupo de pacientes no transfundidos** en las variables **peso** ( $70.97 \pm 15.63$  Kg vs  $76.61 \pm 13.63$  Kg respectivamente;  $p= 0,05$ ), **talla** ( $161.65 \pm 8.23$  cm vs  $165.33 \pm 7.86$  cm;  $p= 0,024$ ), **hemoglobina previa** ( $13.21 \pm 1.64$  g/dl vs  $14.45 \pm 1.29$  g/dl;  $p < 0,001$ ), **hematocrito previo** ( $39.71 \pm 4.6\%$  vs  $43.55 \pm 3.74$ ;  $p < 0,001$ ), **valor de la hemoglobina a las 24 horas de la cirugía** ( $9.22 \pm 1.44$  g/dl vs  $10.89 \pm 1.08$  g/dl;  $p < 0,001$ ), **nivel de hematocrito a las 24 horas de la cirugía** ( $28.07 \pm 4.29\%$  vs  $33.15 \pm 3.25\%$ ;  $p < 0,001$ ), **punto más bajo de hemoglobina durante el ingreso** ( $7.99 \pm 1.19$  g/dl vs  $10.28 \pm 1.13$  g/dl;  $p < 0,001$ ), **cifra más baja de hematocrito durante el ingreso** ( $24.43 \pm 3.55\%$  vs  $31.30 \pm 3.40\%$ ;  $p < 0,001$ ), **pérdida máxima de hemoglobina** ( $5.21 \pm 1.69$  g/dl vs  $4.17 \pm 1.31$  g/dl;  $p < 0,001$ ), **pérdida máxima de hematocrito** ( $15.28 \pm 5.04\%$  vs  $12.50 \pm 4.26\%$ ;  $p= 0,003$ ), **estancia media** ( $6.62 \pm 2.04$  días vs  $5.92 \pm 1.58$  días;  $p= 0,048$ ), **volumen estimado de sangre perdida** ( $1619.05 \pm 545.25$  ml vs  $1298.88 \pm 431.26$  ml;  $p= 0,003$ ) y **número de concentrados de hematíes transfundidos** ( $2.47 \pm 1.7$  unidades vs  $0$ ;  $p < 0,001$ ).

**La variable sexo del paciente** también presentó diferencias significativas entre los 2 grupos de transfusión: de todos los pacientes transfundidos un 32.4% fueron hombres mientras que el 67.6% restante eran mujeres ( $p= 0,032$ ) (fig. 46, tabla 3).



**Fig. 46. DIAGRAMA COMPARATIVO PARA LA TRANSFUSIÓN SEGÚN EL SEXO**

	TRANSFUSIÓN NO	TRANSFUSIÓN SÍ	TOTAL
MUJER	40 (46%)	23 (67.6%)	63 (52.1%)
HOMBRE	47 (54%)	11 (32.4%)	58 (47.9%)
TOTAL	87 (100%)	34 (100%)	121 (100%)

**TABLA 3.** Tabla de contingencia para la variable TRANSFUSIÓN SI/NO frente a la variable SEXO (HOMBRE/MUJER), con sus frecuencias.

Se calculó el número necesario de pacientes a tratar para evitar una transfusión, mediante una tabla de contingencia 2x2 (tabla 4). El ácido tranexámico aparece como un factor de protección para la transfusión (RR= 0,54; IC95% 0.29-0.99). El NNT calculado fue de 7 pacientes (con cada 7 pacientes que se tratan con TXA se evitaría una transfusión).

	<b>TRANSFUNDIDOS</b>	<b>NO TRANSFUNDIDOS</b>	<i>TOTAL</i>
<b>TXA</b>	11	46	<i>57</i>
<b>NO TXA</b>	23	41	<i>64</i>
<i>TOTAL</i>	<i>34</i>	<i>87</i>	<i>121</i>

**TABLA 4.** Tabla de contingencia 2x2 para calcular el NNT y el riesgo relativo para la transfusión con el uso del ácido tranexámico.

### 4.3. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Con la finalidad de evaluar la influencia de distintas variables **sobre la variable dependiente transfusión**, se realizó un análisis de regresión logística. Las variables introducidas en primer lugar fueron edad, sexo, aleatorización (TXA/control) y hemoglobina previa. Con este modelo **se obtuvo un porcentaje global correcto de 80.2% y resultaron significativas para la transfusión las variables aleatorización (OR= 3,88; IC95% 1,41-10,67; p= 0,008) y hemoglobina previa (OR= 0,48; IC95% 0,33-0,72; p< 0,001).**

En segundo lugar, se añadió la variable hemoglobina mínima a las anteriores: edad, sexo, aleatorización y hemoglobina previa. Con este modelo **el porcentaje global correcto fue de 94.2% y únicamente aparecen como significativas la hemoglobina previa (OR= 0,042; IC95% 0,010-0,17; p< 0,001) y la hemoglobina mínima (OR= 18,22; IC95% 4,97-66,84; p< 0,001).**

Posteriormente se realizó un nuevo análisis con las variables edad, sexo, aleatorización, hemoglobina previa y volumen estimado de sangre perdida, **obteniéndose en este caso un porcentaje global correcto de 89.3% y resultando significativas las variables sexo (OR= 4,98; IC95% 1,12-22,23; p= 0,035), hemoglobina previa (OR= 0,18; IC95% 0,091-0,36; p< 0,001) y volumen estimado de sangre perdida (OR= 1,005; IC95% 1,003-1,008; p< 0,001).**

Se repitió el análisis anterior **eliminando la variable sexo del paciente. Se obtuvo un porcentaje global correcto de 87.6% y resultaron significativas nuevamente las variables hemoglobina previa (OR= 0,17; IC95% 0,088-0,35; p< 0,001) y volumen estimado de sangre perdida (OR= 1,005; IC95% 1,003-1,008; p< 0,001).**

El siguiente análisis incluyó únicamente las variables aleatorización, hemoglobina previa y volumen estimado de sangre perdida. **Se obtuvo un porcentaje global correcto de 87.6% y resultaron estadísticamente significativas las variables hemoglobina previa (OR= 0,17; IC95% 0,088-0,35); p< 0,001) y volumen estimado de sangre perdida (OR= 1,005; IC95% 1,003-1,006; p< 0,001).**

Para el último análisis se mantuvieron las variables aleatorización, hemoglobina previa y volumen según sexo **y se añadió la variable displasia** (una de las categorías de la variable diagnóstico). Se obtuvo en este caso **un porcentaje global correcto de 90.1% y resultaron significativas las variables hemoglobina previa (OR= 0,15; IC95% 0,067-0,32; p< 0,001), volumen estimado de sangre perdida (OR= 1,005; IC95% 1,003-1,007; p< 0,001) y displasia (OR= 13,95; IC95% 1,55-125,33; p= 0,019).**

## **5. DISCUSIÓN**





## 5.1. SOBRE EL PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

Este trabajo se ha planteado como un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con la finalidad de evaluar la efectividad del ácido tranexámico tópico disminuyendo el sangrado y las necesidades transfusionales en los pacientes que son sometidos a una artroplastia total primaria de cadera de forma electiva. La aleatorización permite eliminar el sesgo de selección que puede tener lugar al incluir a los pacientes en un grupo o en otro; sin ella, el autor podría verse inclinado a incluir en el grupo de intervención aquéllos pacientes que tuvieran mejor pronóstico clínico de entrada o menos posibilidades de sufrir alguna complicación con el tratamiento. En el caso que nos ocupa, no aleatorizar podría haber hecho que los grupos de estudio fueran ampliamente desiguales, por ejemplo, por haber colocado a los pacientes más jóvenes o con una hemoglobina inicial más alta en el grupo del ácido tranexámico, provocando así unas diferencias en el sangrado postoperatorio y en las necesidades de transfusión mayores de lo que cabría esperar con la aleatorización. Esta es, por tanto, una medida que aporta calidad al estudio. Revisando la literatura sobre el ácido tranexámico, aunque algunos autores hacen un estudio retrospectivo (59, 126, 127, 142) y otros utilizan controles históricos (134, 139, 168, 180), lo que elimina la posibilidad de aleatorización, lo más habitual es que se traten de estudios aleatorizados (10, 70, 71, 75, 143, 154, 167, 169, 171).

El hecho de que exista un ciego evita del mismo modo que se produzcan sesgos. De no establecer un ciego, el cirujano podría intentar ser más cuidadoso con la hemostasia si supiera que está utilizando el fármaco y por tanto alterar los resultados a favor del efecto hemostático del ácido tranexámico. Un posible sesgo de este estudio es el hecho de que hayan participado varios cirujanos (aunque utilizando siempre la misma vía quirúrgica), ya que la experiencia y habilidad quirúrgica no es la misma en todos ellos. De haber limitado el número de cirujanos podría haberse obtenido un sangrado intraoperatorio más uniforme, al tratarse de agresiones quirúrgicas más similares.

En el Servicio de Traumatología del Hospital Río Hortega se utilizan predominantemente las prótesis de cadera *pressfit*. No existe riesgo de sesgo en este sentido ya que en ningún paciente se utilizaron componentes cementados, que como ya habían apuntado algunos autores (144, 169), podrían disminuir el sangrado al

“sellar” la salida de hematíes desde la esponjosa, siendo dicho efecto además dependiente del número de componentes que se cimente (145, 146, 148).

La decisión de haber elegido la vía tópica obedece a 2 razones principales: en primer lugar, es una forma de administración muy cómoda, ya que se instila la dilución como si se tratara de un lavado más de los muchos que se realizan durante la cirugía y no representa ninguna pérdida en términos de tiempo. En segundo lugar, se trata de una vía *a priori* igual de segura que la intravenosa: aunque el fármaco se ha usado por esta vía en la cirugía cardíaca con buenos resultados (96, 191-193), fueron Alshryda *et al.*, autores de los estudios TRANX-K (183) y TRANX-H (184) los que partieron de la hipótesis de que la administración intravenosa del TXA provoca un reparto sistémico del fármaco, llegando muy poca cantidad a la articulación diana (cadera/rodilla). Proponen que utilizando el fármaco de forma local podría aumentarse su concentración en la región de interés, mejorando por tanto su efectividad y disminuyendo además los efectos secundarios (que estarían producidos mayoritariamente por el reparto sistémico del TXA). Muchos autores posteriormente han corroborado la eficacia y seguridad de esta vía, tanto en las prótesis de cadera como en las prótesis de rodilla (88, 180, 186, 194-199).

Con respecto a la dosis utilizada, la literatura cuenta con muy diversas opciones: 2 g en 20 ml (194), 1 g en 10 ml (195), 250 mg ó 500 mg en 25 ml (196), 1500 mg en 50 ml (198), 2 g en 75 ml (88), 3 g en 100 ml (180), 3 g en 30 ml (186), 3 g en 150 ml (199)...Todas ellas demuestran tener una buena eficacia con escasas complicaciones.

La dosis elegida para este trabajo fue una intermedia de 1.5 g de ácido tranexámico diluidos en 45 ml de suero fisiológico. La solución final contenía 60 ml, una cantidad muy fácil de repartir de forma equitativa en los 3 momentos en los que se utilizó (tras el fresado del cotilo, tras la preparación del canal medular y a través del drenaje una vez cerrada la fascia). Haber elegido aplicar el fármaco en 3 momentos dentro de la propia cirugía se debe al hecho de que algunos autores demostraron que el ácido tranexámico después de la intervención carece del efecto deseado (77, 173, 174, 200), quizá porque el aumento de fibrinólisis que se produce durante la cirugía es una reacción en cascada y resulta más fácil controlarla en sus fases iniciales (201).

El drenaje de Redon se clampó durante una hora en todos los casos; esto permite en primer lugar que el ácido tranexámico introducido a través de él en el último momento del cierre de la herida quirúrgica no refluya; en segundo lugar, para algunos autores esta parece ser una medida que por sí misma disminuye el sangrado postoperatorio (156-160). No obstante, otros autores no están de acuerdo con esta afirmación (161).

La variable principal a estudio fue la tasa de transfusión o porcentaje de pacientes transfundidos dentro del grupo TXA y dentro del grupo control. Con la finalidad de poder comparar los resultados y las diferencias entre los dos grupos con respecto a esta variable, resulta de capital importancia que los criterios de transfusión no sean arbitrarios sino que estén definidos de forma clara y concisa: hemoglobina menor o igual a 8.5 g/dl ó bien hematocrito menor o igual a 25%, en presencia de por lo menos uno de los siguientes síntomas: cefalea, mareo, taquicardia, hipotensión (para las cifras habituales del paciente) o malestar general. Muchos de los autores definen claramente los criterios de transfusión (9, 79, 168, 180, 183, 184, 186).

El tamaño muestral necesario para demostrar una reducción en la tasa de transfusión tras la artroplastia total de cadera del 30% teórico al 10%, con una potencia estadística del 80%, un nivel de significación del 5% y unas pérdidas estimadas del 10% se calculó en 124. De los pacientes incluidos en un primer momento, 2 no pudieron ser identificados y un tercero no cumplió los criterios de inclusión, ya que se trataba de una fractura de cadera que se intervino mediante una prótesis parcial de Thompson. El número total de pacientes analizados fue 119 (121 caderas). El tamaño muestral obtenido se dio por válido al tener unas pérdidas inferiores al 10%.

A diferencia de otros trabajos (88, 170, 171, 183, 184), no fueron excluidos los pacientes con antecedentes cardiovasculares ni con medicación anticoagulante o antiagregante, ya que por una parte, uno de los objetivos planteados del estudio es demostrar la seguridad del fármaco por vía tópica cuando existen este tipo de antecedentes y por otra, no incluir a los pacientes que teóricamente tienen más riesgo de tener efectos secundarios podría sesgar el resultado y aparentar una seguridad cardiovascular que no es real. Wind, en su trabajo publicado en el año 2014 (202) utilizó el ácido tranexámico por vía tópica en lugar de por vía intravenosa en los

pacientes que habían tenido un evento cardíaco diagnosticado los 6 meses previos a la cirugía, se les hubiera colocado un stent durante el año anterior o hubieran presentado un evento de tipo tromboembólico en algún momento. En lo relativo a las causas de artroplastia primaria tampoco fue excluido ningún paciente; Niskanen (171) excluye a los pacientes con artritis reumatoide y con osteonecrosis en su publicación sobre PTC e Ishida (194) excluye a los pacientes con artritis reumatoide en su estudio sobre PTR.

## 5.2. SOBRE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Las causas de artroplastia fueron la coxartrosis primaria, la necrosis avascular, la displasia y la fractura antigua de cotilo.

Con respecto a los datos de filiación, la media de edad de los pacientes fue la que cabría esperar en una población sometida a artroplastia total primaria de cadera, entre los 50 y los 60 años ( $65.48 \pm 12.48$ ). Llama la atención la tendencia clara al sobrepeso y la obesidad que existe en esta población, con un IMC medio de  $27.75 \pm 4.76$  Kg/m<sup>2</sup> (se considera sobrepeso entre 27 y 30 Kg/m<sup>2</sup> y obesidad a partir de 30 Kg/m<sup>2</sup>). La mayor parte de la población intervenida eran mujeres (52.1%) y el lado predominante fue el derecho (54.5%).

Casi el 10% de los pacientes presentó algún antecedente de tipo cardiovascular, siendo los 2 más frecuentes el accidente cerebrovascular (ACV) y la fibrilación auricular (FA). De todos los pacientes con antecedentes de tipo cardiovascular, 3 habían sido sometidos a cirugía de revascularización coronaria y/o cirugía de reemplazo valvular. Los antecedentes fueron muy heterogéneos aunque en ningún caso se contraindicó la cirugía por parte del Servicio de Anestesia. La medicación previa de los pacientes incluyó la heparina de bajo peso molecular, el acenocumarol, el ácido acetil salicílico, el clopidogrel y la sulodexida. El acenocumarol, el clopidogrel y el ácido acetil salicílico de 300 mg fueron retirados previamente a la cirugía, como se hace habitualmente (5 días antes para el acenocumarol y 7 para el clopidogrel y el AAS). Se dejó un mínimo de 12 horas entre la última dosis de HBPM y la cirugía.

Prácticamente la mitad de los pacientes fueron aleatorizados en el grupo del ácido tranexámico (47.1%) y la otra mitad en el grupo control (52.9%), siendo esta proporción la más habitual en la literatura (88, 166, 167, 169, 184, 197, 203).

Los niveles de hemoglobina previos a la cirugía fueron de  $14.10 \pm 1.50$  g/dl y la duración media de la cirugía fue de aproximadamente 74 minutos, aunque con unos valores extremos de 35 minutos y 128 minutos. A este respecto, conviene señalar que March observó en su trabajo (204) que un tiempo quirúrgico mayor y unos niveles de hemoglobina previos a la cirugía más bajos se asociaban a una mayor necesidad de transfusión.

Se utilizaron diversos modelos de vástago y de cotilo, todos ellos sin cementar, como ya se ha comentado anteriormente. Se recogió también el tamaño de dichos componentes, ya que podría pensarse que un mayor tamaño de prótesis conlleva un mayor fresado y por tanto un teórico mayor sangrado que cuando se utilizan componentes más pequeños. Aunque se apuntaron también el diámetro y material de la cabeza, longitud del cuello y el tipo de inserto, probablemente todas estas variables carezcan de importancia sobre el sangrado, las necesidades transfusionales o la duración de la cirugía.

Los pacientes que presentaron fracturas intraoperatorias tampoco fueron excluidos del estudio; König excluye de su análisis un paciente que tuvo una fractura intraoperatoria y otro que precisó una osteotomía subtrocantérea (180). La mayor parte de estas fracturas fueron detectadas en el acto quirúrgico pero 2 de ellas debutaron en el postoperatorio con un hundimiento del vástago (cabe pensar que dicho hundimiento obedece a una fractura intraoperatoria que pasó desapercibida en un primer momento, puesto que ninguno de los 2 pacientes había sufrido antecedente traumático).

No se contabilizó el volumen de sangre de los drenajes como hacen otros autores (77, 154, 167, 171, 183, 194, 203), puesto que en trabajos previos del Servicio se ha intentado pero resulta operativamente muy complicado; la pérdida de sangre se ha calculado tal y como hace König en su estudio (180): mediante una fórmula matemática basada en el volumen de sangre total que se estima posee el paciente

según el sexo, peso, talla y los niveles de hemoglobina. Esta fórmula fue descrita por Nadler (182) y Good (181) y es un método sencillo de aplicar, aunque tiene una tendencia a la infraestimación del volumen perdido en sangrados moderados (de aproximadamente el 10% del volumen total) (205). A pesar de esto, el volumen medio de sangre perdida que se ha calculado en esta Tesis ha sido de  $1388.85 \pm 485.73$  ml, dato muy similar al que aparece en otros estudios publicados anteriormente (630-2292 ml, con una media de 1236 ml (5) y 380-2250 ml (6)).

La tasa global de transfusión ha sido del 28.1%, muy cercano al 33% establecido en otros estudios (7, 8). La mayor parte de los pacientes recibió 2 concentrados de hematíes, según el protocolo habitual del Servicio de Traumatología del Hospital Río Hortega. Un paciente recuperó unos niveles adecuados de hemoglobina y hematocrito con sólo un concentrado, mientras que otro precisó un total de 11 concentrados entre los intra y los postoperatorios.

No se detectaron episodios compatibles con TEP en ningún paciente. 2 de los pacientes presentaron una sospecha clínica de trombosis venosa que no pudo ser confirmada con ecoDoppler en ninguno de los dos casos y que además se resolvieron de forma espontánea. Como ya se ha comentado anteriormente en varios puntos de este trabajo, lo más habitual en la literatura es la ausencia de este tipo de complicaciones en casi todas las series. De forma excepcional, Wind detecta en su estudio 3 tromboembolismos pulmonares y una trombosis venosa profunda en el grupo control y un episodio de TVP en el grupo en que se utilizó TXA tópico (202).

Se recogieron también los casos que presentaron un exudado serohemático por la herida quirúrgica, aunque ninguno evolucionó hacia una infección. Un total de 2 pacientes presentaron síntomas de infección protésica precoz (en el primer mes de tras la cirugía). Uno de estos pacientes se trataba de una obesa mórbida. Ambos casos se resolvieron con recambio de las partes móviles (polietileno y cabeza), lavado y antibioterapia.

Dos pacientes presentaron un sangrado constante y de difícil control en el postoperatorio, por lo que se realizó tanto angioTAC como arteriografía, sin encontrarse la causa del sangrado en ninguno de los dos pacientes. Se detectaron otras complicaciones como un edema de úvula durante el postoperatorio y un síndrome de Budd-Chiari en un paciente con antecedente de carcinoma de próstata a los 2 días de la cirugía que desencadenó su muerte. Otros 2 pacientes murieron: uno por fibrosis pulmonar a los 5 meses de la cirugía y otro por carcinomatosis peritoneal a los 6 meses de la cirugía.

### 5.3. SOBRE LA ESTADÍSTICA INFERENCIAL I (GRUPOS DE ESTUDIO)

Los dos grupos del estudio (TXA y control) no presentaron diferencias estadísticamente significativas en las variables de filiación (edad, sexo, talla, peso, IMC, lado de la cirugía, antecedentes de tipo cardiovascular y medicación previa). Esta situación se debe con mucha probabilidad a la aleatorización de la muestra que como se ha comentado anteriormente, mejora la comparabilidad entre los grupos al hacerlos más homogéneos. Por contra, sí que aparecieron diferencias estadísticamente significativas en la variable diagnóstico al ingreso: mientras que la coxartrosis y la necrosis avascular se repartió de forma bastante equitativa entre los dos grupos, no ocurrió lo mismo con la fractura de codo (sólo hubo un caso y se aleatorizó en el grupo TXA) ni con la displasia (los 6 casos se aleatorizaron en el grupo control). Este hecho podría representar un sesgo ya que en teoría la displasia de cadera puede suponer una cirugía más compleja, más larga y por tanto con un mayor sangrado. En el grupo de las displasias, la duración de la cirugía estuvo comprendida entre los 60 y los 115 minutos y el volumen estimado de sangre perdida entre los 1177.39 ml de mínima y los 1713.32 ml de máxima (la media del grupo control fue de 1542.12 ml). No obstante, la duración de la intervención entre los grupos del ácido tranexámico y control no presentó diferencias estadísticamente significativas, por lo que resulta difícil atribuir un mayor sangrado al grupo de las displasias únicamente por el tiempo teóricamente mayor de la cirugía.

Otras variables obtenidas durante la cirugía tampoco presentaron diferencias significativas entre los dos grupos: modelo y talla de vástago, modelo y talla de cotilo, diámetro de la cabeza, tipo de inserto, uso de tornillos en cotilo y aparición de fracturas intraoperatorias. Al no saber el grupo al que pertenece cada paciente se minimiza la posibilidad de que el cirujano cometa un sesgo durante el tratamiento.

Algunos miembros del Servicio tuvieron la sensación durante el estudio que algunos pacientes presentaban un excesivo exudado seroso por la herida quirúrgica; en un principio se pensó que este exudado podría ser más frecuente en uno de los dos grupos pero al analizar los resultados no fue así y las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas. Tampoco se encontraron diferencias significativas en el diagnóstico de infección ni en la presencia de otras complicaciones.

La estancia media fue muy similar en los dos grupos (aproximadamente 6 días) y las diferencias entre los grupos no fueron significativas. En la mayoría de los estudios revisados, aunque suele existir una tendencia a una estancia media menor en el grupo del ácido tranexámico, normalmente no resulta significativa. Por ejemplo, en el estudio TRANX-H (184) la estancia media en el grupo TXA fue de 5.2 días mientras que en el control fue de 6.2 días, aunque sin significación; Martin (10) tampoco encuentra diferencias en la estancia media entre los dos grupos. Kazemi (172) encuentra una estancia media más larga en el grupo control pero también sin significación estadística. Esta tendencia a una estancia media menor en el grupo TXA podría deberse a una recuperación del paciente teóricamente más rápida al sangrar menos y necesitar menos transfusiones cuando se administra TXA. No obstante, König (180) y Gilbody (186) sí encuentran unas diferencias significativas en la estancia media entre el grupo TXA y el control.

Resulta importante reseñar que los 3 pacientes que murieron en el estudio pertenecían al grupo en el que se administró ácido tranexámico aunque no se pudieron demostrar diferencias significativas a este respecto entre los 2 grupos ( $p=0,10$ ). Dos de ellos murieron meses después de la cirugía (uno de fibrosis pulmonar y el otro por carcinomatosis peritoneal), por lo que su relación con el ácido tranexámico parece altamente improbable. El otro paciente murió en el contexto de un carcinoma de próstata por un síndrome de Budd-Chiari a los 2 días de la cirugía. Dicho síndrome



consiste en una trombosis de las venas hepáticas que se produce en alteraciones de la coagulación como el factor V Leyden, mutaciones en el gen de la protrombina y el déficit de proteína C. Además se puede presentar como un síndrome paraneoplásico en algunos tipos de cáncer. Un estudio del año 2010 relaciona la disminución en la capacidad de fibrinólisis como un factor que influye de forma muy importante en la patogenia del síndrome de Budd-Chiari (206).

Por tanto, aunque este paciente tuviera un carcinoma, no puede descartarse por completo que el uso de TXA tuviera un papel en el desarrollo de esta patología. No obstante, no ha podido encontrarse literatura que relacione directamente el uso de ácido tranexámico con el síndrome de Budd-Chiari.

Existen 3 variables que presentaron una tendencia a la significación estadística: la primera de ellas es la longitud del cuello de la prótesis ( $p= 0,062$ ) aunque este hallazgo probablemente carezca de importancia clínica. Las otras 2 son la hemoglobina y el hematocrito a las 24 horas de la cirugía. Estas 2 variables, sin llegar a tener una clara significación estadística, sí que tienen una tendencia favorable al grupo del ácido tranexámico. En el caso de la hemoglobina, los niveles a las 24 horas fueron de  $10.68 \pm 1.36$  g/dl para el grupo TXA y de  $10.19 \pm 1.43$  g/dl para el grupo control. Los niveles de hematocrito a las 24 horas fueron  $32.5 \pm 4.08\%$  para el grupo TXA y  $31.02 \pm 4.27\%$  para el grupo control. Yamasaki obtiene en sus 2 trabajos sobre las prótesis de cadera unos niveles más altos de hemoglobina y hematocrito a las 24 horas de la cirugía en el grupo del ácido tranexámico (169, 170). March también encuentra unos niveles más altos de hemoglobina tras la cirugía cuando utiliza 1 g intravenoso de TXA en la inducción anestésica en su estudio comparando las prótesis convencionales frente a las *resurfacing* (204). En el estudio TRANX-H (184) se obtienen unas diferencias entre los 2 grupos tanto en la hemoglobina a las 24 horas de la cirugía (0.84 g/dl) como en el hematocrito a las 24 horas de la cirugía (2.4%) a favor del grupo del ácido tranexámico.

Aunque no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en los niveles preoperatorios de hemoglobina y hematocrito, el grupo del ácido tranexámico sí presentó un menor descenso que el control en los niveles de hemoglobina y hematocrito a las 24 horas de la cirugía en relación a los preoperatorios. Este dato es

recogido por otros autores, como Imai (174). Bagsby encuentra una caída en los niveles postoperatorios de hemoglobina un 18% menor con el uso del ácido tranexámico. Un metaanálisis de Zhou (175) también pone de manifiesto una menor caída en los niveles postoperatorios de hemoglobina y hematocrito en los grupos en los que se usa TXA con respecto a los controles.

Los valores más bajos de hemoglobina y hematocrito durante el ingreso fueron obtenidos por el grupo control, siendo las diferencias con respecto al grupo TXA estadísticamente significativas. Del mismo modo, la mayor caída en los niveles de hemoglobina y hematocrito durante el ingreso con respecto a los del preoperatorio también se encontraron en el grupo control, con unas diferencias estadísticamente significativas.

El volumen estimado de sangre perdida fue 325,37 ml menor en el grupo del ácido tranexámico que en el control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). König (180) encuentra una diferencia de volumen estimado entre los grupos de 345 ml, Yamasaki (169) de 317 ml, March (204) de 229 ml y Yue (199) de 310 ml. Puede observarse la similitud de dicha cifra entre las diferentes publicaciones. No obstante, en el estudio TRANX-H (184) no se encuentran diferencias significativas entre los grupos de estudio calculando el volumen de sangre perdida mediante la fórmula de Gross (185).

El porcentaje de pacientes transfundidos fue muy superior en el grupo control (35.9%) que en el grupo del ácido tranexámico (19.3%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Además, el número de concentrados de hematíes transfundidos por paciente también fue mayor en el grupo control que en el TXA de forma significativa ( $p < 0,05$ ). Yue (199) obtiene unas tasas de transfusión del 22.4% para el grupo control y del 5.7% para el grupo TXA, March (204) del 19.3% para el grupo control y de 4.5% para el grupo en el que utiliza TXA intravenoso, mientras que Chang (207) consigue unas tasas del 35% para el control y del 17% para el TXA, porcentajes muy similares a los obtenidos en esta Tesis Doctoral. Las diferencias observadas en los porcentajes de transfusión entre los distintos estudios podrían obedecer a los distintos criterios y protocolos de transfusión utilizados en cada Centro: mientras que unos son muy restrictivos, otros tienen unos criterios de transfusión más

relajados. No obstante, puede observarse que la proporción entre los porcentajes se mantiene y habitualmente es menor en el grupo TXA.

## 5.4. SOBRE LA ESTADÍSTICA INFERENCIAL II (NECESIDAD DE TRANSFUSIÓN)

En un segundo análisis se estratificó la muestra según la variable necesidad de transfusión (transfusión SI/NO) y muchas de las variables estudiadas permanecieron sin significación estadística: edad, IMC, lado de la intervención, modelo de vástago y cotilo, tamaño de vástago y cotilo (demostrando por tanto que un mayor tamaño de los componentes no conlleva necesariamente un mayor riesgo de transfusión), diámetro de la cabeza femoral, longitud del cuello de la prótesis (que en la estratificación por grupos de tratamiento había presentado una tendencia a la significación), tipo de inserto, uso de tornillos accesorios en el cotilo, presencia de fracturas intraoperatorias, exudado por la herida quirúrgica, infección de prótesis, aparición de otras complicaciones durante el ingreso, duración de la intervención, medicación anticoagulante o antiagregante previa, antecedentes cardiovasculares y tasa de éxitos.

Por otra parte, 3 de las variables que habían presentado diferencias significativas entre los grupos de ácido tranexámico y control no resultaron significativas en este análisis; estas variables fueron pérdida de hemoglobina en las primeras 24 horas tras la cirugía, pérdida de hematocrito en las primeras 24 horas tras la cirugía y diagnóstico al ingreso. Con respecto a las 2 primeras variables, este hecho podría explicarse pensando que no necesariamente se transfunden los pacientes que más hemoglobina o hematocrito hayan perdido en las primeras 24 horas tras la cirugía, sino los que llegan a un determinado umbral (umbral de transfusión); es decir, un paciente puede partir de una hemoglobina preoperatoria de 14 g/dl, haber perdido 5 puntos tras la cirugía (11 g/dl) y sin embargo no alcanzar el nivel establecido para la transfusión (8.5 g/dl), mientras que otro puede partir de una hemoglobina preoperatoria de 12 g/dl y con una pérdida de únicamente 3.5 puntos en la cirugía, cumplir los criterios para la transfusión (8.5 g/dl). Lo mismo sucedería con el hematocrito.

Con respecto a la variable diagnóstico, parece que la sospecha inicial de que podría haberse producido un sesgo a favor del grupo del ácido tranexámico no es cierta; el reparto de esta variable entre el grupo del ácido tranexámico y control es verdad que fue desigual (los 6 pacientes con displasia se aleatorizaron en el grupo control), pero esta desigualdad no parece haber tenido repercusión en las necesidades transfusionales.

Dos variables que habían presentado unas diferencias entre el grupo del ácido tranexámico y el control con tendencia a la significación estadística se hicieron claramente significativas en este nuevo análisis: el valor de la hemoglobina a las 24 horas de la cirugía y el valor del hematocrito a las 24 horas de la cirugía (ambas con  $p < 0,001$ ). Resulta fácil comprender el porqué de este hecho: la transfusión depende directamente de los niveles de hemoglobina y hematocrito a las 24 horas de la cirugía. Algunas variables que habían presentado diferencias significativas entre los grupos de tratamiento siguieron teniendo diferencias significativas en este nuevo análisis: punto más bajo de hemoglobina y hematocrito durante el ingreso, pérdida máxima de hemoglobina y hematocrito, volumen estimado de sangre perdida y número de concentrados de hematíes transfundidos (2.47 unidades de media en el grupo de pacientes transfundidos frente a 0 en el grupo de pacientes no transfundidos). Resulta sencillo pensar que los pacientes que sufren las pérdidas mayores de hemoglobina y hematocrito son los que tienen más probabilidad de transfundirse; lo mismo sucede con la variable volumen estimado de sangre perdida: los pacientes que pierden más volumen de sangre tienen más posibilidades de ser transfundidos.

Resulta importante señalar que algunas de las variables que no habían presentado diferencias significativas entre los grupos TXA y control, aquí sí que las presentaron; el peso, la talla y el sexo son algunas de ellas. Probablemente los hombres parten de niveles más altos de hemoglobina y hematocrito y tienen mayor volumen de sangre que las mujeres, lo que podría ser un factor protector para la transfusión. Con el peso y la talla sucede algo similar: los pacientes que tienen más peso y son más altos suelen tener mayor volumen de sangre y mayores niveles de hemoglobina y hematocrito.

También presentaron diferencias significativas las variables hemoglobina previa a la cirugía y hematocrito previo a la cirugía. Se transfundieron menos los pacientes que partían de unos niveles más altos de hemoglobina y hematocrito. Este hecho ya fue observado en el estudio de March *et al.* (204): en el grupo de tratamiento con ácido tranexámico los pacientes que precisaron ser transfundidos habían tenido un tiempo quirúrgico mayor (124.5 minutos vs 82.2 minutos,  $p < 0,001$ ) y unos niveles de hemoglobina preoperatoria más bajos ( $11.8 \text{ g/dl} \pm 1.3 \text{ g/dl}$  vs  $14.1 \text{ g/dl} \pm 1.2 \text{ g/dl}$ ,  $p < 0,001$ ) que los que no fueron transfundidos; por otro lado, en el grupo control, los pacientes que no recibieron transfusión tenían unos niveles preoperatorios de hemoglobina mayores ( $14.1 \text{ g/dl} \pm 1.3 \text{ g/dl}$  vs  $12.8 \text{ g/dl} \pm 1 \text{ g/dl}$ ,  $p < 0,001$ ) y un tiempo quirúrgico menor (80.7 minutos vs 107.8 minutos,  $p < 0,001$ ) que los que necesitaron transfusión.

Por último, la variable estancia media sí presentó diferencias significativas entre los 2 grupos. Este hecho podría explicarse porque los pacientes que necesitan ser transfundidos tardan más tiempo en recuperarse y por tanto su estancia se prolonga. No obstante, al no existir unos criterios rígidos en nuestro Servicio para dar el alta a un paciente, cabe la posibilidad de que estas diferencias encontradas entre el grupo de pacientes transfundidos y el de pacientes no transfundidos carezcan de importancia clínica al influir sobre la estancia media muchos más factores.

El riesgo relativo para la transfusión en los pacientes tratados con ácido tranexámico tópico es 0.54, con un intervalo de confianza al 95% de 0.29 a 0.99. Al tener prácticamente incluido el 1 en el intervalo de confianza hay que interpretar los datos con cautela: puede que el ácido tranexámico tópico realmente no influya en la necesidad de transfusión y el riesgo sea igual con el fármaco que sin él aunque a raíz de todos los resultados analizados y que se han expuesto anteriormente parece más lógico pensar que efectivamente se trate de un factor de protección pero el tamaño muestral no haya sido lo suficientemente grande para demostrar una significación estadística. El número necesario a tratar calculado con los datos obtenidos es de 7 pacientes. Si tomamos como referencia el precio establecido en la ficha técnica del medicamento, una caja de 6 ampollas de 500 mg de ácido tranexámico (Amchafibrin®) cuesta 3.14€. Para tratar un paciente con la dosis de TXA tópico utilizada en este estudio son precisas 3 ampollas (1.5€). El gasto total para 7 pacientes tratados con

ácido tranexámico tópico sería de 10.5€. Como se explicó en la introducción de la Tesis, el precio aproximado de un concentrado de hematíes es de 200€; resulta evidente el ahorro económico que podría suponer utilizar el ácido tranexámico tópico de rutina en la artroplastia total primaria de cadera, teniendo en cuenta además la baja tasa de complicaciones asociada al uso del fármaco.

## 5.5. SOBRE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA

La última parte del trabajo consistió en construir varios modelos de regresión logística con la finalidad de enfrentar la variable dependiente transfusión a otras variables para estudiar su interrelación. En un primer modelo planteado se introdujeron las variables edad, sexo, aleatorización y hemoglobina previa. El porcentaje explicado con este modelo fue del 80.2% y resultaron significativas las variables aleatorización y hemoglobina previa, lo que implicaría que estas variables influyen sobre la necesidad de transfusión. La variable aleatorización presenta una OR= 3.88, un IC95% 1.41-10.67 y  $p < 0,05$ . El hecho de presentar un intervalo de confianza tan amplio implica que con mucha probabilidad el tamaño muestral ha sido insuficiente para poder tener unos resultados suficientemente precisos. Por otro lado, la variable sexo no demuestra tener relación con la variable transfusión utilizando este modelo.

En un segundo modelo se mantuvieron las variables anteriores y se introdujo la variable hemoglobina mínima. El porcentaje explicado fue del 94.2% y llama la atención el hecho de que con este modelo la variable aleatorización pierde la significación, mientras que la variable hemoglobina mínima demuestra una correlación muy fuerte con la variable transfusión (OR= 18.22, IC95% 4.97-66.84,  $p < 0,001$ ). El hecho de que esta variable pueda adquirir una gran cantidad de valores puede influir en el intervalo de confianza, haciéndolo muy amplio. Probablemente esta variable tenga una correlación fuerte con la necesidad de transfusión, pero no es igual tener un valor de hemoglobina mínima de 9 g/dl que de 6 g/dl.

Con el tercer modelo se obtiene un porcentaje de explicación de 89.3%. Se incluyeron las variables edad, sexo, aleatorización, hemoglobina previa y volumen estimado de sangre perdida. Con este modelo, las variables hemoglobina previa, volumen estimado de sangre perdida y sexo son significativas. En el caso de la

variable hemoglobina previa la OR= 0.18,  $p < 0,001$  y su intervalo de confianza es estrecho (0.091-0.365).

Algo similar sucede con el volumen estimado de sangre perdida, con una OR= 1.005,  $p < 0,001$  y un IC95% 1.003-1.008. Por otro lado, la variable sexo tiene una OR= 4.98 y una significación  $p < 0,05$  pero su intervalo de confianza es amplio (1.12-22.23), lo que puede indicar un tamaño muestral pequeño.

El cuarto modelo planteado explica el 87.6% de los casos e incluye las mismas variables que el modelo anterior, a excepción del sexo, ya que esta variable está incluida en cierto modo en la variable volumen estimado de sangre perdida (para su cálculo se utilizan unas constantes distintas según el sexo del paciente). Las variables hemoglobina previa y volumen estimado de sangre perdida continúan siendo significativos (ambos  $p < 0,001$ ), con una Odds ratio similar y unos intervalos de confianza al 95% estrechos y similares a los del modelo anterior. Con mucha probabilidad estas dos variables presentan realmente una correlación importante con la necesidad de transfusión.

Se repitió el modelo anterior eliminando la variable edad, ya que en ninguno de los modelos anteriores había mostrado significación. El porcentaje de casos explicados permaneció invariable, así como la significación, Odds ratio e intervalos de confianza de las variables hemoglobina previa y volumen estimado de sangre perdida.

El último modelo presentó un porcentaje de casos explicados del 90.1% e incluyó las variables aleatorización, hemoglobina previa, volumen estimado de sangre perdida y displasia. Nuevamente las variables hemoglobina previa y volumen estimado de sangre perdida permanecieron significativos y con unos valores similares a los encontrados con otros modelos. La variable displasia (incluida en la variable diagnóstico al ingreso) resultó significativa ( $p < 0,05$ ). La OR fue de 13.95 y el intervalo de confianza al 95% de 1.55 a 125.33.

Llama la atención que la variable diagnóstico al ingreso no había presentado diferencias significativas entre el grupo de pacientes transfundidos y no transfundidos, aunque sí las había presentado entre el grupo TXA y el control. A la luz de este

resultado en la regresión logística se puede decir que la displasia presenta una correlación con la necesidad de transfusión, si bien el amplio intervalo de confianza resultante puede estar en relación con el reparto desigual de esta variable entre los grupos TXA y control o bien con el tamaño muestral. Cabe la posibilidad de que la displasia no sea realmente un factor relacionado de forma directa con la necesidad de transfusión sino que debido a su reparto desigual entre los grupos se comporte como un factor de confusión.



## **6. CONCLUSIONES**



1. Los pacientes tratados con ácido tranexámico tópico han presentado un porcentaje de transfusión muy inferior al del grupo control.
2. La estancia media hospitalaria de los pacientes sometidos a la artroplastia total primaria de cadera no cementada no se ha visto afectada de forma significativa por el uso de ácido tranexámico tópico.
3. El uso de ácido tranexámico tópico no se ha asociado a una mayor presencia de eventos adversos de tipo tromboembólico ni ha presentado una mayor tasa de complicaciones generales que el grupo control, ni siquiera en los pacientes con antecedentes cardiovasculares o con medicación anticoagulante/antiagregante.
4. La pérdida media estimada de sangre en la artroplastia total primaria de cadera no cementada ha sido significativamente menor en el grupo del ácido tranexámico.
5. El volumen estimado de sangre perdida ha presentado una fuerte correlación directa con la necesidad de transfusión.
6. Los niveles de hemoglobina de los pacientes previos a la cirugía presentan una fuerte correlación inversa con la necesidad de transfusión.
7. Los pacientes de sexo masculino, más altos y con más peso presentan una tendencia a ser transfundidos con menos frecuencia.
8. Se aprecia una clara tendencia a la disminución en la necesidad de transfusión cuando se utiliza el ácido tranexámico tópico, sin que haya podido demostrarse este hecho de forma estadísticamente significativa.
9. El uso de ácido tranexámico tópico ha representado un ahorro en términos económicos.



## **7. BIBLIOGRAFÍA**



1. Campbell WC. Campbell's Operative Orthopaedics. 2003;1(3):315-482.
2. Khanuja HS, Vakil JJ, Goddard MS, Mont MA. Cementless femoral fixation in total hip arthroplasty. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2011;93(5):500-9.
3. Hill JC, Diamond OJ, O'Brien S, Boldt JG, Stevenson M, Beverland DE. Early surveillance of ceramic-on-metal total hip arthroplasty. The bone & joint journal. 2015;97-B(3):300-5.
4. Hoppenfeld S. Abordajes en Cirugía Ortopédica. 2005:365-453.
5. Walker RW, Rosson JR, Bland JM. Blood loss during primary total hip arthroplasty: use of preoperative measurements to predict the need for transfusion. Annals of the Royal College of Surgeons of England. 1997;79(6):438-40.
6. Ram GG SP, Vijayaraghavan PV. Surgeons often underestimate the amount of blood loss in replacement surgeries. Chin J Traumatol. 2014;17(4):225-8.
7. Hart A, Khalil JA, Carli A, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirty-day complication rates. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2014;96(23):1945-51.
8. Wong S, Tang H, de Steiger R. Blood management in total hip replacement: an analysis of factors associated with allogenic blood transfusion. ANZ journal of surgery. 2015.
9. Panchmatia JR, Chegini S, Lobban C, Shah G, Stapleton C, Smallman JM, et al. The routine use of tranexamic acid in hip and knee replacements. Bulletin of the NYU hospital for joint diseases. 2012;70(4):246-9.
10. Martin JG, Cassatt KB, Kincaid-Cinnamon KA, Westendorf DS, Garton AS, Lemke JH. Topical administration of tranexamic acid in primary total hip and total knee arthroplasty. The Journal of arthroplasty. 2014;29(5):889-94.
11. Oge T, Kilic CH, Kilic GS. Economic impact of blood transfusions: balancing cost and benefits. The Eurasian journal of medicine. 2014;46(1):47-9.
12. Ebeling F, Leikola J. Post-transfusion hepatitis. Annals of medicine. 1991;23(4):361-6.
13. Ikeda H. Safety of blood transfusion: the Japanese experience. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie. 1991;38(5):610-2.
14. Das R, Hansda U. Transfusion transmitted diseases in perioperative and intensive care settings. Indian journal of anaesthesia. 2014;58(5):552-7.
15. Greenbaum BH. Transfusion-associated graft-versus-host disease: historical perspectives, incidence, and current use of irradiated blood products. Journal of

clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1991;9(10):1889-902.

16. Sahu S, Hemlata, Verma A. Adverse events related to blood transfusion. *Indian journal of anaesthesia*. 2014;58(5):543-51.
17. Sonakul D, Fucharoen S. Brain pathology in 6 fatal cases of post-transfusion hypertension, convulsion and cerebral hemorrhage syndrome. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 1992;23 Suppl 2:116-9.
18. Chand NK, Subramanya HB, Rao GV. Management of patients who refuse blood transfusion. *Indian journal of anaesthesia*. 2014;58(5):658-64.
19. Nishant, Kumari R. Surgical management in treatment of Jehovah's witness in trauma surgery in Indian subcontinent. *Journal of emergencies, trauma, and shock*. 2014;7(3):215-21.
20. Trzcinski R, Kujawski R, Mik M, Berut M, Dziki L, Dziki A. Surgery in Jehovah's Witnesses - our experience. *Przegląd gastroenterologiczny*. 2015;10(1):33-40.
21. (Australia) NBA. Patient Blood Management Guidelines: Module II (Perioperative). 2012:40-65.
22. Sibylle A, Kozek-Langenecker AA, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa Alvarez Santullano, Edoardo De Robertis, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Klaus Goßringer, Thorsten Haas, Georgina Imberger, Matthias Jacob, Marcus Lance´, Juan Llau, Sue Mallett, Jens Meier, Niels Rahe-Meyer, Charles Marc Samama, Andrew Smith, Cristina Solomon, Philippe Van der Linden, Anne Juul Wikkelso, Patrick Wouters and Piet Wyffels. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:132-8.
23. Leeman MF, Costa ML, Costello E, Edwards D. Timing of re-transfusion drain removal following total knee replacement. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2006;88(2):134-5.
24. Shenolikar A, Wareham K, Newington D, Thomas D, Hughes J, Downes M. Cell salvage auto transfusion in total knee replacement surgery. *Transfusion medicine*. 1997;7(4):277-80.
25. Thomas D, Wareham K, Cohen D, Hutchings H. Autologous blood transfusion in total knee replacement surgery. *British journal of anaesthesia*. 2001;86(5):669-73.
26. Bottner F, Pavone V, Johnson T, Heitkemper S, Sculco TP. Blood management after bilateral total knee arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 2003(410):254-61.
27. Steinberg EL, Ben-Galim P, Yaniv Y, Dekel S, Menahem A. Comparative analysis of the benefits of autotransfusion of blood by a shed blood collector after total knee replacement. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2004;124(2):114-8.



28. Hendrych J. [Use of post-operative drainage and auto-transfusion sets in total knee arthroplasty]. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca*. 2006;73(1):34-8.
29. Munoz M, Kuhl Morgen B, Ariza D, Haro E, Marroqui A, Ramirez G. Which patients are more likely to benefit from postoperative shed blood salvage after unilateral total knee replacement? An analysis of 581 consecutive procedures. *Vox sanguinis*. 2007;92(2):136-41.
30. Horstmann W, Kuipers B, Ohanis D, Slappendel R, Kollen B, Verheyen C. Autologous re-transfusion drain compared with no drain in total knee arthroplasty: a randomised controlled trial. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2014;12 Suppl 1:s176-81.
31. Rollo VJ, Hozack WJ, Rothman RH, Chao W, Eng KO. Prospective randomized evaluation of blood salvage techniques for primary total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 1995;10(4):532-9.
32. Strumper D, Weber EW, Gielen-Wijffels S, Van Drumpt R, Bulstra S, Slappendel R, et al. Clinical efficacy of postoperative autologous transfusion of filtered shed blood in hip and knee arthroplasty. *Transfusion*. 2004;44(11):1567-71.
33. So-Osman C, Nelissen RG, Eikenboom HC, Brand A. Efficacy, safety and user-friendliness of two devices for postoperative autologous shed red blood cell re-infusion in elective orthopaedic surgery patients: A randomized pilot study. *Transfusion medicine*. 2006;16(5):321-8.
34. Muñoz M, García-Erce, J.A., Villar, I., Thomas, D. Blood conservation strategies in major orthopaedic surgery: efficacy, safety and European regulations. *Vox Sang*. 2009;96:1-13.
35. Kleinert K, Werner C, Mamisch-Saupe N, Kalberer F, Dora C. Closed suction drainage with or without re-transfusion of filtered shed blood does not offer advantages in primary non-cemented total hip replacement using a direct anterior approach. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2012;132(1):131-6.
36. Oremus K, Sostaric S, Trkulja V, Haspl M. Influence of tranexamic acid on postoperative autologous blood retransfusion in primary total hip and knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Transfusion*. 2014;54(1):31-41.
37. Horlocker TT, Hebl JR, Gali B, Jankowski CJ, Burkle CM, Berry DJ, et al. Anesthetic, patient, and surgical risk factors for neurologic complications after prolonged total tourniquet time during total knee arthroplasty. *Anesthesia and analgesia*. 2006;102(3):950-5.
38. Kumar SN, Chapman JA, Rawlins I. Vascular injuries in total knee arthroplasty. A review of the problem with special reference to the possible effects of the tourniquet. *The Journal of arthroplasty*. 1998;13(2):211-6.

39. Palmer SH, Graham G. Tourniquet-induced rhabdomyolysis after total knee replacement. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1994;76(6): 416-7.
40. Tamvakopoulos GS, Toms AP, Glasgow M. Subcutaneous thigh fat necrosis as a result of tourniquet control during total knee arthroplasty. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2005;87(5):W11-3.
41. Saunders KC, Louis DL, Weingarden SI, Waylonis GW. Effect of tourniquet time on postoperative quadriceps function. *Clinical orthopaedics and related research*. 1979(143):194-9.
42. Abdel-Salam A, Eyres KS. Effects of tourniquet during total knee arthroplasty. A prospective randomised study. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1995;77(2):250-3.
43. Tetro AM, Rudan JF. The effects of a pneumatic tourniquet on blood loss in total knee arthroplasty. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2001;44(1):33-8.
44. Kato N, Nakanishi K, Yoshino S, Ogawa R. Abnormal echogenic findings detected by transesophageal echocardiography and cardiorespiratory impairment during total knee arthroplasty with tourniquet. *Anesthesiology*. 2002;97(5):1123-8.
45. Kageyama K, Nakajima Y, Shibasaki M, Hashimoto S, Mizobe T. Increased platelet, leukocyte, and endothelial cell activity are associated with increased coagulability in patients after total knee arthroplasty. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(4):738-45.
46. Fan Y, Jin J, Sun Z, Li W, Lin J, Weng X, et al. The limited use of a tourniquet during total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *The Knee*. 2014;21(6):1263-8.
47. Zhang W, Liu A, Hu D, Tan Y, Al-Aidaros M, Pan Z. Effects of the timing of tourniquet release in cemented total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2014;9:125.
48. Klenerman L, Chakrabarti R, Mackie I, Brozovic M, Stirling Y. Changes in haemostatic system after application of a tourniquet. *Lancet*. 1977;1(8019): 970-2.
49. Kruithof EK, Nicolosa G, Bachmann F. Plasminogen activator inhibitor 1: development of a radioimmunoassay and observations on its plasma concentration during venous occlusion and after platelet aggregation. *Blood*. 1987;70(5):1645-53.
50. Petaja J, Myllynen P, Myllyla G, Vahtera E. Fibrinolysis after application of a pneumatic tourniquet. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1987;153(11-12):647-51.

51. Eubanks JD. Antifibrinolytics in major orthopaedic surgery. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2010;18(3):132-8.
52. Dhir A. Antifibrinolytics in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2013;16(2):117-25.
53. Kunitz M NJ. Isolation from beef pancreas of crystalline trypsinogen, trypsin, a trypsin inhibitor and an inhibitor trypsin compound. *J Gen Physiol*. 1936;19:991-1007.
54. Asang E. Changes in the therapy of inflammatory diseases of the pancreas. A report on 1 year of therapy and prophylaxis with the kallikrein and trypsin inactivator trasylol (Bayer). *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir*. 1960;293:645-70.
55. Kasimian S, Skaggs DL, Sankar WN, Farlo J, Goodarzi M, Tolo VT. Aprotinin in pediatric neuromuscular scoliosis surgery. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2008;17(12):1671-5.
56. Tayyab NA, Mariller MM, Rivlin M, Berekashvili K, Bitan FD, Casden AM, et al. Efficacy of aprotinin as a blood conservation technique for adult deformity spinal surgery: a retrospective study. *Spine*. 2008;33(16):1775-81.
57. Wang X, Zheng Z, Ao H, Zhang S, Wang Y, Zhang H, et al. A comparison before and after aprotinin was suspended in cardiac surgery: different results in the real world from a single cardiac center in China. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;138(4):897-903.
58. Sniecinski RM, Chen EP, Makadia SS, Kikura M, Bolliger D, Tanaka KA. Changing from aprotinin to tranexamic acid results in increased use of blood products and recombinant factor VIIa for aortic surgery requiring hypothermic arrest. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2010;24(6):959-63.
59. Khurana A, Guha A, Saxena N, Pugh S, Ahuja S. Comparison of aprotinin and tranexamic acid in adult scoliosis correction surgery. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2012;21(6):1121-6.
60. Koul A, Ferraris V, Davenport DL, Ramaiah C. The effect of antifibrinolytic prophylaxis on postoperative outcomes in patients undergoing cardiac operations. *International surgery*. 2012;97(1):34-42.
61. Cosgrove DM, 3rd, Heric B, Lytle BW, Taylor PC, Novoa R, Golding LA, et al. Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: a placebo-controlled study. *The Annals of thoracic surgery*. 1992;54(6):1031-6; discussion 6-8.
62. Sundt TM, 3rd, Kouchoukos NT, Saffitz JE, Murphy SF, Wareing TH, Stahl DJ. Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest. *The Annals of thoracic surgery*. 1993;55(6):1418-24.

63. Dietrich W, Spath P, Ebell A, Richter JA. Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin: analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1997;113(1):194-201.
64. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesthesia and analgesia*. 1997;85(6):1258-67.
65. Slaughter TF, Greenberg CS. Antifibrinolytic drugs and perioperative hemostasis. *American journal of hematology*. 1997;56(1):32-6.
66. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C, Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research G, Ischemia R, Education F. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *The New England journal of medicine*. 2006;354(4):353-65.
67. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Frenes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *The New England journal of medicine*. 2008;358(22):2319-31.
68. Health Canada decision on Trasylol (aprotinin). 2011.
69. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(3):CD001886.
70. Verma K, Errico T, Diefenbach C, Hoelscher C, Peters A, Dryer J, et al. The relative efficacy of antifibrinolytics in adolescent idiopathic scoliosis: a prospective randomized trial. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2014;96(10):e80.
71. Peters A, Verma K, Slobodyanyuk K, Cheriyan T, Hoelscher C, Schwab F, et al. Antifibrinolytics reduce blood loss in adult spinal deformity surgery: a prospective, randomized controlled trial. *Spine*. 2015;40(8):E443-9.
72. Esfandiari BR, Bistgani MM, Kabiri M. Low dose tranexamic acid effect on post-coronary artery bypass grafting bleeding. *Asian cardiovascular & thoracic annals*. 2013;21(6):669-74.
73. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology*. 1995;82(2):383-92.
74. Kim MO, Bae S.W. Tranexamic acid versus a placebo in decreasing blood loss in patients undergoing spine surgery. *Korean J Anesthesiol*. 2000;39:645-50.
75. Tsutsumimoto T, Shimogata M, Ohta H, Yui M, Yoda I, Misawa H. Tranexamic acid reduces perioperative blood loss in cervical laminoplasty: a prospective randomized study. *Spine*. 2011;36(23):1913-8.

76. Xu C, Wu A, Yue Y. Which is more effective in adolescent idiopathic scoliosis surgery: batroxobin, tranexamic acid or a combination? Archives of orthopaedic and trauma surgery. 2012;132(1):25-31.
77. Maniar RN, Kumar G, Singhi T, Nayak RM, Maniar PR. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. Clinical orthopaedics and related research. 2012;470(9): 2605-12.
78. Peña J ME, Martín E, Llagunes J, Carmona P, Blasco L. Hemorragia y morbilidad asociada al uso de ácido tranexámico en cirugía cardíaca. Estudio multicéntrico de cohortes retrospectivo. Rev Esp Anestesiología Reanim. 2013;60(3):142-8.
79. Hourlier H, Fennema P. Single tranexamic acid dose to reduce perioperative morbidity in primary total hip replacement: a randomised clinical trial. Hip international : the journal of clinical and experimental research on hip pathology and therapy. 2014;24(1):63-8.
80. Elwatidy S, Jamjoom Z, Elgamel E, Zakaria A, Turkistani A, El-Dawlatly A. Efficacy and safety of prophylactic large dose of tranexamic acid in spine surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Spine. 2008;33(24):2577-80.
81. Dahuja A, Dahuja G, Jaswal V, Sandhu K. A prospective study on role of tranexamic acid in reducing postoperative blood loss in total knee arthroplasty and its effect on coagulation profile. The Journal of arthroplasty. 2014;29(4): 733-5.
82. Ng WC, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. Anaesthesiology intensive therapy. 2015.
83. Makhija N, Sarupria A, Kumar Choudhary S, Das S, Lakshmy R, Kiran U. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic Acid in thoracic aortic surgery: clinical efficacy and safety. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 2013;27(6):1201-7.
84. Martin K, Gertler R, Liermann H, Mayr NP, MacGuill M, Schreiber C, et al. Switch from aprotinin to epsilon-aminocaproic acid: impact on blood loss, transfusion, and clinical outcome in neonates undergoing cardiac surgery. British journal of anaesthesia. 2011;107(6):934-9.
85. Koster A, Borgermann J, Zittermann A, Lueth JU, Gillis-Januszewski T, Schirmer U. Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome. British journal of anaesthesia. 2013;110(1):34-40.
86. Schwinn DA, Mackensen GB, Brown EN. Understanding the TXA seizure connection. The Journal of clinical investigation. 2012;122(12):4339-41.
87. Iplikcioglu AC, Berkman MZ. The effect of short-term antifibrinolytic therapy on experimental vasospasm. Surgical neurology. 2003;59(1):10-6; discussion 6-7.

88. Georgiadis AG, Muh SJ, Silverton CD, Weir RM, Laker MW. A prospective double-blind placebo controlled trial of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2013;28(8 Suppl):78-82.
89. Muñoz M, Páramo, J.A. Administración intravenosa de ácido tranexámico para reducir la hemorragia y la transfusión en cirugía protésica de rodilla y cadera: es segura y coste-efectiva? *Med Clin (Barc)*. 2013;141(5):207-9.
90. X. Aguilera-Roig MJ-S, L. Natera-Cisneros, J.C. Monllau-García y M.J. Martínez-Zapata. Ácido tranexámico en cirugía ortopédica. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2014;58(1):52-6.
91. Crash-collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32.
92. Crash-collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9771):1096-101, 101 e1-2.
93. Gillette BP, DeSimone LJ, Trousdale RT, Pagnano MW, Sierra RJ. Low risk of thromboembolic complications with tranexamic acid after primary total hip and knee arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 2013;471(1):150-4.
94. Nishihara S, Hamada M. Does tranexamic acid alter the risk of thromboembolism after total hip arthroplasty in the absence of routine chemical thromboprophylaxis? *The bone & joint journal*. 2015;97-B(4):458-62.
95. Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2012;94(13):1153-9.
96. Hosseini H, Rahimianfar AA, Abdollahi MH, Moshtaghiyoon MH, Haddadzadeh M, Fekri A, et al. Evaluations of topical application of tranexamic acid on post-operative blood loss in off-pump coronary artery bypass surgery. *Saudi journal of anaesthesia*. 2014;8(2):224-8.
97. Cheriyan T, Maier SP, 2nd, Bianco K, Slobodyanyuk K, Rattenni RN, Lafage V, et al. Efficacy of tranexamic acid on surgical bleeding in spine surgery: a meta-analysis. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*. 2015;15(4):752-61.
98. Besser MW, Ortmann E, Klein AA. Haemostatic management of cardiac surgical haemorrhage. *Anaesthesia*. 2015;70 Suppl 1:87-95, e29-31.
99. Daly DJ MP, Smith JA, Knight JL, Clavisi O, Bain DL, et al. Anticoagulation, bleeding and blood transfusion practices in Australasian cardiac surgical practice. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35:760-8.

100. Mehta RH SS, O'Brien SM, Grover FL, Gammie JS, Ferguson TB, et al. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: Incidence, risk factors, time trends and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:583-90.
101. Chandler WL, Velan T. Secretion of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 during cardiopulmonary bypass. *Thrombosis research*. 2003;112(3):185-92.
102. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and analgesia*. 2011;113(6):1319-33.
103. Muedra V DsF, Villalonga V, Gómez M, Sánchez F, Llopis J E. Requerimientos transfusionales y morbimortalidad en cirugía cardíaca en relación al empleo de antifibrinolíticos: aprotinina comparada con ácido tranexámico. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2011;58:140-6.
104. Brian Hutton LJ, Dean Fergusson, C David Mazer, Stan Shapiro, Alan Tinmouth. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*. 2012;345.
105. Zonis Z, Seear M, Reichert C, Sett S, Allen C. The effect of preoperative tranexamic acid on blood loss after cardiac operations in children. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1996;111(5):982-7.
106. Reid RW, Zimmerman AA, Laussen PC, Mayer JE, Gorlin JB, Burrows FA. The efficacy of tranexamic acid versus placebo in decreasing blood loss in pediatric patients undergoing repeat cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia*. 1997;84(5):990-6.
107. Levin E, Wu J, Devine DV, Alexander J, Reichart C, Sett S, et al. Hemostatic parameters and platelet activation marker expression in cyanotic and acyanotic pediatric patients undergoing cardiac surgery in the presence of tranexamic acid. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;83(1):54-9.
108. Chauhan S, Bisoi A, Modi R, Gharde P, Rajesh MR. Tranexamic acid in paediatric cardiac surgery. *The Indian journal of medical research*. 2003;118:86-9.
109. Chauhan S, Bisoi A, Kumar N, Mittal D, Kale S, Kiran U, et al. Dose comparison of tranexamic acid in pediatric cardiac surgery. *Asian cardiovascular & thoracic annals*. 2004;12(2):121-4.
110. Chauhan S, Das SN, Bisoi A, Kale S, Kiran U. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in pediatric cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2004;18(2):141-3.
111. Bulutcu FS, Ozbek U, Polat B, Yalcin Y, Karaci AR, Bayindir O. Which may be effective to reduce blood loss after cardiac operations in cyanotic children: tranexamic acid, aprotinin or a combination? *Paediatric anaesthesia*. 2005;15(1):41-6.

112. Jagers J, Lawson JH. Coagulopathy and inflammation in neonatal heart surgery: mechanisms and strategies. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;81(6):S2360-6.
113. Schindler E, Photiadis J, Sinzobahamvya N, Dores A, Asfour B, Hraska V. Tranexamic acid: an alternative to aprotinin as antifibrinolytic therapy in pediatric congenital heart surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2011;39(4):495-9.
114. Shimizu K, Toda Y, Iwasaki T, Takeuchi M, Morimatsu H, Egi M, et al. Effect of tranexamic acid on blood loss in pediatric cardiac surgery: a randomized trial. *Journal of anesthesia*. 2011;25(6):823-30.
115. Giordano R, Palma G, Poli V, Palumbo S, Russolillo V, Cioffi S, et al. Tranexamic acid therapy in pediatric cardiac surgery: a single-center study. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;94(4):1302-6.
116. Verma K, Errico TJ, Vaz KM, Lonner BS. A prospective, randomized, double-blinded single-site control study comparing blood loss prevention of tranexamic acid (TXA) to epsilon aminocaproic acid (EACA) for corrective spinal surgery. *BMC surgery*. 2010;10:13.
117. Hassan N, Halanski M, Wincek J, Reischman D, Sanfilippo D, Rajasekaran S, et al. Blood management in pediatric spinal deformity surgery: review of a 2-year experience. *Transfusion*. 2011;51(10):2133-41.
118. Neillipovitz DT MK, Hall L, Barrowman NJ, Splinter WM. A random trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis. *Anesthesia and analgesia*. 2001;93:82-7.
119. Gill JB, Chin Y, Levin A, Feng D. The use of antifibrinolytic agents in spine surgery. A meta-analysis. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2008;90(11):2399-407.
120. Yang B, Li H, Wang D, He X, Zhang C, Yang P. Systematic review and meta-analysis of perioperative intravenous tranexamic acid use in spinal surgery. *PloS one*. 2013;8(2):e55436.
121. Letts M, Pang E, D'Astous J, Jarvis J, Lawton L, Luke B, et al. The influence of desmopressin on blood loss during spinal fusion surgery in neuromuscular patients. *Spine*. 1998;23(4):475-8.
122. Cole JW, Murray DJ, Snider RJ, Bassett GS, Bridwell KH, Lenke LG. Aprotinin reduces blood loss during spinal surgery in children. *Spine*. 2003;28(21):2482-5.
123. Khoshhal K, Mukhtar I, Clark P, Jarvis J, Letts M, Splinter W. Efficacy of aprotinin in reducing blood loss in spinal fusion for idiopathic scoliosis. *Journal of pediatric orthopedics*. 2003;23(5):661-4.



124. Florentino-Pineda I, Thompson GH, Poe-Kochert C, Huang RP, Haber LL, Blakemore LC. The effect of amicar on perioperative blood loss in idiopathic scoliosis: the results of a prospective, randomized double-blind study. *Spine*. 2004;29(3):233-8.
125. Sethna NF, Zurakowski D, Brustowicz RM, Bacsik J, Sullivan LJ, Shapiro F. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery. *Anesthesiology*. 2005;102(4):727-32.
126. Grant JA, Howard J, Luntley J, Harder J, Aleissa S, Parsons D. Perioperative blood transfusion requirements in pediatric scoliosis surgery: the efficacy of tranexamic acid. *Journal of pediatric orthopedics*. 2009;29(3):300-4.
127. Newton PO, Bastrom TP, Emans JB, Shah SA, Shufflebarger HL, Sponseller PD, et al. Antifibrinolytic agents reduce blood loss during pediatric vertebral column resection procedures. *Spine*. 2012;37(23):E1459-63.
128. Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD. Packed red cells in acute blood loss: dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesthesia and analgesia*. 1995;80(2):336-42.
129. Winter SL, Kriel RL, Novacheck TF, Luxenberg MG, Leutgeb VJ, Erickson PA. Perioperative blood loss: the effect of valproate. *Pediatric neurology*. 1996;15(1):19-22.
130. Brenn BR, Theroux MC, Dabney KW, Miller F. Clotting parameters and thromboelastography in children with neuromuscular and idiopathic scoliosis undergoing posterior spinal fusion. *Spine*. 2004;29(15):E310-4.
131. Elgafy H, Bransford RJ, McGuire RA, Dettori JR, Fischer D. Blood loss in major spine surgery: are there effective measures to decrease massive hemorrhage in major spine fusion surgery? *Spine*. 2010;35(9 Suppl):S47-56.
132. Dhawale AA, Shah SA, Sponseller PD, Bastrom T, Neiss G, Yorgova P, et al. Are antifibrinolytics helpful in decreasing blood loss and transfusions during spinal fusion surgery in children with cerebral palsy scoliosis? *Spine*. 2012;37(9):E549-55.
133. . Available from: <https://www.duchenne-spain.org/que-es-duchenne/>.
134. Shapiro F, Zurakowski D, Sethna NF. Tranexamic acid diminishes intraoperative blood loss and transfusion in spinal fusions for duchenne muscular dystrophy scoliosis. *Spine*. 2007;32(20):2278-83.
135. Hur SR, Huizenga BA, Major M. Acute normovolemic hemodilution combined with hypotensive anesthesia and other techniques to avoid homologous transfusion in spinal fusion surgery. *Spine*. 1992;17(8):867-73.
136. Guay J, Haig M, Lortie L, Guertin MC, Poitras B. Predicting blood loss in surgery for idiopathic scoliosis. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1994;41(9):775-81.

137. Nuttall GA, Horlocker TT, Santrach PJ, Oliver WC, Jr., Dekutoski MB, Bryant S. Predictors of blood transfusions in spinal instrumentation and fusion surgery. *Spine*. 2000;25(5):596-601.
138. Hu SS. Blood loss in adult spinal surgery. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2004;13 Suppl 1:S3-5.
139. Yagi M, Hasegawa J, Nagoshi N, Iizuka S, Kaneko S, Fukuda K, et al. Does the intraoperative tranexamic acid decrease operative blood loss during posterior spinal fusion for treatment of adolescent idiopathic scoliosis? *Spine*. 2012;37(21):E1336-42.
140. Szpalski M WR, Gunzburg R, Aebi M. Blood loss in adult spinal surgery. *Haemostasis in spine surgery, Part 2*. Springer, Berlin. 2005:3–5.
141. Cho KJ, Bridwell KH, Lenke LG, Berra A, Baldus C. Comparison of Smith-Petersen versus pedicle subtraction osteotomy for the correction of fixed sagittal imbalance. *Spine*. 2005;30(18):2030-7; discussion 8.
142. Baldus CR, Bridwell KH, Lenke LG, Okubadejo GO. Can we safely reduce blood loss during lumbar pedicle subtraction osteotomy procedures using tranexamic acid or aprotinin? A comparative study with controls. *Spine*. 2010;35(2):235-9.
143. Wang Q, Liu J, Fan R, Chen Y, Yu H, Bi Y, et al. Tranexamic acid reduces postoperative blood loss of degenerative lumbar instability with stenosis in posterior approach lumbar surgery: a randomized controlled trial. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2013;22(9):2035-8.
144. Mylod AG, Jr., France MP, Muser DE, Parsons JR. Perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. A comparison of procedures performed with and without cementing. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1990;72(7):1010-2.
145. Cushner FD, Friedman RJ. Blood loss in total knee arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 1991(269):98-101.
146. Burkart BC, Bourne RB, Rorabeck CH, Kirk PG, Nott L. The efficacy of tourniquet release in blood conservation after total knee arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 1994(299):147-52.
147. Fauno P, Suomalainen O, Rehnberg V, Hansen TB, Kroner K, Soimakallio S, et al. Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1994;76(12): 1814-8.
148. Karnezis TA, Stulberg SD, Wixson RL, Reilly P. The hemostatic effects of desmopressin on patients who had total joint arthroplasty. A double-blind

- randomized trial. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1994;76(10):1545-50.
149. Fragen RJ, Stulberg SD, Wixson R, Glisson S, Librojo E. Effect of ketorolac tromethamine on bleeding and on requirements for analgesia after total knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1995;77(7):998-1002.
  150. Goodnough LT, Verbrugge D, Marcus RE. The relationship between hematocrit, blood lost, and blood transfused in total knee replacement. Implications for postoperative blood salvage and reinfusion. *The American journal of knee surgery*. 1995;8(3):83-7.
  151. Hansen E, Hansen MP. Reasons against the retransfusion of unwashed wound blood. *Transfusion*. 2004;44(12 Suppl):45S-53S.
  152. Engelfriet CP RH, Felfernig M, Sporn P, Kretschmer V. Perioperative blood salvage. *Vox Sang*. 2006;91:185-92.
  153. Sepah YJ, Umer M, Ahmad T, Nasim F, Chaudhry MU, Umar M. Use of tranexamic acid is a cost effective method in preventing blood loss during and after total knee replacement. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2011;6:22.
  154. Charoencholvanich K, Siriwattanasakul P. Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after TKA: a prospective randomized controlled trial. *Clinical orthopaedics and related research*. 2011;469(10):2874-80.
  155. Shen PF, Hou WL, Chen JB, Wang B, Qu YX. Effectiveness and safety of tranexamic acid for total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:576-81.
  156. Chareancholvanich K, Siriwattanasakul P, Narkbunnam R, Pornrattanamaneewong C. Temporary clamping of drain combined with tranexamic acid reduce blood loss after total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2012;13:124.
  157. Sakihara H ea. A method to control postoperative bleeding after total knee replacement. *Seikei-saigaigeka*. 1988;31:543-5.
  158. Shen PC, Jou IM, Lin YT, Lai KA, Yang CY, Chern TC. Comparison between 4-hour clamping drainage and nonclamping drainage after total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2005;20(7):909-13.
  159. Tsumara N, Yoshiya S, Chin T, Shiba R, Kohso K, Doita M. A prospective comparison of clamping the drain or post-operative salvage of blood in reducing blood loss after total knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2006;88(1):49-53.

160. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Comparison between two methods of drain clamping after total knee arthroplasty. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2005;125(6):381-4.
161. Kiely N, Hockings M, Gambhir A. Does temporary clamping of drains following knee arthroplasty reduce blood loss? A randomised controlled trial. *The Knee*. 2001;8(4):325-7.
162. Benoni G, Carlsson A, Petersson C, Fredin H. Does tranexamic acid reduce blood loss in knee arthroplasty? *The American journal of knee surgery*. 1995;8(3):88-92.
163. Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M, Arvela V, Mantyla S, Ylinen J, et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *British journal of anaesthesia*. 1995;74(5):534-7.
164. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1996;78(3):434-40.
165. Gautam PL, Katyal S, Yamin M, Singh A. Effect of tranexamic acid on blood loss and transfusion requirement in total knee replacement in the Indian population: A case series. *Indian journal of anaesthesia*. 2011;55(6):590-3.
166. Lin PC, Hsu CH, Chen WS, Wang JW. Does tranexamic acid save blood in minimally invasive total knee arthroplasty? *Clinical orthopaedics and related research*. 2011;469(7):1995-2002.
167. Bidolegui F, Arce G, Lugones A, Pereira S, Vindver G. Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Transfusion in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty without Tourniquet: A Prospective Randomized Controlled Trial. *The open orthopaedics journal*. 2014;8:250-4.
168. Irisson E, Hemon Y, Pauly V, Parratte S, Argenson JN, Kerbaul F. Tranexamic acid reduces blood loss and financial cost in primary total hip and knee replacement surgery. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR*. 2012;98(5):477-83.
169. Yamasaki S, Masuhara K, Fuji T. Tranexamic acid reduces blood loss after cementless total hip arthroplasty-prospective randomized study in 40 cases. *International orthopaedics*. 2004;28(2):69-73.
170. Yamasaki S, Masuhara K, Fuji T. Tranexamic acid reduces postoperative blood loss in cementless total hip arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2005;87(4):766-70.
171. Niskanen RO, Korkala OL. Tranexamic acid reduces blood loss in cemented hip arthroplasty: a randomized, double-blind study of 39 patients with osteoarthritis. *Acta orthopaedica*. 2005;76(6):829-32.

172. Kazemi SM, Mosaffa F, Eajazi A, Kaffashi M, Daftari Besheli L, Bigdeli MR, et al. The effect of tranexamic acid on reducing blood loss in cementless total hip arthroplasty under epidural anesthesia. *Orthopedics*. 2010;33(1):17.
173. Benoni G, Lethagen S, Nilsson P, Fredin H. Tranexamic acid, given at the end of the operation, does not reduce postoperative blood loss in hip arthroplasty. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 2000;71(3):250-4.
174. Imai N, Dohmae Y, Suda K, Miyasaka D, Ito T, Endo N. Tranexamic acid for reduction of blood loss during total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2012;27(10):1838-43.
175. Zhou XD, Tao LJ, Li J, Wu LD. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2013;133(7):1017-27.
176. Damji KF, Noel LP, Peterson RG, Ma PE, Clarke WN, Gilberg S, et al. Topical versus intravenous administration of tranexamic acid: a comparison of intraocular and serum concentrations in the rabbit. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 1998;33(6):308-13.
177. Wei W, Wei B. Comparison of topical and intravenous tranexamic acid on blood loss and transfusion rates in total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2014;29(11):2113-6.
178. Wang H, Shen B, Zeng Y. Comparison of topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled and prospective cohort trials. *The Knee*. 2014;21(6):987-93.
179. Hamlin BR, DiGioia AM, Plakseychuk AY, Levison TJ. Topical versus intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2015;30(3):384-6.
180. Konig G, Hamlin BR, Waters JH. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates in total hip and total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2013;28(9):1473-6.
181. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *British journal of anaesthesia*. 2003;90(5):596-9.
182. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*. 1962;51(2):224-32.
183. Alshryda S, Mason J, Vaghela M, Sarda P, Nargol A, Maheswaran S, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total knee replacement: a randomized controlled trial (TRANX-K). *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2013;95(21):1961-8.
184. Alshryda S, Mason J, Sarda P, Nargol A, Cooke N, Ahmad H, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following

total hip replacement: a randomized controlled trial (TRANX-H). *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2013;95(21):1969-74.

185. Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology*. 1983;58(3):277-80.
186. Gilbody J, Dhotar HS, Perruccio AV, Davey JR. Topical tranexamic acid reduces transfusion rates in total hip and knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2014;29(4):681-4.
187. Nevalainen J, Keinonen, A., Makela, A. The 2000-2001 implant yearbook on the orthopaedic endoprostheses. Finnish Arthroplasty Register. National Agency for Medicines Vantaa, Dark Oy. 2003.
188. Harris RN, Moskal JT, Capps SG. Does tranexamic acid reduce blood transfusion cost for primary total hip arthroplasty? A case-control study. *The Journal of arthroplasty*. 2015;30(2):192-5.
189. McConnell JS, Shewale S, Munro NA, Shah K, Deakin AH, Kinninmonth AW. Reduction of blood loss in primary hip arthroplasty with tranexamic acid or fibrin spray. *Acta orthopaedica*. 2011;82(6):660-3.
190. Slover J, Bosco J. Cost analysis of use of tranexamic Acid to prevent major bleeding complications in hip and knee arthroplasty surgery. *American journal of orthopedics*. 2014;43(10):E217-20.
191. Fawzy H, Elmistekawy E, Bonneau D, Latter D, Errett L. Can local application of Tranexamic acid reduce post-coronary bypass surgery blood loss? A randomized controlled trial. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2009;4:25.
192. Aoki M, Okawa Y, Goto Y, Ogawa S, Baba H. Local administration of tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass. *Asian cardiovascular & thoracic annals*. 2012;20(6):658-62.
193. Ali Shah MU, Asghar MI, Siddiqi R, Chaudhri MS, Janjua AM, Iqbal A. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative bleeding in open-heart surgery: myth or fact? *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2015;25(3):161-5.
194. Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *International orthopaedics*. 2011;35(11):1639-45.
195. Mutsuzaki H, Ikeda K. Intra-articular injection of tranexamic acid via a drain plus drain-clamping to reduce blood loss in cementless total knee arthroplasty. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2012;7:32.
196. Sa-Ngasoongsong P, Wongsak S, Chanplakorn P, Woratanarat P, Wechmongkolgorn S, Wibulpolprasert B, et al. Efficacy of low-dose intra-articular tranexamic acid in total knee replacement; a prospective triple-blinded randomized controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2013;14:340.

197. Bagsby DT, Hur J. Effect of intra-articular injection of tranexamic acid on postoperative hemoglobin in total hip arthroplasty. *Orthopedics*. 2014;37(6):e557-62.
198. Tahmasebi MN, Bashti K, Ghorbani G, Sobhan MR. Intraarticular Administration of Tranexamic Acid Following Total Knee Arthroplasty: A Case-control Study. *Archives of bone and joint surgery*. 2014;2(3):141-5.
199. Yue C, Kang P, Yang P, Xie J, Pei F. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial. *The Journal of arthroplasty*. 2014;29(12):2452-6.
200. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2001;83(5):702-5.
201. Jansen AJ, Andreica S, Claeys M, D'Haese J, Camu F, Jochmans K. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. *British journal of anaesthesia*. 1999;83(4):596-601.
202. Wind TC, Barfield WR, Moskal JT. The effect of tranexamic acid on transfusion rate in primary total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2014;29(2):387-9.
203. Patel JN, Spanyer JM, Smith LS, Huang J, Yakkanti MR, Malkani AL. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *The Journal of arthroplasty*. 2014;29(8):1528-31.
204. March GM, Elfatori S, Beaulé PE. Clinical experience with tranexamic acid during primary total hip arthroplasty. *Hip international : the journal of clinical and experimental research on hip pathology and therapy*. 2013;23(1):72-9.
205. Meunier A, Petersson A, Good L, Berlin G. Validation of a haemoglobin dilution method for estimation of blood loss. *Vox Sang*. 2008;95(2):120-4.
206. Hoekstra J, Guimaraes AH, Leebeek FW, Darwish Murad S, Malfliet JJ, Plessier A, et al. Impaired fibrinolysis as a risk factor for Budd-Chiari syndrome. *Blood*. 2010;115(2):388-95.
207. Chang CH, Chang Y, Chen DW, Ueng SW, Lee MS. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates associated with primary total hip arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 2014;472(5):1552-7.





## **8. ANEXOS**



## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted va a participar en un estudio sobre el ácido tranexámico y su eficacia reduciendo el sangrado en las prótesis de cadera. Su participación es totalmente voluntaria y puede ser revocada en cualquier momento sin necesidad de dar explicaciones y sin ningún tipo de menoscabo en su atención sanitaria. Tiene derecho a ser informado las veces que usted considere necesarias durante el proceso.

### ¿QUÉ ES EL ÁCIDO TRANEXÁMICO?

El ácido tranexámico es un fármaco comercializado en España desde el año 1980 bajo el nombre de AMCHAFIBRIN®. Pertenece al grupo de los fármacos denominados antifibrinolíticos. Su acción principal es evitar la disolución del coágulo de sangre una vez que este se ha formado y por tanto produce una disminución del sangrado. Al disminuir el sangrado, se consigue que la recuperación del paciente tras la cirugía sea más rápida y además disminuye la probabilidad de necesitar una o varias transfusiones sanguíneas. El fármaco se usa principalmente por vía intravenosa. Este estudio tiene como objetivo comprobar la eficacia del ácido tranexámico cuando se usa por vía tópica (*a priori* con menos efectos secundarios que la intravenosa habitual).

### ¿CÓMO Y CUANDO SE ADMINISTRA?

Durante la cirugía usted va a recibir en 3 momentos un total de 60 ml de suero fisiológico sobre la herida quirúrgica (como si se tratara de un lavado más de los muchos que se realizan sobre ella). Este suero **puede o no** contener el ácido tranexámico. En caso de que sólo se trate de suero fisiológico usted estará formando parte del grupo control mientras que si contiene ácido tranexámico, pertenecerá al grupo denominado TXA. Su asignación a uno u otro grupo se realiza de forma totalmente aleatoria. Al tratarse de un estudio denominado *ciego* el cirujano no podrá informarle de si su suero contenía o no el fármaco, ya que no se sabrá hasta el momento de analizar los datos. Esta forma de realizar el estudio consigue que los resultados obtenidos sean mucho más válidos y además que no sea necesario un

número excesivamente elevado de pacientes para comprobar la eficacia de esta nueva vía de administración.

### **¿QUÉ RIESGOS EXISTEN?**

El ácido tranexámico se ha relacionado con reacciones adversas menores como náuseas, vómitos o diarrea y de forma menos frecuente con episodios convulsivos. Al tratarse de un fármaco que favorece la coagulación, algunos pacientes pueden presentar trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar teóricamente, aunque dichos problemas no han sido observados en estudios similares previos con el fármaco. No obstante, prácticamente todos los efectos adversos que se han observado con la administración del fármaco han sido asociados a la vía intravenosa, mientras que su uso por vía tópica (la que se va a utilizar en usted) parece una forma segura de administración y con unos efectos secundarios mínimos. En caso de presentarse cualquier problema, este será tratado de forma inmediata con el fin de disminuir las repercusiones sobre su recuperación.

### **¿INFLUYE ALGO EN LA PRÓTESIS DE CADERA?**

En principio no hay ninguna relación entre la duración o la función de su prótesis y el uso del ácido tranexámico.

### **¿QUÉ PASA SI NECESITO UNA TRANSFUSIÓN DE SANGRE?**

Si durante la cirugía o durante su ingreso usted cumple los criterios para una transfusión de sangre, esta se realizará tantas veces como sea necesario independientemente del grupo al que pertenezca (control o TXA), ya que como se ha comentado antes, no se sabrá a qué grupo pertenece hasta la finalización del estudio.

NOMBRE Y DNI DEL PACIENTE:

NOMBRE Y DNI DEL MÉDICO:

FIRMA DEL PACIENTE:

FIRMA DEL MÉDICO:

NHC: 354650 // 41211

Sexo: MUJER Edad: 79 años  
Ing: 09/04/2015 NSS: 47/00263740-77

TRAUMATOLOGIA



NHC: 547708 // 41172

Sexo: VARÓN Edad: 51 años  
Ing: 13/04/2015 NSS: 47/305568-1

TRAUMATOLOGIA



NHC: 327261 // 41021

Sexo: VARÓN Edad: 47 años  
Ing: 13/04/2015 NSS: 47/00363830-63

TRAUMATOLOGIA



NHC: 363436 // 41212

Sexo: MUJER Edad: 79 años  
Ing: 14/04/2015 NSS: 24/12151754-83

TRAUMATOLOGIA



NHC: 303046 // 41162

Sexo: VARÓN Edad: 63 años  
Ing: 21/04/2015 NSS: 47/254375-24

TRAUMATOLOGIA



NHC: 237633 // 41201

Sexo: MUJER Edad: 44 años  
Ing: 21/04/2015 NSS: 47/369494-4

TRAUMATOLOGIA



NHC: 551836 // 41162

Sexo: VARÓN Edad: 80 años  
Ing: 27/04/2015 NSS: 47/76772-28

TRAUMATOLOGIA



NHC: 302160 // 41031

Sexo: MUJER Edad: 75 años  
Ing: 28/04/2015 NSS: 47/233114-6

TRAUMATOLOGIA



NHC: 542868 // 41042

Sexo: MUJER Edad: 64 años  
Ing: 28/04/2015 NSS: 47/00150257-84

TRAUMATOLOGIA



NHC: 417117 // 41212

Sexo: MUJER Edad: 40 años  
Ing: 05/05/2015 NSS: 47/10114315-52

TRAUMATOLOGIA



NHC: 688788 // 41182

Sexo: MUJER Edad: 75 años  
Ing: 06/05/2015 NSS: 47/139236-24

TRAUMATOLOGIA



NHC: 731802 // 41211

Sexo: MUJER Edad: 73 años  
Ing: 10/05/2015 NSS: 47/85532-58

TRAUMATOLOGIA



NHC: 377705 // 41181

Sexo: MUJER Edad: 35 años  
Ing: 13/05/2015 NSS: 47/10042769-92

TRAUMATOLOGIA



NHC: 404489 // 41051

Sexo: MUJER Edad: 56 años  
Ing: 20/05/2015 NSS: 9/302769-37

TRAUMATOLOGIA



NHC: 677705 // 41051

Sexo: MUJER Edad: 65 años  
Ing: 25/05/2015 NSS: 47/177616-89

TRAUMATOLOGIA



NHC: 572369 // 41032

Sexo: MUJER Edad: 74 años  
Ing: 26/05/2015 NSS: 49/10097571-57

TRAUMATOLOGIA







HOSPITAL UNIVERSITARIO  
**RÍO HORTEGA**

Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica  
PROTOCOLO DE ARTROPLASTIA DE **CADERA**

ETIQUETA PACIENTE  
(incluyendo fecha de nacimiento)

## Evolución clínica

Hospitalización:

__/__/__	Diagnóstico:
__/__/__	INTERVENCIÓN:
__/__/__	1 DPO Utilización de ácido tranexámico: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí ó <b>ID</b> paciente ____ Analítica: Hemoglobina __g% Hematocrito __% Control Rx:..... ..... .....
__/__/__	2 DPO (En caso de utilización de ácido tranexámico, solicitar analítica para mañana) ..... .....
__/__/__	3 DPO Analítica: Hemoglobina __g% Hematocrito __% ..... .....
__/__/__	4 DPO (En caso de utilización de ácido tranexámico y no ser dado/a de alta, solicitar analítica para mañana) ..... .....
__/__/__	5 DPO Analítica: Hemoglobina __g% Hematocrito __% ..... .....

\*Nota sobre utilización de Ácido tranexámico:

Debe solicitarse hemograma a las 24 horas de la cirugía, así como al 3° y 5° día.

El criterio de transfusión es una hemoglobina inferior a 8.5g/dl (hematocrito igual o menor del 25%) con la aparición de por lo menos uno de los siguientes síntomas: mareo, taquicardia, cefalea, hipotensión (para las cifras habituales del paciente), malestar general.







HOSPITAL UNIVERSITARIO  
RÍO HORTEGA

Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica  
PROTOCOLO DE ARTROPLASTIA DE CADERA

ETIQUETA PACIENTE  
(incluyendo fecha de nacimiento)

## Protocolo quirúrgico

Fecha Intervención: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

<b>Diagnóstico:</b> I <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Fractura de Cadera <input type="checkbox"/> Coxartrosis <input type="checkbox"/> Necrosis avascular <input type="checkbox"/> Displasia de cadera <input type="checkbox"/> Secuelas de epifisiolisis <input type="checkbox"/> _____	<b>Tratamientos hematológicos</b> <input type="checkbox"/> Sintrom (aunque esté suspendido) <input type="checkbox"/> Hibor ____ U <input type="checkbox"/> Clexane ____ <input type="checkbox"/> Pradaxa <input type="checkbox"/> Eliquis <input type="checkbox"/> Adiro 100 <input type="checkbox"/> Adiro 300 <input type="checkbox"/> Clopidogrel <input type="checkbox"/> Ticlopidina <input type="checkbox"/> _____	<b>Antecedentes personales:</b> <b>Peso:</b> ____ Kg <b>Talla:</b> ____ cm <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Corticoides <input type="checkbox"/> Enolismo <input type="checkbox"/> Obesidad <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____
---	--	---

### Intervención realizada: \_\_\_\_\_

<b>Profilaxis antibiótica:</b> <input type="checkbox"/> Cefazolina 2g <input type="checkbox"/> Fosfocina 2g <input type="checkbox"/> Dosis adicional intraoperatoria <input type="checkbox"/> 3 dosis adicionales (24h)	<b>Vástago implantado: N°</b> ____ <input type="checkbox"/> Transysteme (Domitia) <input type="checkbox"/> F40 <input type="checkbox"/> Bimetric <input type="checkbox"/> Microplasty <input type="checkbox"/> Hyperion <input type="checkbox"/> Exeter <input type="checkbox"/> Thompson <input type="checkbox"/> _____	<b>Inserto: N°</b> ____ <input type="checkbox"/> Polietileno <input type="checkbox"/> Cerámica <b>Cabeza: N°</b> ____ <b>Cuello:</b> ____ <input type="checkbox"/> Cerámica <input type="checkbox"/> Metal
<b>Preparación del campo:</b> <input type="checkbox"/> Doble asepsia <input type="checkbox"/> Limpieza jabonosa <input type="checkbox"/> Clorhexidina <input type="checkbox"/> Yodo <input type="checkbox"/> Apósito poroso <input type="checkbox"/> Plástico	<b>Cotilo implantado: N°</b> ____ <input type="checkbox"/> Ellistra <input type="checkbox"/> dMX <input type="checkbox"/> Spidercup <input type="checkbox"/> BiHapro <input type="checkbox"/> Exceed <input type="checkbox"/> Advantage <input type="checkbox"/> _____	<b>Estudio ácido tranexámico:</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí: ID paciente ____ <b>Dosis:</b> 3 amp. (1,5g) en 50 mL SSF ó 60 cc SSF. 20 cc en cotilo, 20 cc en vástago, 20 cc a través de drenaje.

<b>Posición:</b> <input type="checkbox"/> Decúbito supino <input type="checkbox"/> Decúbito lateral <input type="checkbox"/> Decúbito prono
<b>Abordaje:</b> <input type="checkbox"/> Anterolateral W-J <input type="checkbox"/> Hardinge <input type="checkbox"/> Posterior

**Técnica quirúrg:** Disección por planos, exéresis de la cápsula articular, osteotomía cervical y extracción cefálica.

Reducción. Se comprueba estabilidad articular. Lavado con SSF.

**Cierre:** Por planos: fascia y subcutáneo con vycril, piel con grapas.

**Drenaje:** Redon

**Duración IQx:** \_\_\_\_ min

**Incidencias:**



## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amchafibrin 500 mg solución inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ampolla de Amchafibrin 500 mg contiene:

Ácido tranexámico 500 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución acuosa, transparente e incolora.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención y tratamiento de las hemorragias debidas a fibrinólisis general o local en adultos y en niños mayores de 1 año de edad.

Las indicaciones específicas incluyen:

- Hemorragias producidas por fibrinólisis general o local tales como:
  - Menorragia y metrorragia,
  - Hemorragia gastrointestinal,
  - Trastornos hemorrágicos urinarios, después de cirugía de próstata o procedimientos quirúrgicos del tracto urinario,
- Cirugía de oídos, nariz y garganta (adenoidectomía, amigdalectomía, extracciones dentales),
- Cirugía ginecológica o trastornos de origen obstétrico,
- Cirugía torácica y abdominal y otras intervenciones quirúrgicas importantes como cirugía cardiovascular,
- Manejo de las hemorragias asociadas a la administración de un fármaco fibrinolítico.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos*

Salvo que se prescriban otras pautas, se recomiendan las dosis siguientes:

1. Tratamiento estándar de la fibrinólisis local: de 0,5 g (1 ampolla de 5 ml) a 1 g (1 ampolla de 10 ml ó 2 ampollas de 5 ml) de ácido tranexámico administrado mediante inyección intravenosa lenta (= 1 ml/minuto) dos a tres veces al día.
2. Tratamiento estándar de la fibrinólisis general:  
1 g (1 ampolla de 10 ml ó 2 ampollas de 5 ml) de ácido tranexámico administrado mediante inyección intravenosa lenta (= 1 ml/minuto) cada 6 a 8 horas, equivalente a 15 mg/kg de peso.

#### *Insuficiencia renal:*

En la insuficiencia renal que conduce a un riesgo de acumulación, el uso de ácido tranexámico está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3). En los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, las dosis de ácido tranexámico deben reducirse de acuerdo con el nivel de creatinina sérica:

Creatinina sérica		Dosis IV	Administración
$\mu\text{mol/l}$	mg/10 ml		
120 - 249	1,35 – 2,82	10 mg/kg de peso	Cada 12 horas
250 - 500	2,82 – 5,65	10 mg/kg de peso	Cada 24 horas
> 500	> 5,65	5 mg/kg de peso	Cada 24 horas

#### *Insuficiencia hepática:*

En los pacientes con insuficiencia hepática no es necesario un ajuste de la dosis.

#### *Población pediátrica:*

En niños mayores de 1 año de edad, para las indicaciones aprobadas actuales que se describen en la sección 4.1, la dosis es aproximadamente de 20 mg/kg/día. Sin embargo, los datos sobre eficacia, posología y seguridad para estas indicaciones son limitados.

La eficacia, posología y seguridad del ácido tranexámico en los niños sometidos a cirugía cardíaca no han sido totalmente establecidas. Los datos actualmente disponibles son limitados y se describen en la sección 5.1.

#### *Personas de edad avanzada:*

No es necesario reducir la dosis a menos que haya evidencia de insuficiencia renal.

#### Forma de administración

La administración está limitada estrictamente a la inyección intravenosa lenta.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al ácido tranexámico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Trombosis aguda arterial o venosa (ver sección 4.4).

Enfermedades fibrinolíticas después de coagulopatía de consumo, excepto en aquellos con activación predominante del sistema fibrinolítico con hemorragia aguda grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal grave (riesgo de acumulación).

Antecedentes de convulsiones.

Inyección intratecal e intraventricular, aplicación intracerebral (riesgo de edema cerebral y convulsiones).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Deberán seguirse estrictamente las indicaciones y forma de administración indicados con anterioridad:

- Las inyecciones intravenosas se deben administrar muy lentamente
- El ácido tranexámico no se debe administrar por vía intramuscular

#### Convulsiones

Se han notificado casos de convulsiones en asociación con el tratamiento con ácido tranexámico. En la cirugía de injerto de derivación arterial coronaria (IDAC), la mayoría de estos casos se notificaron después

de la administración intravenosa (IV) de dosis altas de ácido tranexámico. Con el uso de las dosis inferiores recomendadas de ácido tranexámico, la incidencia de convulsiones postoperatorias fue la misma que en los pacientes no tratados.

#### Trastornos visuales

Se debe prestar atención a posibles alteraciones visuales, que incluyen insuficiencia visual, visión borrosa y alteración de la visión del color y si es necesario debe interrumpirse el tratamiento. Si la solución inyectable de ácido tranexámico se utiliza de forma continuada a largo plazo, deben realizarse exploraciones oftalmológicas regulares (exámenes oculares, incluyendo agudeza visual, visión del color, fondo de ojo, campo visual, etc). En caso de cambios oftalmológicos patológicos, en particular enfermedades de la retina, el médico debe decidir en cada caso individual, previa consulta a un especialista, la necesidad del uso a largo plazo de la solución inyectable de ácido tranexámico.

#### Hematuria

En caso de hematuria procedente del tracto urinario superior, existe un riesgo de obstrucción uretral.

#### Acontecimientos tromboembólicos

Antes del uso del ácido tranexámico, se deben considerar los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con antecedentes de enfermedades tromboembólicas o en aquellos con mayor incidencia de acontecimientos tromboembólicos en sus antecedentes familiares (pacientes con un alto riesgo de trombofilia), la solución inyectable de ácido tranexámico se debe administrar solamente si hay una clara indicación médica después de consultar a un médico con experiencia en hemostasia y bajo estricta supervisión médica (ver sección 4.3).

El ácido tranexámico se debe administrar con precaución en pacientes que reciben anticonceptivos orales, debido al riesgo aumentado de trombosis (ver sección 4.5).

#### Coagulación intravascular diseminada

Los pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) no deben, en la mayoría de los casos, tratarse con ácido tranexámico (ver sección 4.3). Si se administra ácido tranexámico, se debe limitar a aquellos casos en los que haya una activación predominante del sistema fibrinolítico con hemorragia aguda grave.

De forma característica, el perfil hematológico se aproxima al siguiente: reducción del tiempo de lisis del coágulo de euglobina; prolongación del tiempo de protrombina; reducción de los niveles plasmáticos de fibrinógeno, factores V y VIII, plasminógeno, fibrinolisisina y alfa-2 macroglobulina; niveles plasmáticos normales de P y complejo P, es decir, los factores II (protrombina), VIII y X; aumento de los niveles plasmáticos de los productos de degradación del fibrinógeno; recuento normal de plaquetas. Lo anterior presupone que el estado de la enfermedad subyacente no modifica por sí mismo los diversos elementos en este perfil. En estos casos agudos, una dosis única de 1 g de ácido tranexámico generalmente es suficiente para controlar el sangrado. En caso de CID, sólo se debe considerar la administración de ácido tranexámico cuando se disponga de las instalaciones de laboratorio de hematología y la experiencia necesarias.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción. El tratamiento simultáneo con anticoagulantes debe llevarse a cabo bajo la estricta supervisión de un médico con experiencia en este campo. Los medicamentos que actúan sobre la hemostasia deben administrarse con precaución en los pacientes tratados con ácido tranexámico. Existe un riesgo teórico de aumento del potencial de formación de trombos, como con los

estrógenos. De forma alternativa, la acción antifibrinolítica del medicamento puede ser antagonizada con fármacos trombolíticos.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

##### Embarazo

No hay datos clínicos suficientes sobre el uso de ácido tranexámico en mujeres embarazadas.

Por tanto, aunque los estudios en animales no indican efectos teratogénicos, como medida de precaución, no se recomienda el uso de ácido tranexámico durante el primer trimestre del embarazo.

Datos clínicos limitados del uso de ácido tranexámico en diferentes situaciones clínicas hemorrágicas durante el segundo y tercer trimestres no identificaron efectos perjudiciales para el feto. El ácido tranexámico se debe utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial.

##### Lactancia

El ácido tranexámico se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna.

##### Fertilidad

No hay datos clínicos sobre los efectos del ácido tranexámico en la fertilidad.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización se enumeran a continuación según la clasificación de órganos.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas se presentan en la tabla siguiente. Las reacciones adversas se listan de acuerdo con la clasificación de órganos y sistemas MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en un orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>MedDRA Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Poco frecuente	Dermatitis alérgica
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuente	Diarrea Vómitos Náuseas
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	No conocida	Convulsiones, especialmente en caso de uso incorrecto (ver secciones 4.3 y 4.4)
<b>Trastornos oculares</b>	No conocida	Trastornos visuales, incluyendo alteración de la visión del color
<b>Trastornos vasculares</b>	No conocida	Malestar general con hipotensión, con o sin pérdida de conciencia (por lo general después de una inyección intravenosa demasiado rápida, excepcionalmente tras la administración oral). Embolismo arterial o venoso en cualquier lugar,
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

#### **4.9 Sobredosis**

No se ha informado de ningún caso de sobredosis.

Los signos y síntomas pueden incluir mareos, cefalea, hipotensión y convulsiones. Se ha observado que las convulsiones tienden a aparecer con mayor frecuencia con las dosis crecientes.

El tratamiento de la sobredosis se basa en la aplicación de medidas de apoyo.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos, Antifibrinolíticos.

Código ATC: B02AA02

El ácido tranexámico ejerce una actividad antihemorrágica mediante la inhibición de las propiedades fibrinolíticas de la plasmina.

Se constituye un complejo con el ácido tranexámico y el plasminógeno; el ácido tranexámico se une al plasminógeno cuando se transforma en plasmina.

La actividad del complejo ácido tranexámico-plasmina sobre la actividad de la fibrina es menor que la actividad de la plasmina libre por sí sola.

Los estudios *in vitro* han mostrado que las dosis altas de ácido tranexámico reducen la actividad del complemento.

## Población pediátrica

### En niños mayores de 1 año:

En una revisión bibliográfica se identificaron 12 estudios de eficacia en cirugía cardíaca pediátrica en los cuales se incluyeron 1.073 niños, de los que 631 habían recibido ácido tranexámico. La mayoría fueron controlados frente a placebo. La población estudiada fue heterogénea en términos de edad, tipos de cirugía y esquemas de dosificación. Los resultados de los estudios con ácido tranexámico sugieren una reducción de la pérdida de sangre y una reducción de las necesidades de los productos sanguíneos en cirugía cardíaca pediátrica de *bypass* cardiopulmonar (BCP), donde hay un alto riesgo de hemorragia, especialmente en pacientes cianóticos o pacientes sometidos a cirugía repetida. El esquema de dosificación más adecuado parecía ser:

- primer bolo de 10 mg /kg después de la inducción de la anestesia y antes de la incisión de la piel,
- perfusión continua de 10 mg /kg /h o inyección en la primera bomba del BCP a una dosis adaptada al procedimiento del BCP, ya sea de acuerdo con el peso del paciente con una dosis de 10 mg /kg, ya sea en función del volumen de la primera bomba del BCP,
- última inyección de 10 mg /kg al final del BCP.

Aunque se ha estudiado en muy pocos pacientes, los datos limitados sugieren que es preferible la perfusión continua, ya que mantendría una concentración plasmática terapéutica durante toda la cirugía.

No se han realizado estudios específicos de la relación dosis-efecto o de farmacocinética en los niños.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de ácido tranexámico se obtienen rápidamente después de una infusión intravenosa corta, después de lo cual las concentraciones plasmáticas disminuyen de forma multiexponencial.

### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas del ácido tranexámico es aproximadamente del 3% a los niveles plasmáticos terapéuticos y parece que se explica totalmente por su unión con el plasminógeno. El ácido tranexámico no se une a la albúmina sérica. El volumen inicial de distribución es de aproximadamente 9 a 12 litros.

El ácido tranexámico atraviesa la placenta. Tras la administración de una inyección intravenosa de 10 mg /kg a 12 mujeres embarazadas, la concentración de ácido tranexámico en el suero osciló entre 10-53 microgramos /ml, mientras que en la sangre del cordón varió entre 4-31 microgramos/ml.

El ácido tranexámico difunde rápidamente al líquido articular y a la membrana sinovial. Tras la administración de una inyección intravenosa de 10 mg /kg a 17 pacientes sometidos a cirugía de la rodilla, las concentraciones en los líquidos articulares fueron similares a las observadas en las correspondientes muestras de suero. La concentración de ácido tranexámico en otros tejidos es una fracción de la observada en la sangre (en la leche materna, una centésima parte; en el líquido cefalorraquídeo, una décima parte; en el humor acuoso, una décima parte). El ácido tranexámico se ha detectado en el semen, donde inhibe la actividad fibrinolítica, pero no influye en la migración del espermatozoide.

### Excreción

Se excreta principalmente en orina como fármaco inalterado. La principal vía de eliminación es la excreción urinaria a través de filtración glomerular. El aclaramiento renal es igual al aclaramiento plasmático (110 a 116ml /min). La excreción de ácido tranexámico es aproximadamente del 90% en las primeras 24 horas tras la administración intravenosa de 10 mg/kg de peso corporal. La semivida de eliminación del ácido tranexámico es de aproximadamente 3 horas.

### Poblaciones especiales

Las concentraciones plasmáticas aumentan en los pacientes con insuficiencia renal.



No se ha realizado ningún estudio farmacocinético específico en niños.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos de acuerdo con estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la reproducción.

Se ha observado actividad epileptogénica en animales con el uso de ácido tranexámico por vía intratecal.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Agua para inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Amchafibrin 500 mg solución inyectable no debe añadirse a la sangre para transfusión o a inyecciones que contengan penicilina ya que el ácido tranexámico es un aminoácido sintético. Se produce una interacción con los lugares de fijación de Amchafibrin en los receptores de lisina y en la fibrinolisis. Además, en teoría, una solución de ácido tranexámico al 10% es hipertónica y, al añadirse a la sangre, podría causar una disminución de tamaño de las células hemáticas produciendo dolor en el lugar de la inyección.

### **6.3 Periodo de validez**

5 años.

La solución inyectable debe utilizarse inmediatamente tras la apertura de la ampolla.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

*Solución inyectable:* ampollas de vidrio tipo I de 5 ml. Envase con 6 ampollas o envase clínico con 100 ampollas.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

Solución inyectable: la solución sobrante, no utilizada, debe ser rechazada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ROTTAPHARM, S.L.

Av. Diagonal 67-69 08019 Barcelona

Tf. 93 298 82 00

Fax 93 4319885

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amchafibrin 500 mg solución inyectable, nº reg.: 53939.

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

19 de enero de 1980/Julio 2009.

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2012