



Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

**"ÁCIDO TRANEXÁMICO EN CIRUGÍA
PROTÉSICA DE RODILLA"**

Memoria de Tesis presentada en la modalidad de

compendio de publicaciones realizadas por

Xavi Aguilera i Roig

para optar al grado de Doctor en Medicina

Tesis realizada bajo la dirección de los doctores:

Dr. Sebastià Videla i Cés

Dra. Claudia Mariana Lamas Gómez

Prof. Dr. Joan Carles Monllau i García

Barcelona, Septiembre de 2015



Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAT DE MEDICINA

UNITAT DOCENT DE L'HOSPITAL DE SANT PAU

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

SEBASTIÀ VIDE LA I CÉS, Doctor en Medicina y Cirugía, profesor asociado del Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Facultad de las Ciencias y la Salud y de la Vida por la Universitat Pompeu Fabra de Barcelona,

JOAN CARLES MONLLAU GARCÍA, Doctor en Medicina y Cirugía, profesor titular del Departamento de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CLAUDIA MARIANA LAMAS GÓMEZ, Doctora en Medicina y Cirugía, profesora asociada del Departamento de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación titulado "ÁCIDO TRANEXÁMICO EN CIRUGÍA PROTÉSICA DE RODILLA" del que es autor XAVI AGUILERA i ROIG, ha sido realizado bajo nuestra dirección y está en condiciones de ser presentado para su lectura y defensa ante el tribunal correspondiente para obtener el Grado de Doctor.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmamos el presente documento en Barcelona, a 3 de septiembre de 2015.

Dr. Sebastià Videla Cés

Prof. Dr. Joan Carles Monllau García

Dra. Claudia Mariana Lamas Gómez

Para Clarisa, Joan, Àlex y Òscar

Agradecimientos

Esta tesis no hubiera podido ser sin la ayuda y colaboración de muchas personas que, aunque no pueden ser todas nombradas, han estado presentes de alguna forma durante el desarrollo de este trabajo. Es para mí un placer, agradecer y mencionar a las personas que me han ayudado y acompañado durante estos años.

En primer lugar quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a los tres doctores que han dirigido mi tesis. De forma muy especial al Dr. Sebastià Videla i Ces, sin su ayuda no hubiese sido posible afrontar con éxito la elaboración de este proyecto, por su apoyo en mis primeros momentos de desorientación, sus consejos, su dirección y sobre todo por su paciencia y su tiempo dedicado. Agradezco también a los otros dos directores, el Prof. Joan Carles Monllau i García y la Dra. Claudia Lamas Gómez, por su colaboración y disponibilidad absoluta, supieron trasmitirme su ilusión por el mundo de la investigación.

Mi gratitud para la Dra. M^a José Martínez Zapata por su entrega, ayuda, dedicación y sabios consejos. Al Dr. José Antonio Fernández Núñez que desde el primer momento ha estado a mi lado transmitiéndome su experiencia y apoyo.

A mis compañeros, médicos y enfermeras del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por su inestimable ayuda incondicional. Especialmente a los traumatólogos de la unidad de rodilla; Dr. Fernando Celaya Ibáñez, Dr. José Carlos González Gutiérrez, Dr. Marcos Jordán Sales, Dr. Pablo Gelber Ghertner y a todos los residentes que han colaborado en la unidad durante estos años, sin su ayuda no hubiera sido posible. Expresar una gratitud especial al Dr. Ignasi Proubasta i Renart por sus consejos y ayuda en el día a día en la búsqueda de información. No quisiera olvidarme de las secretarias del servicio Dolors Martínez Martínez, Marian López Navarro y la traductora de los artículos Carolyn Newey, que siempre han estado apoyándome y haciendo que las cosas fueran fáciles.

Pero mi mayor agradecimiento se lo debo a mis padres, por apoyarme en todas las decisiones que he tomado a lo largo de la vida hayan sido buenas o malas y, especialmente, por enseñarme a luchar por lo que quiero.

Por último, a Clarisa y a mis hijos, Joan, Àlex y Òscar por el tiempo no compartido y su apoyo incondicional. Ellos se lo merecen todo...

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	15
1 ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA	17
1.1 Gonartrosis	19
1.2 Indicaciones y contraindicaciones de la artroplastia total de rodilla.....	23
1.3 Complicaciones en la artroplastia total de rodilla	25
1.3.1 Infección.....	25
1.3.2 Complicaciones neurovasculares	26
1.3.3 Enfermedad tromboembólica	27
1.3.4 Fracturas periprotésicas	27
1.3.5 Complicaciones de la herida	28
1.3.6 Sangrado	28
2 SANGRADO, TRANSFUSIÓN Y ANEMIA	29
2.1 Sangrado en la cirugía de la artroplastia total de la rodilla	29
2.1.1 Cálculo de las pérdidas hemáticas	31
2.2 Transfusión de sangre alogénica	33
2.2.1 Criterios de transfusión de sangre alogénica	35
2.2.2 Medidas de ahorro transfusional	36
2.3 Anemia preoperatoria.....	42
3 ÁCIDO TRANEXÁMICO	45
3.1 Ácido tranexámico	45
3.2 Ácido tranexámico en cirugía ortopédica y traumatología	48
3.3 Ácido tranexámico y artroplastia total de rodilla.....	49
3.3.1 Dosificación del ácido tranexámico en artroplastia total de rodilla..	50

3.3.2 Vías de administración del ácido tranexámico en artroplastia total de rodilla	52
3.3.3 Contraindicaciones del ácido tranexámico en artroplastia total de rodilla.....	53
4 MOTIVACIÓN DE LA TESIS.....	55
HIPÓTESIS	57
OBJETIVOS	59
PUBLICACIONES BASE DE LA TESIS DOCTORAL.....	61
Estudio 1: "Efficacy and safety of fibrin glue and tranexamic acid to prevent postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized controlled clinical trial". J Bone Joint Surg (Am). 2013; 95:2001-7.	61
Estudio 2: "Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total knee arthroplasty: a multicenter, randomized, controlled trial". Arch Orthop Trauma Surg. 2015; 135:1017-25.	63
Estudio 3: "Effectiveness of tranexamic acid in revision total knee arthroplasty". Acta Orthop Belg. 2012; 78:68-74.....	65
PUBLICACIONES DE SOPORTE RELACIONADAS CON LA TESIS DOCTORAL.....	67
Estudio 4: "Blood transfusion requirements in lower limb arthroplasties might be dramatically reduced if orthopaedic surgeons were concerned about preoperative anaemia". Eur Orthop Traumatol. 2015; 6:107-13.	69
Estudio 5: "Low versus high pressure suction drainage after total knee arthroplasty: a double blind randomized controlled trial". J Adv Nurs. 2012; 68:758-66.....	71
Estudio 6: "Ácido tranexámico en cirugía ortopédica". Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2014; 58:52-6.	73
Estudio 7: "Ácido tranexámico en cirugía protésica de rodilla: actualización". Revista Traumaonline. Editorial Permanyer. Enero 2011.	74
DISCUSIÓN Y RESULTADOS	75
Limitaciones.....	93

Trabajos futuros de la línea de investigación	95
CONCLUSIONES	99
BIBLIOGRAFÍA	103

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTA MEMORIA

ATC	= Artroplastia total de cadera
ATR	= Artroplastia total de rodilla
ATX	= Ácido tranexámico
COT	= Cirugía ortopédica y traumatología
Hb	= Hemoglobina
HSCSP	= Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
TSA	= Transfusión de sangre alogénica

INTRODUCCIÓN

Esta tesis doctoral es el compendio de una serie de estudios de investigación clínica sobre un tema de gran interés y trascendencia en la práctica clínica diaria: el ácido tranexámico (ATX) en cirugía protésica de rodilla. En concreto, la memoria incluye 7 publicaciones realizadas durante 4 años, del 2011 al 2015.



Los trabajos presentados pertenecen a una misma línea de investigación en donde se pretende obtener pruebas sobre la eficacia y seguridad de un “medicamento huérfano”, el ATX, como fármaco antifibrinolítico, en pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla (ATR) (Figura 1).

Figura 1. Artroplastia total de rodilla

Todas las investigaciones realizadas y presentadas en la memoria se han llevado a cabo de acuerdo a las normas de buena práctica clínica y a la legislación vigente. Todos los protocolos de los diferentes trabajos fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica y autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según procediera, y todos los pacientes incluidos en los diferentes trabajos dieron su consentimiento informado por escrito. Los diferentes estudios se realizaron de acuerdo a lo establecido en la Declaración de Helsinki y a la ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal.

Es importante destacar, que esta línea de investigación es un área en continua expansión por la gran aplicabilidad en la práctica clínica. Cada vez son más numerosos y agresivos los procedimientos quirúrgicos en cirugía protésica de rodilla y, por lo tanto, mayores las

pérdidas hemáticas. Ante este escenario, se debe garantizar a estos pacientes un control óptimo del sangrado postoperatorio. Por tanto, toda aportación que se haga en este sentido es siempre bienvenida y motivo de estímulo para futuras investigaciones.

Esta tesis doctoral pivota sobre 3 temas relacionados que se desarrollan a continuación: la cirugía de la ATR, sangrado consecuencia de la intervención y el tratamiento antifibrinolítico con ATX.

Es importante destacar que el ATX se debe considerar un “medicamento huérfano”, ya que es un tratamiento destinado a una patología grave (tratamiento quirúrgico de la gonartrosis) e incapacitante, cuya comercialización resulta poco probable (no comercial) sin medidas de estímulo. De hecho, es un medicamento no desarrollado ampliamente por la industria farmacéutica por razones financieras, aunque responden a necesidades de salud pública.

1 ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA

La intervención quirúrgica de ATR consiste en la sustitución de las superficies articulares deterioradas de la rodilla por un implante metálico. La finalidad de la ATR es eliminar el dolor y mantener la movilidad de la articulación, mejorando de esta forma la calidad de vida de los pacientes.

Las primeras cirugías de prótesis total de rodilla se realizaron hace más de 50 años, aunque éstas se popularizaron ahora hace 30 años. Es uno de los avances más revolucionarios en la medicina moderna^{1,2}. Se consigue una restauración inmediata y excepcional en la calidad de vida de los pacientes. La técnica consiste, a través de un abordaje anterior de la rodilla, en la sustitución de la articulación con artrosis por una prótesis. El instrumental diseñado para la colocación de la ATR permite medir la cantidad de hueso a resecar, realizar las osteotomías de fémur y de tibia según unas guías de corte y la colocación de un implante (figura 2) de tamaño adecuado a la rodilla del paciente.



Figura 2. Implante protésico de rodilla

Actualmente la ATR es una de las intervenciones quirúrgicas más frecuentes en cirugía ortopédica y traumatología (COT). En la actualidad en España, se implantan aproximadamente 45.000 ATR al año³, aunque debido al progresivo envejecimiento de la población, se espera un aumento exponencial de estas intervenciones en los próximos años. En concreto, en la última década ha habido un incremento significativo en el número de cirugías protésicas de rodilla consecuencia del aumento en la esperanza de vida de la población en los países industrializados⁴.

Los avances espectaculares en el conocimiento de la mecánica de la rodilla han dado lugar a modificaciones continuas del diseño protésico y de los materiales utilizados que alargan la duración del implante. Asimismo, la adquisición de una mayor experiencia por parte de los cirujanos y del personal sanitario implicado, conlleva a una mayor supervivencia del implante protésico (superior a los 10 años en el 90% de las ATR implantadas, a los 15 años en el 80% y a los 20 años en el 75%⁵). En consecuencia y debido a los buenos resultados, se tiende al aumento de la práctica de esta cirugía en pacientes más jóvenes.

Por otro lado, el aumento de la cirugía de la ATR ha supuesto también un incremento en el número de pacientes que precisan el recambio protésico, un tipo de cirugía mucho más especializada y agresiva. De hecho, se espera que la cirugía de recambio protésico de rodilla en el 2015 se duplique respecto al 2005 y que aumente un 601% entre los años 2005 y 2030⁶. Todo esto implica que la indicación de tratamiento quirúrgico de recambio protésico sea cada día más frecuente.

1.1 Gonartrosis

La artrosis o enfermedad articular degenerativa, es la enfermedad osteoarticular más prevalente en la raza humana y la causa más frecuente de discapacidad en los países avanzados. Es una enfermedad dolorosa e incapacitante, cuya incidencia va en aumento, generando importantes problemas socioeconómicos por los elevados costes de tratamiento y de invalidez.

Se caracteriza por una pérdida progresiva del cartílago articular, asociada a intentos de reparación y remodelación ósea. La etiopatogenia de la artrosis radica en las fuerzas físicas a qué está sometida la articulación y a la degeneración de los elementos que constituyen el cartílago articular, asimismo al fallo de las respuestas del condrocito, tanto en la degradación como en la reparación⁷.

Con la edad, se produce una alteración de los componentes del cartílago articular, especialmente en las capas profundas con un descenso del 75% de su contenido acuoso y un aumento del contenido de glicosaminoglicanos. El cartílago hialino degenera básicamente bajo dos condiciones, por un exceso o por una falta de carga. La sobrecarga del cartílago en la rodilla sucede en situaciones en las que se altera la biomecánica articular, como el genuvaro o genuvalgo, evolucionando a la fisuración y erosión progresiva del cartílago articular. También, la falta de carga del cartílago articular, como en la inmovilización, influye desfavorablemente en el cartílago hialino, degenerándolo⁸.

Diagnóstico de la gonartrosis

1. Diagnóstico clínico

El diagnóstico suele ser clínico y radiológico. La rodilla artrósica es una articulación por definición dolorosa. El dolor tiene ritmo mecánico, es decir, se calma en reposo y aumenta con la bipedestación y con la marcha, localizándose preferentemente en el lado interno (genuvaro) o externo (genuvalgo). La causa del dolor está en relación con alteraciones mecánicas y biológicas, especialmente cuando existe deformidad angular el dolor procede del hueso subcondral, asimismo estaría en relación con la fibrosis de los elementos capsulares y el aumento de la presión venosa intraósea. En ocasiones, el paciente consulta por inestabilidad, en forma de fallos y bloqueos articulares por laxitud capsular e irregularidades articulares y algún cuerpo libre. La rigidez articular, manifestada por limitación de la movilidad y contractura en flexión, se debe al bloqueo osteofitario y a la reacción capsulossinovial. Aunque la articulación suele estar fría, en ocasiones, debido a la presencia de derrame sinovial, también puede estar caliente. En casos muy avanzados predominan la deformidad angular y la inestabilidad articular.

2. Diagnóstico radiológico

El examen radiográfico frontal debe hacerse con la rodilla en carga. En las radiografías se aprecian los signos de artrosis predominantemente en uno u otro compartimento de la rodilla. En casos avanzados, el pinzamiento articular, la osteofitosis y la esclerosis subcondral son evidentes. Para ello se necesitan radiografías que incluyan los miembros inferiores, desde las caderas a los pies, estrictamente de frente. Se valora el ángulo fémorotibial que en condiciones

normales es de unos 5° (valgo fisiológico). Si este valgo aumenta por encima de los límites normales, se anula o se invierte, se considera patológico⁹.

3. Clasificación radiológica de la gonartrosis

Con fines diagnósticos y de indicación quirúrgica es imprescindible hacer una clasificación radiológica de la gravedad lesional. Para la gonartrosis en varo se usa la clasificación de Ahlbäck (1968)¹⁰ y para la gonartrosis en valgo, la clasificación de Hernigou (1987)¹¹.

Clasificación radiológica de la artrosis por genovaro:

- Grado I: Estrechamiento del espacio articular
- Grado II: Obliteración del espacio articular
- Grado III: Desgaste menor del hueso subcondral.
- Grado IV: Desgaste moderado del hueso subcondral
- Grado V: Desgaste mayor del hueso subcondral

Clasificación radiológica de artrosis por genovalgo:

- Grado I: Espacio articular igual o mayor de 4 mm.
- Grado II: Espacio articular menor de 3 mm
- Grado III: Espacio articular obliterado con subluxación fémoro-tibial.

Tratamiento de la gonartrosis

Para decidir el tratamiento más adecuado para la gonartrosis se deben valorar los siguientes parámetros: artrosis primaria o secundaria; artrosis fémoro-tibial interna, externa o global; y si la artrosis es precoz o avanzada.

El tratamiento médico de la gonartrosis está indicado en las formas primarias no evolucionadas, en las que no se ha encontrado ninguna causa en el estudio clínico-radiológico. Este tratamiento comprende principalmente medidas de higiene articular que consisten en poner en reposo la articulación, tratamientos de rehabilitación, medicamentos antiálgicos y antiinflamatorios, medicaciones antiartrósicas y terapéuticas locales antiinflamatorias. Entre las medidas de reposo articular, se recomienda al paciente la pérdida de peso cuando existe sobrecarga ponderal y evitar la sobrecarga mecánica de la articulación enferma, graduando la actividad en bipedestación y marcha, así como el uso de bastón. El tratamiento de rehabilitación consiste en lidiar contra la deformidad en flexo de la rodilla, la disminución de la movilidad articular y la inestabilidad de la rodilla.

El tratamiento quirúrgico de la gonartrosis es controvertido, y está especialmente orientado al cumplimiento de los siguientes principios. El primero, es prevenir la aparición de cambios degenerativos en la rodilla mediante la restauración precoz de la función normal. Para ello, hay que hacer un diagnóstico precoz y tratar la anomalía. El segundo, se aplica a aquellas rodillas que presentan alteraciones artrósicas moderadas. En este caso, se trata de retrasar o hacer reversible el proceso degenerativo, corrigiendo las anomalías correspondientes. El tercero, se aplica a las articulaciones que presentan un estado avanzado de artrosis. Estos tres principios marcan los dos tipos actuales de intervenciones: osteotomías y artroplastia⁹.

1.2 Indicaciones y contraindicaciones de la artroplastia total de rodilla

El reemplazo articular de la rodilla está indicado sólo cuando los síntomas y la discapacidad del paciente son graves. La ATR ha representado uno de los avances más importantes en la cirugía ortopédica en el siglo XX. Es importante comentar que la mayor parte de los cirujanos todavía siguen las **indicaciones** descritas por Insall J.N. en 1993¹²:

- Artritis reumatoide independientemente de la edad y particularmente en la forma juvenil.
- En la gonartrosis (Figura 3) se debe tener en cuenta la edad, ocupación, nivel de actividad y peso de los pacientes. En términos generales, la cirugía de la ATR debería evitarse en pacientes menores de 60 años, en los trabajadores manuales, en los deportistas y en los pacientes con exceso de peso. La edad cronológica es un factor relacionado con la esperanza de vida de la prótesis; sin embargo, el valor límite para la recomendación de este tratamiento quirúrgico es una decisión individual.



Figura 3. Artrosis de rodilla

- En la artrosis postraumática está indicada la cirugía de la ATR cuando la destrucción articular no puede repararse por otro método que no sea la sustitución articular, aunque rara vez está indicada en pacientes jóvenes.

- Cuando el fracaso de una osteotomía tibial que no ha aliviado los síntomas o éstos aparecen después de un cierto tiempo como consecuencia de una artrosis progresiva.

- Si la artrosis fémoro-patelar únicamente se presenta con pinzamiento articular fémoro-patelar, o si se asocia a afectación fémoro-tibial en radiografías en carga.

- Trastornos neuropáticos, aunque en estos casos la indicación es controvertida.

Por otro lado las **contraindicaciones** más importantes del reemplazo protésico son:

- La artrodesis estable e indolora en posición correcta.

- El genu recurvatum con debilidad o parálisis muscular.

- La insuficiencia de cuádriceps puede hacer que fracase la artroplastia.

- Pacientes con trastornos psiquiátricos.

- En la artritis séptica activa debe tratarse con desbridamiento y antibioticoterapia específica antes de implantar una ATR. Se podría plantear una artroplastia tras 6 meses mínimo de inactividad del cuadro infeccioso. De lo contrario y ante la persistencia de dolor o inestabilidad rebelde a la ortesis, la artrodesis sería la mejor opción.

1.3 Complicaciones en la artroplastia total de rodilla

El éxito de una ATR depende en parte de una clara comprensión de las complicaciones potenciales del procedimiento. Mientras que la cirugía de la ATR exitosa produce una mejoría espectacular y duradera en la calidad de vida. La causa más común de complicación en la cirugía de la ATR es el error en la técnica quirúrgica¹³, a partir de la incorrecta posición de los componentes que se traduce en un mal resultado postoperatorio.

Las complicaciones asociadas más frecuentes a la cirugía de la ATR son: el aflojamiento séptico y el aflojamiento aséptico, el tromboembolismo, el síndrome de embolia grasa, la pérdida de sangre, la cicatrización retardada de la herida, el hematoma, la necrosis cutánea, las complicaciones vasculares o nerviosas, las fracturas intraoperatorias y postoperatorias o por estrés, y las complicaciones del aparato extensor. A pesar de la existencia de estas complicaciones, nos centraremos en la exposición de las más relevantes.

1.3.1 Infección

La infección protésica es la complicación más temida de este procedimiento porque amenaza la función de la articulación, la preservación del miembro y, ocasionalmente incluso la vida del paciente.

La incidencia de infección en la cirugía de la ATR (Figura 4) ha disminuido desde los inicios de la cirugía de sustitución articular.

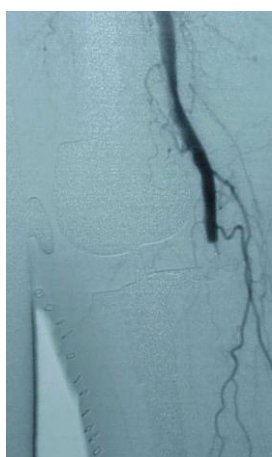
Actualmente, se considera que la incidencia oscila entre el 1 y el 4 % de todas las artroplastias implantadas¹⁴⁻¹⁷. Sin embargo, estas cifras podrían estar infraestimadas, ya que la realidad es que esta complicación no se recoge adecuadamente en las historias clínicas de los pacientes¹⁸.



Figura 4. Aspiración de pus en ATR

1.3.2 Complicaciones neurovasculares

Las complicaciones neurovasculares son raras, y pueden llegar a comprometer la vida de los pacientes, especialmente en aquellos pacientes con deformidades



complejas debidas a la artrosis o en pacientes con múltiples cicatrices en la rodilla debido a procedimientos quirúrgicos previos. Conocer el riesgo de las lesiones neurovasculares facilita el desarrollo de estrategias preventivas y permite al cirujano proporcionar información valiosa al paciente referente a este procedimiento.

Figura 5. Lesión arterial

1.3.3 Enfermedad tromboembólica

La enfermedad tromboembólica venosa es la complicación más frecuente y grave asociada a la cirugía ortopédica. El riesgo de esta complicación aumenta con el tiempo de duración de la intervención y con el periodo de inmovilización. Los pacientes tratados con ATR en ausencia de profilaxis tromboembólica presentan trombosis venosa profunda en el 70 y 80% de los casos¹⁹.

1.3.4 Fracturas periprotésicas

Las fracturas periprotésicas son aquellas que ocurren alrededor del implante protésico afectando individualmente a uno de los componentes o bien a 2 o a todos ellos (fémur, tibia o rótula).

La incidencia de fractura periprotésica (Figura 6) en rodilla se estima entre 0,3 y



2,6%²⁰ de todas las ATR implantadas. Las fracturas periprotésicas pueden ocurrir tanto intra como postoperatoriamente, y entre ellas se distinguen aquellas fracturas intraoperatorias diagnosticadas en el postoperatorio. La importancia del momento en que se diagnostica la fractura así como los factores de riesgo que la han provocado, serán determinantes para decidir el tratamiento más adecuado, la evolución del paciente y la consolidación de la fractura.

Figura 6. Fractura periprotésica en ATR

1.3.5 Complicaciones de la herida

La cicatrización primaria es crítica en el éxito de cualquier cirugía de la ATR. Un retraso en la cicatrización de la herida (Figura 7) aumenta el riesgo de infección y fracaso de la ATR. La prevención de los problemas de las partes blandas mediante la selección de la incisión cutánea apropiada, el conocimiento de la anatomía vascular y factores de riesgo relacionados con el paciente, y el tratamiento precoz de los problemas de la herida son imperativos si se espera un buen resultado.



Figura 7. Necrosis de la herida quirúrgica en ATR

1.3.6 Sangrado

El sangrado en la cirugía protésica de rodilla se comenta en el siguiente apartado (número 2).

2 SANGRADO, TRANSFUSIÓN Y ANEMIA

2.1 Sangrado en la cirugía de la artroplastia total de la rodilla

Una de las especialidades quirúrgicas en la que hay más demanda de transfusiones de sangre alogénica (TSA) es en la COT, tanto por la propia cirugía en sí como por el desarrollo de técnicas quirúrgicas cada vez más complejas.

Como se ha mencionado, el resultado clínico en la cirugía de la ATR dependerá entre otros factores del diseño y el material de los componentes, de la correcta colocación de los implantes, de las condiciones previas del paciente, y del control del sangrado postoperatorio. La persistencia del sangrado en la rodilla intervenida compromete el resultado de este procedimiento por la formación de hematomas que puede ocasionar artrofibrosis y aumento del dolor.

El control del sangrado reduce el riesgo de formación de hematomas o seromas y de adherencias, facilitando la recuperación funcional de la rodilla tanto la fuerza como el rango de movilidad, evitando la rigidez postquirúrgica. El sangrado se ha asociado a un aumento del dolor postoperatorio facilitando la recuperación funcional del paciente, porque permite iniciar precozmente el tratamiento con fisioterapia.

La implantación de una ATR puede llegar a provocar una pérdida de hasta 2000 mL de sangre²¹ (Figura 8), lo que conlleva a realizar TSA entre el 20% y 70% de los pacientes intervenidos de la ATR^{22,23}.

Por todo lo mencionado, los requerimientos transfusionales en la cirugía de ATR provocan que la demanda de TSA, a menudo se sitúen por encima de las donaciones altruistas, superando las capacidades de los bancos de sangre para atenderlas, pese a los esfuerzos y dedicación de los profesionales responsables de los mismos. Si además, a este contexto se suma el aumento de pacientes inmunodeprimidos y el riesgo de infecciones postoperatorias, se hace necesario disponer de una política de ahorro transfusional.

Por otro lado, se debe considerar el alto coste económico sanitario que supone el elevado número de TSA que se requieren en la cirugía de ATR. Por ello, se deberían poner en contexto todos los recursos y aplicarlos adecuadamente, por lo que se hacen necesarios estudios que comparen las diferentes opciones terapéuticas y se realicen análisis de costes.



Figura 8. Sangrado por el drenaje en ATR

2.1.1 Cálculo de las pérdidas hemáticas

Las pérdidas hemáticas se producen durante y después de la cirugía, sobre todo en las primeras 24 horas. Las pérdidas intraoperatorias en la cirugía de la ATR son escasas por el uso extendido del torniquete. En cambio, durante el postoperatorio la sangre sobrante retenida en los tejidos periprotésicos puede ser importante, consecuencia del aumento de la actividad fibrinolítica inducida por el uso del torniquete²⁴.

En la práctica clínica habitual la sangre sobrante articular es recogida a través de los drenajes, pero sólo se consigue recoger una parte de esta sangre sobrante. Una cantidad de volumen de sangre queda retenida entre los tejidos blandos, tejido celular subcutáneo, y en la articulación. A esta sangre retenida en los tejidos se conoce como sangre escondida. La sangre escondida y la sangre recogida por los drenajes (Figura 9) se denomina la sangre total perdida.



Figura 9. Sangre recogida por los drenajes en ATR

La fórmulas más utilizadas para calcular las pérdidas hemáticas son las descritas por Naddler et al. (1962)²⁵ y Good et al. (2003)²³, en ellas se tienen en cuenta las cifras de la hemoglobina plasmática (Hb) preoperatoria y postoperatoria. De las dos fórmulas la más utilizada es la descrita por Naddler et al. que ha sido la utilizada tanto para esta tesis como en las publicaciones.

Según la fórmula de Nadler, en primer lugar debe calcularse el volumen de pérdida esperada de sangre (VPES) que se estima para cada paciente según el sexo:

- VPES = volumen de pérdida esperada de sangre (mL)
- Ht = altura (m)
- Wt = peso (kg)

$$\text{VPES hombre} = (0,3669 \times \text{Ht}^3) + (0,03219 \times \text{Wt}) + 0,6041$$

$$\text{VPES mujer} = (0,3561 \times \text{Ht}^3) + (0,03308 \times \text{Wt}) + 0,1833$$

Posteriormente se aplican las fórmulas siguientes:

$$\text{Pérdida de Hb} = \text{VPES} \times (\text{Hbi} - \text{Hbe}) \times 0,001 + \text{Hbt}$$

- La pérdida de Hb (g)
- La Hbi es la Hb (g/L) preoperatoria
- Hbe es o bien la Hb (g/L) más baja postoperatoria o bien la Hb (g/L) justo antes de cualquier transfusión
- La Hbt es la cantidad total (g) de sangre alogénica o autóloga transfundida.

$$\text{Sangre total perdida} = 1000 \times \text{Hb perdida} / \text{Hbi}$$

Se considera que una unidad de sangre alogénica de banco contiene 52 g de Hb. (según el servicio Canadiense de la sangre).

Una vez conocida la sangre total perdida y sabiendo la sangre recogida por los drenajes se aplica la siguiente fórmula para saber la sangre escondida.

$$\text{*Sangre escondida} = \text{Sangre total perdida} - \text{Sangre por drenajes}$$

*siempre que se utilice torniquete, sino deben tenerse en cuenta las pérdidas intraoperatorias

Por lo tanto, estas pérdidas hemáticas producidas en el postoperatorio en la cirugía de la ATR pueden comportar la necesidad de TSA. Con la finalidad de reducir los riesgos de las transfusiones²⁶ y obtener mejores resultados clínicos y una menor dependencia de los productos sanguíneos alogénicos se deben considerar el uso de diferentes opciones terapéuticas, que se comentarán en el siguiente apartado.

2.2 Transfusión de sangre alogénica

La TSA es el método universalmente más utilizado con la finalidad de restaurar los niveles de Hb de manera rápida y efectiva. El porcentaje o índice transfusional en la cirugía protésica se sitúa entre el <10% y el >90%^{27,28}. La TSA es un

procedimiento caro, un producto escaso, cuya administración provoca un aumento de la estancia hospitalaria y de los costes del proceso²⁹, y además no exento de riesgo de producir efectos adversos³⁰ como la transmisión de infecciones³¹⁻³⁴, las reacciones transfusionales hemolíticas y no hemolíticas, y la alteración de la microcirculación.

Por otro lado, la necesidad del almacenamiento prolongado de la sangre alogénica provoca una serie de cambios bioquímicos y mecánicos; esferocitosis progresiva, depleción de 2,3-bifosfoglicerado, aumento de Hb libre y potasio por lisis celular que alteran la microcirculación, entre otros, que hacen que a menudo la TSA se convierta ineficaz para la mejora de la oxigenación tisular³².

Dicho esto, parece lógico que, a lo largo de los últimos años, se haya incrementado la búsqueda de alternativas a la TSA con la finalidad de reducir el número de pacientes transfundidos. Para ello se contemplan diversos métodos, en función del tipo de intervención, la disponibilidad de medios y la relación riesgo/beneficio/coste:

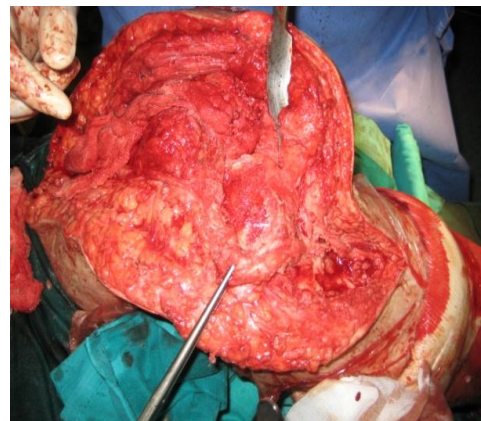


Figura 10. Intervención quirúrgica en ATR

1. La optimización de la masa eritrocitaria preoperatoria,
2. La reducción de las pérdidas hemáticas intraoperatorias y postoperatorias,
3. El empleo de técnicas anestésico-quirúrgicas que minimicen las pérdidas sanguíneas (Figura 10),

4. El empleo de fármacos que reduzcan las pérdidas sanguíneas perioperatoria,
5. El uso de técnicas de autotransfusión y
6. La aplicación de una política transfusional restrictiva.

Esta política transfusional restrictiva cuestiona ¿qué es más peligroso, mantener el paciente en situación de anemia o proceder con la TSA?³⁵. La decisión para optimizar el tratamiento más adecuado de la anemia postquirúrgica, debería ser tomada no sólo por un profesional sino por un equipo multidisciplinar que incluyera, hematólogos, anestesistas y cirujanos. Aunque, actualmente se plantea la necesidad de la aparición del “especialista en transfusiones”, responsable de decidir si proceder o no con la TSA.

2.2.1 Criterios de transfusión de sangre alogénica

Los criterios de TSA deben ser consensuados por los diferentes servicios involucrados del centro hospitalario de forma institucional para el beneficio de los pacientes.

El “Hospital de la Santa Creu i Sant Pau” (HSCSP) estableció un protocolo transfusional (coloquialmente denominado guía) en marzo de 2005³⁶, que se aplica a todos los pacientes intervenidos de COT. Este protocolo ha sido seguido en todos los trabajos que componen esta memoria.

A continuación se recogen aquellos aspectos de la guía aplicables al proceso de la cirugía protésica de rodilla. Para proceder a la TSA, se siguen estos criterios:

1. Hb <8 g/dL

2. Hb <8,5 g/dL, en paciente con cardiopatía ó >70 años

3. Hb >8,5-9 g/dL cuando el paciente no tolere la sedestación o presente una clínica con frecuencia cardíaca >120 latidos/minuto y/o tensión arterial sistólica <20%.

Como hemos dicho con anterioridad la finalidad en el tratamiento de estos pacientes es evitar la TSA, para conseguir este objetivo, se utilizan diferentes métodos o estrategias de ahorro transfusional.

2.2.2 Medidas de ahorro transfusional

En este apartado, se revisan los tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, que han sido y son utilizados como medidas de ahorro transfusional en COT, y especialmente el ATX en la cirugía de la ATR que es el tema de estudio de esta tesis (Tabla 1).

Tabla1. Se agrupan las medidas de ahorro transfusional en ATR

Medidas de ahorro transfusional en la artroplastia total de rodilla	
I. No farmacológicas	1. Autotransfusión por predonación
	2. Hemodilución normovolémica
	3. Recuperadores de sangre
	4. Disminución de la presión de aspiración de los drenajes
	5. Vendaje compresivo y crioterapia
	6. Torniquete intraoperatorio
II. Farmacológicas	<u>Peroperatorios:</u>
	1. Eritropoyetina
	2. Hierro intravenoso
	<u>Intraoperatorios:</u>
	1. Adhesivo tisular de fibrina: (cola de fibrina)
	2. Sustitutos artificiales de sangre
	3. Fármacos promotores de la hemostasia:
	• Aprotinina
	• Aminoácidos antifibrinolíticos
	A- Ácido epsilon-aminocaproico
	B- Ácido tranexámico

I. Medidas no farmacológicas

Entre los tratamientos no farmacológicos utilizados como medida de ahorro transfusional, se pueden enumerar los siguientes:

1. **Autotransfusión por predonación:** La autotransfusión por predonación consiste en extraer sangre al paciente previo a la intervención quirúrgica. Si es necesario, la sangre extraída se administrará al propio paciente cuando proceda. Este procedimiento está indicado en pacientes seleccionados, 'sanos', a los que se les va a intervenir quirúrgicamente, y cuando las perspectivas de pérdida sanguínea son elevadas.
2. **Hemodilución normovolémica:** La hemodilución normovolémica consiste en la extracción de una o dos unidades de sangre tras la inducción anestésica. El volumen extraído se repone con cristaloides o coloides, provocándose una dilución con la intención de que se pierda fundamentalmente plasma o su sustituto durante la intervención. El paciente debe mantenerse normovolémico durante la intervención. Una vez finalizada la intervención se administra la sangre extraída con anterioridad³⁷.
3. **Recuperadores de sangre:** Esta técnica consiste en la recuperación de sangre drenada en el campo quirúrgico o por los sistemas de drenaje con una presión de aspiración moderada para evitar la hemólisis, durante las seis primeras horas postoperatorias. Esta sangre es filtrada por un primer filtro de entre 170 y 260 μm y antes de ser re-infundida

pasa por un segundo filtro de entre 20 y 40 μm . La finalidad de re-infundírsela al propio paciente, con un volumen máximo de 1500 mL^{38,39}.

4. **Disminución de la presión de aspiración de los drenajes:** Se ha sugerido, que al disminuir la presión de aspiración de los drenajes se consigue la disminución del volumen de sangre recogido en los mismos⁴⁰.
5. **Vendaje compresivo y crioterapia:** El vendaje compresivo y la crioterapia ayudan a disminuir el sangrado postoperatorio⁴¹.
6. **Torniquete intraoperatorio** (Figura 11): Su finalidad principal es la disminución del sangrado intraoperatorio, aunque se debe tener en cuenta que en el postoperatorio inmediato, la retirada del torniquete provoca un aumento de la actividad fibrinolítica²⁴.



Figura 11. Colocación del torniquete intraoperatorio en ATR

II. Medidas farmacológicas

Entre los tratamientos farmacológicos utilizados como medida de ahorro transfusional se pueden enumerar los siguientes:

UTILIZADOS EN EL PEROPERATORIO

Sustancias que aumentan la masa eritrocitaria:

1. Eritropoyetina: es una hormona que controla la producción de hematíes al estimular la diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. La eritropoyetina acelera la eritropoyesis antes y/o después de la intervención. Se sintetiza fundamentalmente en las células del tejido intersticial renal y en el hígado, células que responden a un descenso en el transporte del oxígeno. La eritropoyetina puede aumentar el valor de la Hb entre 1,5 a 6,2 g/dL a los 10 días de su administración⁴².

2. Hierro endovenoso: la administración de hierro intravenoso ha demostrado ser eficaz en pacientes con ferropenia al recuperar los depósitos depleccionados⁴³. Es un tratamiento cómodo de administrar y con escasos efectos adversos.

UTILIZADOS EN EL INTRAOPERATORIO

1 Adhesivo tisular de fibrina: (también llamada cola de fibrina) (Figura 11). La cola de fibrina experimental y la cola de fibrina comercializada (Tissucol®) se han utilizado para reducir el sangrado local aplicándolas localmente en los tejidos óseos y blandos de la rodilla antes del cierre de la herida, estimulando la cicatrización de la herida y consecuentemente reduciendo la formación de adherencias y mejorando el rango de movilidad⁴⁴⁻⁴⁶. Por otro lado, la cola de fibrina comercial es un derivado de la sangre

procedente de múltiples o de un solo donante respectivamente, y pueden transmitir, a pesar de los rigurosos controles enfermedades infecciosas.



Figura 11. Dispositivo de aplicación de la cola de fibrina en la ATR

2 Sustitutos artificiales de sangre: son sustancias que tienen la capacidad de transportar oxígeno y de permanecer un tiempo suficiente en el torrente circulatorio hasta poder restaurarse la sangre perdida. Por ejemplo, las emulsiones fluoro-carbonadas o las soluciones de Hb.

3 Fármacos promotores de la hemostasia

3.1 Aprotinina: es un polipéptido que se extrae del pulmón bovino. Se ha utilizado para la reducción del sangrado en cirugía cardíaca y trasplantes hepáticos⁴⁷. Ya no está en uso por relacionarlo con un aumento de la morbilidad⁴⁸. La seguridad en el uso de la aprotinina ha quedado ampliamente cuestionada tras un metanálisis⁴⁹, en el cual se comparaba la seguridad y eficacia de la aprotinina respecto a los análogos de la lisina en pacientes intervenidos en cirugía cardíaca. El estudio fue interrumpido debido al aumento desproporcionado de la mortalidad en el grupo de pacientes que recibían aprotinina.

3.2 Aminoácidos antifibrinolíticos: Se utilizan para disminuir el sangrado postoperatorio. Entre ellos podemos destacar:

A. **Ácido epsilon-aminocaproico:** es un derivado sintético del aminoácido lisina con capacidad antifibrinolítica en humanos. Utilizado en cirugía urológica y cardíaca⁵⁰.

B. **Ácido tranexámico:** Este aminoácido antifibrinolítico, constituye básicamente el objeto de estudio en esta tesis, que se desarrolla en el capítulo 3 de esta memoria.

2.3 Anemia preoperatoria

Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, se define anemia a los valores de Hb inferiores a 12 g/dL en mujeres y 13 g/dL en hombres.

Aproximadamente un 20% de la población general presenta anemia preoperatoria de diferentes etiologías, siendo la anemia ferropénica y/o por déficits nutricionales las más habituales en el entorno periquirúrgico. Dicha prevalencia aumenta hasta un 40% en los pacientes candidatos a cirugía mayor y multiplica por 2,3 el riesgo de complicaciones graves postoperatorias, tanto a corto plazo (14 días postoperatorios) como a largo plazo (90 días postoperatorios)⁵¹.

Por todo ello, se considera que la anemia preoperatoria es un factor de riesgo de una mala situación sistémica basal de los pacientes quirúrgicos que requiere, en la medida de lo posible, su corrección preoperatoria, especialmente en pacientes quirúrgicos programados. De hecho, no debería realizarse una intervención

quirúrgica mayor programada en pacientes con valores de Hb inferiores a 12 g/dL⁵².

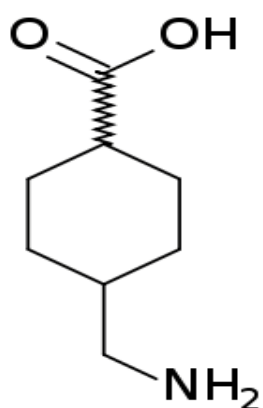
Por lo tanto, el valor de la Hb preoperatoria condiciona necesariamente la posibilidad de recibir TSA a todos aquellos pacientes que se intervienen de ATR en condiciones de anemia⁵³. Si partimos de unas cifras de Hb incorrectas la posibilidad de TSA aumentará.

En un estudio retrospectivo⁵², en pacientes intervenidos de ATR y de ATC, el 69% de los pacientes transfundidos presentaron una concentración plasmática de Hb preoperatoria inferior a 13 g/dL, mientras que sólo se transfundieron el 13% cuando la concentración plasmática de Hb preoperatoria fue superior a 15 g/dL.

A pesar de todo esto, la tendencia actual por parte de los especialistas, es la de restringir el número de TSA⁵⁴. En muchas ocasiones éstas son inevitables, especialmente, como hemos dicho anteriormente, en los casos en que se interviene con unas cifras de Hb preoperatoria inadecuadas.

3 ÁCIDO TRANEXÁMICO

3.1 Ácido tranexámico



El ATX es un derivado sintético de la lisina con actividad antifibrinolítica pura (Figura 13). Su mecanismo de acción se basa en la capacidad que tiene el ATX para unirse reversiblemente a un resto de lisina del plasminógeno, justo el lugar por donde el plasminógeno se une a la fibrina. El ATX evita la conversión del plasminógeno en plasmina.

Figura 13. Estructura molecular del ATX

La plasmina, enzima proteolítico, es el principal fibrinolítico fisiológico. El ATX, al unirse a la lisina del plasminógeno, frena el sistema fisiológico de la fibrinólisis⁵⁵ y, consecuentemente, la degradación de la fibrina (Figura 14).

Además, se ha descrito un posible efecto de protección plaquetar, basado en el efecto anti-plasmina y en la inhibición del factor de activación plaquetar⁵⁶. La vida media del ATX es de 2 horas. Después de una inyección de 15 mg/kg, su concentración plasmática permanece por encima de la concentración plasmática eficaz necesaria para inhibir la fibrinólisis (13 µg/mL)⁵⁷ durante más de 4 horas⁵⁸.

Por otro lado, el ATX penetra fácilmente en las grandes articulaciones, alcanzando en el líquido articular una concentración comparable a la plasmática a los 15 minutos de su administración intravenosa⁵⁹. Su eliminación se produce por vía renal. En pacientes con insuficiencia renal se recomienda reducir la dosificación cuando el ATX se ha de administrar de forma prolongada.

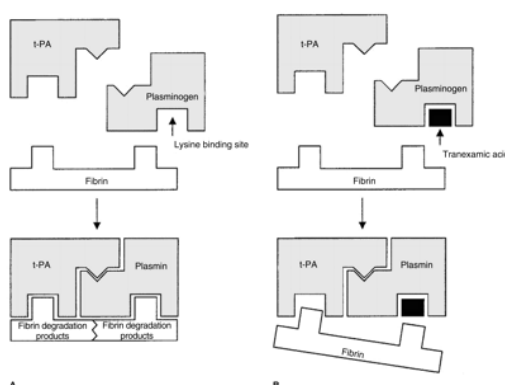


Figura 14. Diagrama del mecanismo de acción del ATX: A. Activación de la fibrinólisis. B. Inhibición de la fibrinólisis (tomado de la figura 2 del artículo)⁵⁵.

Por consecuencia del mecanismo de acción, tras la administración de ATX, se produce una inhibición de la fibrinólisis tisular y la consiguiente estabilización de los coágulos. Su acción es básicamente profiláctica del sangrado, perdiendo gran parte de su eficacia si se administra una vez iniciada la cirugía⁶⁰. Además, el ATX inhibe la fibrinólisis localmente, y no se ha descrito que afecte a la fibrinólisis en el plasma de la circulación venosa periférica⁶¹ y pueda causar un estado protrombótico sistémico⁶². Una dosis de ATX inhibe la fibrinólisis durante 6 horas⁶³.

En España las indicaciones de uso autorizadas son el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias asociadas a una fibrinólisis excesiva como intervenciones

quirúrgicas de próstata o del tracto urinario, cirugía ginecológica o trastornos de origen ginecológico u obstétrico. También está indicado en la cirugía dental, de nariz o de garganta, cirugía torácica, cardiovascular y abdominal, en la hemorragia gastrointestinal y en las inducidas por un fármaco fibrinolítico. Las dosis autorizadas vía intravenosa son de 0,5-1g (1-2 ampollas) 2 y 4 veces al día⁶⁴. Es importante destacar que la ficha técnica del ATX en España no recoge la indicación para COT. El ATX está comercializado con el nombre de Amchafibrin® (Figura 15) en España y como Cyklokapron® en EEUU.



hasta que no exista una hematuria macroscópica.
- Hematuria: 1-1,5 g (2-3 comprimidos), de 2 a 3 veces al día, hasta la desaparición de la hematuria macroscópica.
- Menorragia: 1-1,5 g (2-3 comprimidos), de 3 a 4 veces al día, durante 3-4 días.
La terapéutica con AMCHAFIBRIN® 500 mg sólo se iniciará después de que haya empezado la hemorragia profusa. En los casos en que la menorragia sea debida a una causa demostrable, si se trata de mujeres de edad avanzada, el tratamiento con AMCHAFIBRIN® 500 mg es el de elección. En las más jóvenes puede ser preferible el tratamiento quirúrgico etiológico, aunque también puede utilizarse AMCHAFIBRIN® 500 mg como coadyuvante. En los casos en que la menorragia no tiene ninguna causa demostrable, AMCHAFIBRIN® 500 mg puede ser el tratamiento de elección cuando no se desea utilizar anticonceptivos y el tratamiento debe ser prolongado. La menorragia de las mujeres premenopáusicas responde muy bien por regla general al tratamiento con AMCHAFIBRIN® 500 mg.
- Edema angioneurótico hereditario: algunos pacientes perciben el comienzo del ataque y pueden ser tratados de forma intermitente con 1-1,5 g (2-3 comprimidos), de 2 a 3 veces al día durante unos pocos días. Otros pacientes deben ser tratados de forma continua con esta misma pauta.

PRESENTACION
AMCHAFIBRIN® 500 mg ampollas: caja con 6 ampollas de 5 ml.
AMCHAFIBRIN® 500 mg comprimidos: frasco con 30 comprimidos.

CON RECETA MÉDICA
Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

ROTTAPHARM SL
Carretera de Barcelona, 2
ALMACERA (Valencia)

1281
NADA C/ADOPED

Amchafibrin® 500 mg
Ácido tranexámico
Comprimidos - Ampollas
Hemostático - Antifibrinolítico

COMPOSICIÓN
Por comprimido: Ácido tranexámico (D.C.I.) 500 mg; Polivinilpirrolidona; Avicel; Aerosil; Estearato de magnesio; Talco. Por ampolla: Ácido tranexámico (D.C.I.) 500 mg; Agua para inyectable, c.s.p. 5 ml.

PROPIEDADES
AMCHAFIBRIN® 500 mg es un preparado a base del ácido trans-aminometilciclohexano carboxílico, sustancia conocida también con el nombre genérico de ácido tranexámico, y con las siglas AMCHA o AMCA. AMCHAFIBRIN® 500 mg se absorbe muy bien tras la administración oral. Por ello, sólo debe emplearse la vía parenteral (intravenosa, intramuscular) en aquellos casos en los que no sea posible la administración oral, por ejemplo, durante las intervenciones quirúrgicas o en las hemorragias graves. AMCHAFIBRIN® 500 mg se elimina casi en su totalidad por la orina en forma inmodificada. La duración de la acción de AMCHAFIBRIN® 500 mg tras su administración oral es de 4-6 horas.
AMCHAFIBRIN® 500 mg, a igualdad de dosis, tiene una mayor potencia antifibrinolítica que el ácido aminocaproico (CAPROAMIN®) por lo cual las dosis a administrar son más bajas y la tolerancia mayor.

INDICACIONES
AMCHAFIBRIN® 500 mg está indicado en todos aquellos casos en los que hay una actividad fibrinolítica local o general patológicamente aumentada, tanto si la hemorragia se ha producido como si existe un riesgo de ella. Las fibrinolisis locales pueden presentarse, por ejemplo, tras cualquier tipo de intervención sobre la próstata o sobre la vejiga urinaria, en las





hematúrias, en la hemorragia gástrica recurrente, en la colitis ulcerosa, en las menorragias, en pacientes afectos de diálisis hemorrágicas y que son sometidos a cirugía dental (extracciones), y en la hemorragia subaracnoidea.
La fibrinólisis general puede presentarse en los cánceres de próstata y de páncreas, después de la cirugía torácica y otras intervenciones mayores, en las complicaciones obstétricas tales como la placenta previa y la hemorragia posparto, en la leucemia, en las enfermedades hepáticas y en la terapéutica trombolítica con estreptokinasa (KABIKINASE®). Cuando la hiperfibrinólisis se observa en relación con los casos diagnosticados como aumento de la coagulación intravascular, el llamado síndrome de desfibrinación, se debe administrar un anticoagulante como la heparina, con las debidas precauciones. Se han obtenido muy buenos resultados con AMCHAFIBRIN® 500 mg en el tratamiento del edema angioneurótico hereditario.

CONTRAINDICACIONES
AMCHAFIBRIN® 500 mg debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal por el riesgo de acumulación. En los casos de hematúrias masivas de las vías urinarias superiores también debe emplearse con precaución por el peligro de una obstrucción ureteral. Los pacientes con una tendencia trombótica pronunciada no deben, en general, ser tratados con AMCHAFIBRIN® 500 mg, a no ser que se administre al mismo tiempo un anticoagulante.
No se ha confirmado clínicamente la seguridad del empleo de AMCHAFIBRIN® 500 mg durante el embarazo.

EFFECTOS INDESEABLES
Los efectos indeseables son poco frecuentes y esencialmente son de naturaleza digestiva (náuseas, vómitos, diarrea), pero suelen desaparecer cuando se disminuye la dosis.

INCOMPATIBILIDADES
No existen incompatibilidades de tipo farmacológico para la administración de AMCHAFIBRIN® 500 mg. AMCHAFIBRIN® 500 mg ampollas no debe administrarse mezclada con sangre o con soluciones para infusión que contengan penicilina.

INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO
Dada la baja toxicidad del preparado, no se han descrito casos de intoxicación. En el caso de que ésta pudiera producirse, debería acudirse a la aplicación de medidas inespecíficas, de carácter general, ya que no existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono (91) 562 04 20.

DOSIFICACIÓN
La dosificación de AMCHAFIBRIN® 500 mg es esencialmente individual y depende de las características de los casos a tratar y la respuesta obtenida.
Las dosis estándar recomendadas son:
Ampollas: Vía endovenosa: 0,5-1 g (1-2 ampollas), 2-3 veces al día. La administración de AMCHAFIBRIN® 500 mg ampollas directamente a la vena debe hacerse con lentitud, y en un lapso de tiempo no inferior a 1 ml/minuto. Para la infusión intravenosa, las ampollas de AMCHAFIBRIN® 500 mg pueden mezclarse con soluciones electrolíticas, de carbohidratos y de dextrano. Puede añadirse heparina a las soluciones de AMCHAFIBRIN® 500 mg para inyección intravenosa.
Vía intramuscular:
Dosis de ataque: 0,5-1 g (1 ampolla) por vía intramuscular profunda cada 4-6 horas. Dosis de mantenimiento: 0,5 g (1 ampolla) cada 8-12 horas. Vía oral: 1-1,5 g (2-3 ampollas), 2-3 veces al día (cuando por cualquier motivo sea difícil la ingestión de AMCHAFIBRIN® 500 mg comprimidos).
Comprimidos: 1-1,5 g (2-3 comprimidos), 2-3 veces al día. A continuación se incluye la dosificación en algunos casos particulares:
- Fibrinólisis general: 1 g (2 ampollas) por vía intravenosa, 3-4 veces al día.
- Prostatactomía: 0,5-1 g (1-2 ampollas) por vía intravenosa, 2-3 veces al día (administrando la primera dosis durante la intervención) durante los primeros 3 días después de la operación, posteriormente, 2-3 comprimidos, 2-3 veces al día.



Figura 15. ATX comercializado en España con el nombre de Amchafibrin

3.2 Ácido tranexámico en cirugía ortopédica y traumatología

En el momento de iniciar los diferentes trabajos de esta tesis doctoral, apenas había publicaciones sobre la eficacia y la seguridad del ATX en COT, y no existían guías de práctica clínica o de consenso que abalaran su uso. Recientemente, en el año 2013, se publicó la guía de consenso en España sobre alternativas a la TSA, denominada "Documento Sevilla"⁶⁵. Se reunieron representantes de las sociedades españolas de anestesiología y reanimación, hematología y hemoterapia, farmacia hospitalaria, medicina intensiva y unidades coronarias, trombosis, hemostasia y transfusiones sanguíneas, y elaboraron un documento de consenso para el buen uso de las alternativas a la TSA dirigidas a disminuir las transfusiones de concentrados de hematíes. Este documento sugiere el empleo de ATX en COT, con una recomendación 2A. En línea a lo comentado, la guía de la sociedad de anestesiología Europea²⁹ publicada también en 2013 mantiene esta misma recomendación para el uso del ATX en COT y establece la pauta de dosificación del ATX intravenoso de 20 a 25 mg por Kg de peso corporal.

Por otro lado, el año 2010 se publicó un ensayo clínico⁶⁶ multicéntrico y multiestado, en el ámbito de la traumatología, en el que participaron 274 hospitales en 40 países, en el cual se incluyeron a 20.211 pacientes que sufrieron un traumatismo con una pérdida sanguínea importante. Se concluyó que la administración de 1g de ATX administrado en 10 minutos seguido de una perfusión de ATX de 120 mg/hora durante 8 horas, reducía de manera significativa la

mortalidad por todas las causas y las muertes provocadas por el sangrado comparado con placebo. Asimismo, el ATX se ha relacionado con un aumento de la supervivencia en pacientes con hemorragia consecuencia de heridas penetrantes en el contexto de una guerra⁶⁷.

Además, en el año 2011 se publicó una revisión sistemática de ensayos clínicos⁶⁸ de cirugías en otras especialidades quirúrgicas que están en línea con el resultado del estudio mencionado en el párrafo anterior. En concreto, un análisis de subgrupos por tipo de cirugía, los resultados en COT son claramente favorables al uso del ATX (27 estudios incluidos con un total de 1.481 pacientes; resultado de la variable pacientes transfundidos $RR=0,49$; $IC95\%$ 0,39-0,62).

En resumen, las evidencias de los trabajos publicados en los últimos años en COT^{23,68,69-76,71,77-81,82-84} sugieren que la aplicación del ATX disminuye significativamente las pérdidas hemáticas y el número de pacientes que requirieron una TSA. Asimismo, el uso de ATX no se ha relacionado con acontecimientos adversos^{72,82,84,85,86,87-89}.

3.3 Ácido tranexámico y artroplastia total de rodilla

En el HSCSP, en el año 2006 se implementó el protocolo asistencial del ATX intravenoso como medida de ahorro transfusional para los pacientes que se intervienen de la cirugía de la ATR primaria y de la cirugía de revisión de la ATR, con la finalidad de reducir el número de pacientes que requieren TSA, y

consecuentemente el gasto económico. A continuación se describe el protocolo asistencial de tratamiento con ATX del HSCSP (el doctorando participó en la elaboración del protocolo).

3.3.1 Dosificación del ácido tranexámico en artroplastia total de rodilla

El fármaco se presenta en ampollas de 5 mL, conteniendo 500 mg de ATX (100



mg/mL) (Figura 16). La administración de cada dosis se realiza en bolus intravenoso lento entre 5 a 10 minutos o bien en perfusión intravenosa diluida en suero fisiológico (50–100 mL) en un tiempo de 10 a 15 minutos. Esta dosificación y posología se basó en la propuesta de Tanakana et al.⁹⁰, tanto para la cirugía de ATR primarias como para la cirugía de revisión de la ATR.

Figura 16. Presentación farmacéutica de ATX

Las evidencias sobre la eficacia y la seguridad en relación con la dosificación del ATX intravenoso en la cirugía de ATR no estaban establecidas. Uno de los objetivos de esta tesis fue aportar pruebas que validaran el protocolo asistencial de tratamiento con ATX intravenoso del HSCSP

El protocolo se estableció con el uso de torniquete, para todos los pacientes intervenidos, liberándose la isquemia al final del proceso con el cierre de la herida y una vez aplicado el vendaje compresivo de la extremidad.

Se establecieron dosis intravenosas fijas de 1g de ATX, con el fin de evitar errores de cálculo y una posible iatrogenia en la administración del ATX al realizarse el cálculo de la dosis según el peso corporal del paciente.

De acuerdo al protocolo de nuestro hospital, se administran 2 dosis:

- *Primera dosis:* 15 mg/Kg (estándar 1 g), se administra entre los 15 y 30 minutos antes de proceder a la isquemia. El paciente debe estar hemodinámicamente estable. Así se consigue que el fármaco esté presente en el lugar de actuación antes de producirse la agresión quirúrgica.
- *Segunda dosis:* 15 mg/Kg (estándar 1 g), se ha de administrar coincidiendo con la liberación de la isquemia. Si la isquemia es inferior a 60 minutos, la segunda dosis no se debe administrar hasta pasados 60-90 minutos de la primera dosis^{90,91}.

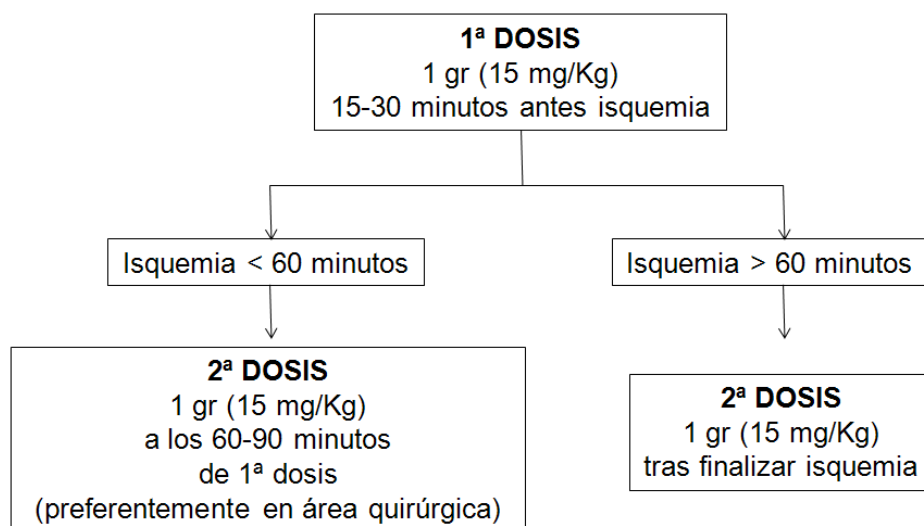


Figura 17. Protocolo asistencial de administración de ATX intravenoso del HSCSP en la cirugía de prótesis total de rodilla primaria y de revisión

3.3.2 Vías de administración del ácido tranexámico en artroplastia total de rodilla

Si bien en el protocolo asistencial de administración de ATX intravenoso del HSCSP la única vía de administración que se contempla es la intravenosa, otros autores lo han utilizado por otras vías de administración.

De acuerdo a la ficha técnica del ATX puede administrarse vía intravenosa, oral o tópica, y nunca por vía intraventricular, intratecal o intracerebral⁶⁴. La vía de administración más utilizada en COT es la intravenosa, durante el periodo perioperatorio, bien mediante bolus o bien mediante infusión lenta. La vía oral es poco utilizada pero cómoda.



Figura 17. Difusor para la aplicación del ATX tópico

La vía tópica es la vía de administración del ATX menos estudiada pero con grandes posibilidades por su fácil aplicación (Figura 17) en las diferentes especialidades quirúrgicas. Es importante comentar que en el momento de iniciarse esta memoria no se había utilizado en COT.

3.3.3 Contraindicaciones del ácido tranexámico en artroplastia total de rodilla

De acuerdo con el protocolo asistencial de administración de ATX intravenoso del HSCSP, la administración del ATX está contraindicada en las siguientes situaciones:

1. Alergia conocida al fármaco
2. Antecedentes compatibles con enfermedad tromboembólica
3. Accidente vascular cerebral
4. Infarto agudo miocárdico
5. Trombosis venosa profunda
6. Tromboembolismo pulmonar
7. Vasculopatía arterial periférica
8. Pacientes con tratamiento anticoagulante
9. Pacientes portadores de prótesis cardiovasculares
10. Alteraciones de la coagulación protrombótica
11. Tratamiento con fármacos anticonceptivos

Nota: Al ser sólo dos administraciones, no es necesario reducir la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

4 MOTIVACIÓN DE LA TESIS

Dos hechos, que coincidieron en el tiempo, fueron el motivo para que esta tesis doctoral se llevara a cabo:

1) Los resultados obtenidos en un subgrupo de pacientes del ensayo clínico “Baja frente a alta presión de los drenajes de aspiración después de la artroplastia total de rodilla: ensayo clínico, a doble ciego, controlado con asignación aleatoria” (5º trabajo de esta memoria) demostraron el potencial terapéutico del ATX intravenoso en cirugía de la ATR. Es importante destacar que estos resultados prometedores sobre la efectividad del ATX, no fueron buscados ni previstos en el protocolo del ensayo clínico, (resultados del *post hoc análisis*). Estos resultados fueron la base de la tesina del doctorando.

2) La elaboración del protocolo asistencial de tratamiento con ATX intravenoso del HSCSP puso en evidencia la falta de ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad del ATX en la cirugía de la ATR. Es importante mencionar que el doctorando participó activamente en la realización de este protocolo asistencial.

Todo ello fue el estímulo suficiente para llevar a cabo todos los trabajos de investigación clínica que componen esta tesis doctoral.

HIPÓTESIS

Las hipótesis planteadas en la presente tesis doctoral son las siguientes:

HIPÓTESIS 1: El ácido tranexámico administrado **por vía intravenosa** según las directrices del protocolo asistencial del "Hospital de la Santa Creu i Sant Pau", reduce el sangrado total y, el porcentaje de pacientes que requieren de transfusión de sangre alogénica en el postoperatorio en la **cirugía de la artroplastia total de rodilla primaria** sin que se asocie a complicaciones.

HIPÓTESIS 2: El ácido tranexámico administrado **por vía intravenosa** según las directrices del protocolo asistencial del "Hospital de la Santa Creu i Sant Pau", reduce el sangrado total y, el porcentaje de pacientes que requieren de transfusión de sangre alogénica en el postoperatorio en la **cirugía de revisión de la artroplastia total de rodilla** sin que se asocie a complicaciones.

HIPÓTESIS 3: El ácido tranexámico administrado **por vía tópica** reduce el sangrado total y, el porcentaje de pacientes que requieren de transfusión de sangre alogénica en el postoperatorio en la cirugía de la **artroplastia total de rodilla primaria** sin que se asocie a complicaciones.

OBJETIVOS

Los objetivos planteados en esta tesis doctoral son los siguientes:

OBJETIVO 1: Demostrar la eficacia y la seguridad del ácido tranexámico administrado **por vía intravenosa** en relación con el sangrado y el porcentaje de pacientes transfundidos con sangre alogénica en el postoperatorio en la **cirugía de la artroplastia total de rodilla primaria**.

Estudio 1: (ATRHAMOS): "Efficacy and safety of fibrin glue and tranexamic acid to prevent postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized controlled clinical trial". J Bone Joint Surg (Am). 2013; 95:2001-7. Factor de impacto: 4,309 (baremo 2013).

Estudio 2: (TRANEXTOP): "Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total knee arthroplasty: A multicenter, randomized, controlled trial". Arch Orthop Trauma Surg. 2015; 135:1017-25. Factor de impacto: 1,31 (baremo de 2014).

OBJETIVO 2: Aportar pruebas sobre la eficacia y la seguridad del ácido tranexámico administrado **por vía intravenosa** en relación con el sangrado y el porcentaje de pacientes transfundidos con sangre alogénica en el postoperatorio en la **cirugía de revisión de la artroplastia total de rodilla**.

Estudio 3: "Effectiveness of tranexamic acid in revision total knee arthroplasty". Acta Orthop Belg. 2012; 78:68-74. Factor impacto: 0,629 (baremo 2012).

OBJETIVO 3: Aportar pruebas sobre la eficacia y la seguridad que el ácido tranexámico administrado **por vía tópica** reduce el sangrado y el porcentaje de pacientes transfundidos con sangre alogénica en el postoperatorio en la **cirugía de la artroplastia total de rodilla primaria**.

Estudio 2: (TRANEXTOP): "Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total knee arthroplasty: A multicenter, randomized, controlled trial". Arch Orthop Trauma Surg. 2015; 135:1017-25. Factor de impacto: 1,31 (baremo de 2014)

PUBLICACIONES BASE DE LA TESIS DOCTORAL

ESTUDIO 1: "Efficacy and safety of fibrin glue and tranexamic acid to prevent postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized controlled clinical trial". J Bone Joint Surg (Am). 2013; 95:2001-7.

(ATRHEMOS): "Eficacia y seguridad de la cola de fibrina y el ácido tranexámico para prevenir las pérdidas sanguíneas postoperatorias en la cirugía de la artroplastia total de rodilla primaria: Ensayo clínico con asignación aleatoria"

Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Bosch A, Urrútia G, González JC, Jordan M, Gich I, Maymó RM, Martínez N, Monllau JC, Celaya F, Fernández JA.

Antecedentes: La pérdida de sangre postoperatoria tras la cirugía de la ATR puede causar complicaciones locales y sistémicas e influenciar en el resultado clínico. El objetivo de este estudio fue evaluar si la cola de fibrina o el ATX intravenoso reducen las pérdidas sanguíneas en comparación con la hemostasia habitual en los pacientes intervenidos de la cirugía de la ATR.

Pacientes y métodos: Un ensayo clínico con asignacion aleatoria, unicéntrico, en paralelo, abierto que se llevó a cabo en pacientes adultos intervenidos de una ATR. Los pacientes se dividieron en cuatro grupos. El grupo 1 recibió cola de fibrina fabricada por

el Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña, el grupo 2 cola de fibrina comercial (Tissucol®), el grupo 3 ATX por vía intravenosa, y el grupo 4 (grupo control) no recibió ningún tratamiento que no fuera el de hemostasia habitual de los vasos sanguíneos. La variable principal fue la cantidad total de sangre recogida en los drenajes después de la cirugía. Las variables secundarias fueron la cantidad de sangre oculta perdida, la tasa transfusional, la Hb preoperatoria y postoperatoria, el número de unidades de sangre transfundidas, los acontecimientos adversos, y la mortalidad.

Resultados: se incluyeron 172 pacientes. El total de las pérdidas sanguíneas por los drenajes fue de 553,9 (321,5) mL para el grupo 1, 567,8 (299,3) mL para grupo 2, 244,1 (223,4) mL para el grupo 3, y 563,6 (269,7) mL para el grupo 4. En comparación con el grupo de control, la pérdida total de sangre fue significativamente menor en el grupo de ATX (grupo 3) ($p < 0,001$), pero no fue significativamente menor en los grupos de cola de fibrina (grupos 1 y 2). El porcentaje global de transfusión sanguínea fue de 20,3 % (35 de 172 pacientes). Dos pacientes requirieron transfusión en el grupo 3 en comparación con 12 pacientes en el grupo 4 ($p = 0,007$). No hubo diferencias significativas entre los grupos de cola de fibrina y el grupo control. No hubo las diferencias entre los grupos en el porcentaje de acontecimientos adversos.

Conclusiones: Ningún tipo de cola de fibrina fue más eficaz que la hemostasia habitual en reducir el sangrado postoperatorio y las necesidades de TSA. Nosotros no recomendamos el uso de la cola de fibrina en la cirugía de la ATR primaria. Sin embargo, este ensayo apoya los hallazgos de estudios anteriores que demuestran que el ATX por vía intravenosa puede disminuir las pérdidas sanguíneas postoperatorias.

Efficacy and Safety of Fibrin Glue and Tranexamic Acid to Prevent Postoperative Blood Loss in Total Knee Arthroplasty

A Randomized Controlled Clinical Trial

X. Aguilera, MD, M.J. Martinez-Zapata, MD, PhD, A. Bosch, MD, G. Urrútia, MD, MSc, PhD, J.C. González, MD, M. Jordan, MD, I. Gich, MD, MSc, PhD, R.M. Maymó, BSc, N. Martínez, BSc, J.C. Monllau, MD, PhD, F. Celaya, MD, PhD, and J.A. Fernández, MD

Investigation performed at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

Background: Postoperative blood loss in patients after total knee arthroplasty may cause local and systemic complications and influence clinical outcome. The aim of this study was to assess whether fibrin glue or tranexamic acid reduced blood loss compared with routine hemostasis in patients undergoing total knee arthroplasty.

Methods: A randomized, single-center, parallel, open clinical trial was performed in adult patients undergoing primary total knee arthroplasty. Patients were divided into four groups. Group 1 received fibrin glue manufactured by the Blood and Tissue Bank of Catalonia, Group 2 received Tissucol (fibrinogen and thrombin), Group 3 received intravenous tranexamic acid, and Group 4 (control) had no treatment other than routine hemostasis. The primary outcome was total blood loss collected in drains after surgery. Secondary outcomes were the calculated hidden blood loss, transfusion rate, preoperative and postoperative hemoglobin, number of blood units transfused, adverse events, and mortality.

Results: One hundred and seventy-two patients were included. The mean total blood loss (and standard deviation) collected in drains was 553.9 ± 321.5 mL for Group 1, 567.8 ± 299.3 mL for Group 2, 244.1 ± 223.4 mL for Group 3, and 563.5 ± 269.7 mL for Group 4. In comparison with the control group, Group 3 had significantly lower total blood loss ($p < 0.001$), but it was not significantly lower in Groups 1 and 2. The overall rate of patients who had a blood transfusion was 21.1% (thirty-five of 166 patients analyzed per protocol). Two patients required transfusion in Group 3 compared with twelve patients in Group 4 ($p = 0.015$). No significant difference was observed between the two fibrin glue groups and the control group with regard to the need for transfusion. There was no difference between groups with regard to the percentage of adverse events.

Conclusions: Neither type of fibrin glue was more effective than routine hemostasis in reducing postoperative bleeding and transfusion requirements, and we no longer use them. However, this trial supports findings from previous studies showing that intravenous tranexamic acid can decrease postoperative blood loss.

Level of Evidence: Therapeutic Level I. See Instructions for Authors for a complete description of levels of evidence.

Disclosure: One or more of the authors received payments or services, either directly or indirectly (i.e., via his or her institution), from a third party in support of an aspect of this work. None of the authors, or their institution(s), have had any financial relationship, in the thirty-six months prior to submission of this work, with any entity in the biomedical arena that could be perceived to influence or have the potential to influence what is written in this work. Also, no author has had any other relationships, or has engaged in any other activities, that could be perceived to influence or have the potential to influence what is written in this work. The complete **Disclosures of Potential Conflicts of Interest** submitted by authors are always provided with the online version of the article.



A commentary by Ronald E. Delanois, MD, and Michael A. Mont, MD, is linked to the online version of this article at jbjs.org.

The number of primary total knee arthroplasties performed has increased in recent years¹. This rise is associated with implant longevity, longer life expectancy, and an increasing number of total knee arthroplasties performed on younger people². Despite the advances in techniques and materials, however, total knee arthroplasties are associated with complications such as bleeding, resulting in anemia. Anemia has been associated with increased morbidity and mortality in surgical patients as it can lead to angina, myocardial infarction, and heart failure and can delay rehabilitation^{3,4}.

Allogeneic blood transfusions are the most common method of treatment for perioperative anemia. Many approaches have been explored to reduce bleeding and the need for trans-

fusions, such as intraoperative blood-saving techniques, hypotensive anesthesia, postoperative salvage devices to collect blood drainage, autologous blood transfusions, and topical or intravenous pharmacological treatments.

Intravenous tranexamic acid and topical fibrin glue can reduce bleeding and transfusion rates in orthopaedic surgery^{5,6}. Tranexamic acid is a synthetic derivative of the amino acid lysine. It inhibits fibrinolysis by blocking the lysine binding sites on plasminogen and facilitates the coagulation process⁷. Topical fibrin glue is a biological adhesive that initiates the final stages of coagulation. It is derived from the transformation of fibrinogen in fibrin by thrombin⁸. Fibrin glue in primary total knee arthroplasty is effective when it

TABLE I Baseline Demographic Characteristics of Patients

	Total (N = 172)	Group 1 (BSTC Fibrin Glue)* (N = 43)	Group 2 (Tissucol) (N = 42)	Group 3 (Tranexamic Acid) (N = 44)	Group 4 (Control) (N = 43)	P Value
Age† (yr)	73.5 ± 8.1	72.6 ± 11.0	73.8 ± 6.7	72.4 ± 6.6	74.9 ± 7.0	0.464
Sex (F) (no. of patients)	147	36	35	40	36	0.705
Body mass index† (kg/m ²)	30.2 ± 5.6	30.1 ± 6.2	30 ± 3.9	30.9 ± 3.9	29.8 ± 8.5	0.878
ASA class 1/2/3‡ (no. of patients)	4/110/52	2/27/13	1/31/9	1/24/16	0/28/14	0.557

*BSTC = Blood and Tissue Bank of Catalonia. †Values are presented as the mean and standard deviation. ‡ASA = American Society of Anesthesiologists; the ASA class was not available for six patients.

TABLE II Other Secondary Outcomes

	Group 1 (BSTC Fibrin Glue)* (N = 42)	Group 2 (Tissucol) (N = 41)	Group 3 (Tranexamic Acid) (N = 41)	Group 4 (Control) (N = 42)	P Value
Surgical duration† (min)	97.3 ± 23.8	86.2 ± 22.5	85.7 ± 22.0	95.71 ± 19.0	0.031
Tourniquet time† (min)	97.0 ± 23.7	88.7 ± 22.3	85.4 ± 23.0	95.5 ± 19.2	0.057
Administered doses of experimental treatments† ‡	6.1 ± 2.4	4.1 ± 0.9	1.712.5 ± 553.4	—	—
Hemoglobin† (g/dL)					
Baseline (prior to op.)	13.4 ± 2.2	13.4 ± 1.4	13.4 ± 1.4	13.4 ± 1.2	0.998
2 hr postop.	11.4 ± 2.3	11.6 ± 2.3	12.4 ± 1.3	11.9 ± 1.7	0.189
12-24 hr postop.	10.1 ± 1.1	12.4 ± 9.5	11.8 ± 1.3	10.6 ± 1.3	0.116
5 days postop.	10.0 ± 1.1	10.6 ± 2.2	11.2 ± 1.0	10.4 ± 1.2	0.006
Pretransfusion	8.2 ± 0.5	7.7 ± 1.0	8.6 ± 0.07	8.3 ± 0.4	0.150
Length of hospital stay† (days)	7.6 ± 5.3	7.2 ± 4.5	6.8 ± 2.4	7.5 ± 2.6	0.809
No. of patients who had transfusion	13	8	2	12	0.015
No. of units of blood transfused	29	15	9	30	0.024

*BSTC = Blood and Tissue Bank of Catalonia. †Values are presented as the mean and the standard deviation. ‡The values are given in milliliters for fibrin glue and Tissucol and in milligrams for tranexamic acid.

TABLE III Postoperative Blood Loss in Drains

	Group 1 (BSTC Fibrin Glue)* (N = 42)	Group 2 (Tissucol) (N = 41)	Group 3 (Tranexamic Acid) (N = 41)	Group 4 (Control) (N = 42)	P Value
Total blood loss in drains† (48 hours postop.) (mL)	553.9 ± 321.5	567.8 ± 299.3	244.1 ± 223.4	563.6 ± 269.7	<0.001
Blood loss in drains of recovery room† (first 6 hr postop.) (mL)	377.1 ± 263.3	353.5 ± 245.6	105.9 ± 134.9	358.8 ± 239.2	<0.001
Blood loss in drains of the ward† (from 6 to 48 hr postop.) (mL)	176.8 ± 174.4	214.3 ± 155.3	138.2 ± 144.5	204.8 ± 155.8	0.114
Blood loss in superficial drain† (48 hr postop.) (mL)	150.5 ± 151.7	173.8 ± 251.5	73.0 ± 155.9	180.9 ± 217.3	0.057
Blood loss in deep drain† (48 hr postop.) (mL)	403.4 ± 284.9	394.0 ± 275.2	171.1 ± 171.4	382.7 ± 266.4	<0.001

*BSTC = Blood and Tissue Bank of Catalonia. †Values are presented as the mean and the standard deviation.

contains tranexamic acid⁹⁻¹², but little is known about its efficacy when administered alone.

We performed a randomized controlled clinical trial to test whether topical fibrin glue, including one type manufactured by the Blood and Tissue Bank of Catalonia (Barcelona, Spain) and Tissucol (Baxter S.L., Valencia, Spain) (neither of which contain tranexamic acid), or intravenous tranexamic acid were superior to routine hemostasis in reducing postoperative blood loss in patients undergoing primary total knee arthroplasty.

Materials and Methods

This study was a single-center, open-label, four-arm, randomized, parallel-group clinical trial. It was registered at ClinicalTrials.gov (number NCT01306370).

The protocol was approved by the local research ethics committee and the Spanish Agency of Medicines and Health Products, and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants before surgery.

We recruited consecutive patients scheduled for elective primary total knee arthroplasty from June 2010 to October 2011. Inclusion criteria were adult patients who were eighteen years of age or older and who agreed to participate.

Exclusion criteria were a known allergy to tranexamic acid or to aprotinin, a history of coagulopathy or a thromboembolic event, previous vascular or cardiac bypass surgery, treatment with an anticoagulant or contraceptives, presence of a cardiovascular prosthesis, and patients who declined to participate.

A table of random numbers was stratified into blocks of twelve patients to balance the groups. Randomization assignment was made on the day of surgery by telephone call to the coordinating center. Clinical investigators were unaware of the allocation sequence of treatments.

Patients were randomized to one of four groups to receive fibrin glue manufactured by the Blood and Tissue Bank of Catalonia; Tissucol, a fibrin glue; intravenous tranexamic acid (Amchafibrin, Rottafarm SL, Valencia, Spain); or routine hemostasis only.

Group 1

The fibrin glue product from the Blood and Tissue Bank of Catalonia was prepared by the CryoSeal system (ThermoGenesis, Rancho Cordova, California). The fibrin glue was obtained from fresh-frozen plasma from two allogeneic donors. The plasma was subjected to pathogen inactivation using amotosalen and

ultraviolet light (INTERCEPT Blood System for Plasma; Cerus Europe BV, Amersfoort, The Netherlands). The product was administered in two syringes, one containing 2 to 4 mL of human thrombin and the other containing 2 to 4 mL of cryoprecipitate, in sterile packaging. The fibrinogen was combined with the thrombin, and the 4 to 8 mL of fibrin glue was applied on the surface to be treated using a spray device and gas propellant scattering equipment.

Group 2

Tissucol Duo (2.0 mL) was administered following the manufacturer's instructions; 2 mL of fibrinogen solution was combined with 2 mL of thrombin (bovine-derived), and the 4-mL product was applied using the Duploject spray device (Baxter S.L., Valencia, Spain) and gas propellant scattering equipment.

In both groups, after the prosthesis was inserted and cemented, the entire operative field was thoroughly rinsed and dried meticulously. Either one of the fibrin glues was then applied on the posterior capsule and surrounding soft tissues, including the muscles and tendons, and the exposed surfaces of the femur and tibia.

Group 3

The tranexamic acid group received two 1-g doses by intravenous bolus. The first dose was administered fifteen to thirty minutes before the pneumatic tourniquet was inflated, and the second dose was given when the tourniquet was removed (sixty to ninety minutes after the first dose).

The half-life of intravenously administered tranexamic acid is two hours¹³. This drug penetrates joints easily, reaching a concentration comparable

TABLE IV Total Blood Loss in Drains: Comparison of the
Experimental Treatments with the Control Group

	Mean Difference	95% Confidence Interval	P Value
BSTC fibrin glue* (mL)	-9.7	-155.3 to 135.7	0.997
Tissucol (mL)	4.2	-142.3 to 150.5	1.000
Tranexamic acid (mL)	-319.5	-466.0 to -173.2	<0.001

*BSTC = Blood and Tissue Bank of Catalonia.

TABLE V Postoperative Blood Loss Calculated by the Formula Described by Nadler et al.¹⁶

	Groups				P Value
	Group 1 (BSTC Fibrin Glue)* (N = 31)	Group 2 (Tissucol) (N = 31)	Group 3 (Tranexamic Acid) (N = 33)	Group 4 (Control) (N = 32)	
Total blood loss (mL)†	1547.6 ± 945.1	1290.9 ± 899.7	758.4 ± 399.9	1281.4 ± 585.3	<0.001
Hidden blood loss (mL)†	903.5 ± 684.7	694.2 ± 854.1	540.6 ± 394.6	731.5 ± 620.7	0.188

*BSTC = Blood and Tissue Bank of Catalonia. †Values are presented as the mean and the standard deviation.

with plasma within fifteen minutes of intravenous administration. At a dose of 10 to 15 mg/kg, the plasma concentration remains above the effective concentration required to inhibit fibrinolysis (10 to 13 µg/mL) for more than four hours¹⁴. We administered two doses on the basis of the results in the study by Tanaka et al.¹⁵. We aimed to achieve two objectives: to obtain an adequate concentration in the synovial fluid before starting limb ischemia with the tourniquet, and to maintain adequate levels in the first eight hours after its administration, when the control of bleeding is important.

Group 4

The control group received routine hemostasis only, consisting of electrocoagulation of all possible bleeding points or vessels.

Surgical Technique

Surgery was performed by senior orthopaedic surgeons with extensive experience in primary total knee arthroplasty. All knee prostheses were cemented. Anesthesia was the combined spinal-epidural technique (subarachnoid blockade and epidural catheter placement). An intravenous prophylactic antibiotic was administered during anesthetic induction and for twenty-four hours after surgery. To prevent intraoperative blood loss, a pneumatic tourniquet was placed around the upper thigh before surgery was started and was inflated to 350 mm Hg of pressure. A midline incision and an anteromedial approach were used. Electrocoagulation of blood vessels was performed during surgery in all patients (routine hemostasis). Two 8-gauge vacuum drains were inserted (superficial and deep) before closing the wound. The tourniquet was deflated after wound closure, and a compressive bandage was applied. Both drains were removed between thirty-six and forty-eight hours after surgery. Starting on the day after surgery, all patients received low-molecular-weight heparin for thirty days to prevent thromboembolic complications.

Transfusion of packed red blood cells was indicated when hemoglobin was <8 g/dL, when hemoglobin was <8.5 g/dL in patients with heart disease or older than seventy years, and when hemoglobin was between 8.5 and 9 g/dL in patients who had low orthostatic tolerance. The decision to transfuse allogeneic blood during surgery was made by the anesthesiologist or by the ward doctor during the postoperative period.

A postoperative rehabilitation protocol with active and passive movement of the knee was started on the day after surgery. Weight-bearing was allowed after evaluating the postoperative radiographs. Surgical wound-healing was evaluated clinically. All patients received a home visit by a physiotherapist three days a week over the first two months.

The primary outcome was the blood collected postoperatively in the vacuum drains. Secondary outcomes were total blood loss and hidden blood loss (the blood lost during surgery or retained in the wound or in adjacent tissue), the rate of perioperative blood transfusion, the preoperative and postoperative hemoglobin, the number of blood units transfused, the rate of surgical infections, the length of hospital stay, the rate of venous thrombosis, and mortality.

The amount of blood loss was noted on clinical records as part of daily routine practice. Total blood loss was calculated on the basis of preoperative and postoperative hemoglobin balance according to equations described by Nadler et al.¹⁶. Hidden blood loss was calculated from the hidden blood loss minus the blood loss by drains.

A study investigator administered a questionnaire to identify baseline characteristics, date of surgery, discharge date, blood hemoglobin concentrations (prior to surgery [baseline] and at two, twelve, twenty-four, forty-eight, seventy-two, and 120 hours after surgery), blood transfusion, red blood cell units transfused, volume of bleeding in the vacuum drains during the postoperative period, and adverse events.

Adverse events were classified as mild (not interfering with the normal activities of the patient), moderate (interfering with normal activities), and severe (preventing normal activities).

Statistical Analysis

A 225-mL reduction of blood loss in drains in the experimental groups with respect to the control group was considered clinically important. On the basis of a previous clinical trial¹⁷, we assumed a standard deviation of 330.1 mL in blood loss, a 20% dropout rate, an alpha risk of 0.05, and a beta risk of 0.2. The number of patients required for each group was forty-three, that is, 172 in total.

Analysis was performed per protocol. For categorical data, we calculated frequency count. For quantitative data, when appropriate, we calculated mean and standard deviation, or mean difference and 95% confidence interval (CI). The Mann-Whitney or Pearson chi-square tests were used for ordinal and categorical data, respectively. When the sample size of categorical data was small, we applied the Fisher exact test.

Blood loss was analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA). If significant differences were detected, each experimental intervention was compared with the control group with use of the Dunnett test. Significance was set at $p \leq 0.05$.

TABLE VI Total Blood Loss: Comparison of the Experimental Treatments with the Control Group

	Mean Difference	95% Confidence Interval	P Value
BSTC fibrin glue* (mL)	266.2	−175.6 to 708.1	0.346
Tissucol (mL)	9.5	−432.3 to 451.5	1.000
Tranexamic acid (mL)	−523.0	−958.0 to −87.9	0.014

*BSTC = Blood and Tissue Bank of Catalonia.

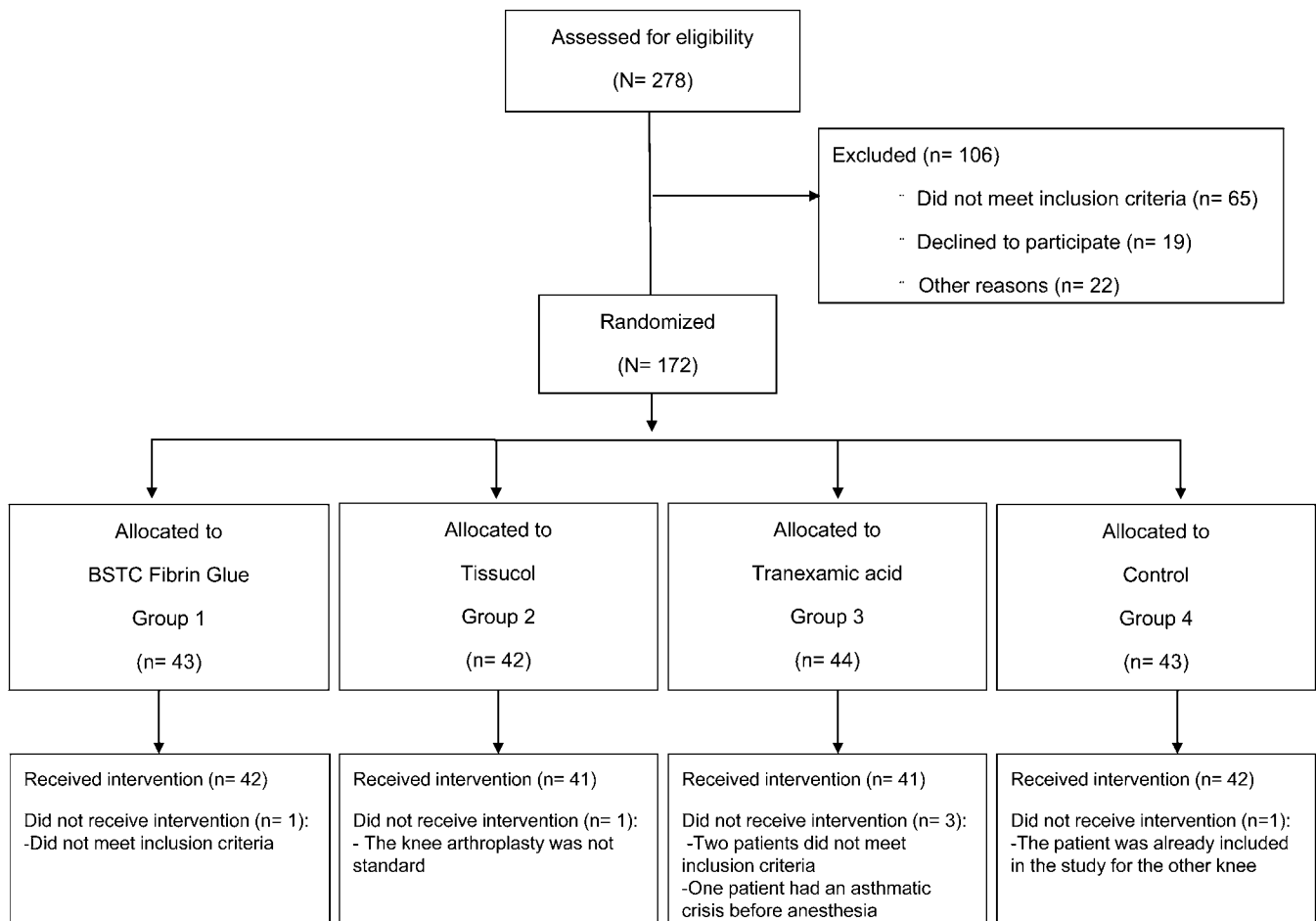


Fig. 1

Flow diagram shows the number of patients assessed and included at each stage of the trial. BSTC = Blood and Tissue Bank of Catalonia.

Source of Funding

This project was funded principally by a grant (TRA081) from the Ministry of Health and Social Policy of Spain, with additional support from the Blood and Tissue Bank of Catalonia. The Ministry of Health and Social Policy had no role in the investigation other than financing.

Results

Two hundred and seventy-eight patients were screened. Of these, 106 (38.1%) were excluded, mainly because of their medical condition at the time of surgery or because of refusal to participate. One hundred and seventy-two patients were thus randomized and distributed homogeneously to one of the four treatment groups. Six patients (3.5%) were later excluded (Fig. 1).

The mean age (and standard deviation) of the patients was 73.5 ± 8.1 years (range, twenty to eighty-eight years). Twenty-five patients (14.5%) were men and 147 (85.5%) were women. No differences were detected between treatment groups at baseline (Table I and Appendix). Most (110) of the 172 patients were rated as class 2, according to the American Society of Anesthesiologists (ASA) classification system¹⁸. There were no significant differences between the treatment groups regarding duration of surgery or tourniquet time (Table II).

One hundred and sixty-six patients were analyzed per protocol. According to treatment groups, forty-two patients were in Group 1; forty-one, in Group 2; forty-one, in Group 3; and forty-two, in the control group.

The mean hemoglobin prior to surgery was 13.4 g/dL (Table II). The mean pretransfusional hemoglobin was 8.2 ± 6.5 g/dL. Thirty-five patients (21.1%) needed a transfusion: thirteen were in Group 1; eight, in Group 2; two, in Group 3; and twelve, in the control group. The number of patients who had a transfusion in the fibrin glue groups and the control group was similar, while significantly fewer patients had a transfusion in the tranexamic acid group. The overall number of units transfused was eighty-three: twenty-nine units in Group 1, fifteen in Group 2, nine in Group 3, and thirty in the control group ($p = 0.024$) (Table II).

Tables III and IV show blood loss in drains for each group. Total blood loss in drains was significantly lower in the tranexamic acid group (mean and standard deviation, 244.1 ± 223.4 mL) than in the control group (mean, 563.6 ± 269.7 mL; $p < 0.001$). There were no significant differences between fibrin glue groups and the control group.

The mean calculated total blood loss using the formula described by Nadler et al.¹⁶ was 1212.8 ± 784.0 mL. The mean

total blood loss in the tranexamic acid group (758.4 ± 399.9 mL) was significantly lower than in the control group ($p < 0.001$). There were no significant differences between the two fibrin glue groups and the control group. The mean calculated hidden blood loss was 713.3 ± 660.3 mL, and no significant differences were detected between the experimental groups and the control group (Tables V and VI).

A total of fifty-five adverse events were observed in forty-one patients. There were no significant differences between treatment groups (see Appendix).

Adverse events had no causal relationship with the study treatments, with the exception of two patients. A sixty-seven-year-old man who received Tissucol developed a mild generalized skin rash in the immediate postoperative period. This rash resolved after the administration of an oral antihistamine and topical corticosteroid treatment. The second patient was a seventy-seven-year-old woman who received tranexamic acid during the immediate postoperative period and had a transient ischemic attack with loss of consciousness, accompanied by expressive aphasia and a slight decrease in strength in the right upper limb for fifteen minutes. A few months later, the patient was diagnosed with non-Hodgkin lymphoma, a prothrombotic disease, and an ischemic lesion in the caudate nucleus.

The adverse events were mild in twenty (49%) of the forty-one patients who had one, moderate in eighteen (44%), and severe in three (7%). Severe adverse events included one case of atrial flutter, one hepatic encephalopathy, and one periprosthetic infection. The first two events were resolved with therapeutic measures. The patient with a periprosthetic infection, however, died two months after surgery. This patient was a seventy-nine-year-old woman with a history of chronic renal failure who presented with an early periprosthetic infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. Although the prosthesis was removed and a cement spacer was placed, she developed a mesenteric ischemia, which was the immediate cause of death.

Discussion

In this study, postoperative blood loss and transfusion rate were significantly reduced in the group that received intravenous tranexamic acid compared with the control group. However, no differences were found in the two topical fibrin glue groups in comparison with the control group.

The efficacy of tranexamic acid is in concordance with the findings of a recent meta-analysis⁵ of patients undergoing total knee arthroplasty, which showed a decrease in postoperative blood loss and transfusion rate in comparison with a control group. Other meta-analyses published in general orthopaedic literature⁶ and in elective and emergency surgery literature¹⁹ have shown similar results.

We were surprised to find that neither type of topical fibrin glue was effective in reducing blood loss or transfusion rate compared with the control group. This finding contrasts with the favorable results from several other studies on knee and hip replacement^{9-11,20}. However, the fibrin glue used in those studies was Quixil (Ethicon, a Johnson & Johnson Company), which contains between 85 and 105 mg/mL of tranexamic acid, and the dose administered to each patient was 425 to 525 mg. We consider

that such factors could have produced a local effect, reducing postoperative blood loss and the transfusion rate. This effect has been shown in three recent clinical trials that used topical tranexamic acid alone. In one of these studies, topical tranexamic acid was applied to the open joint surfaces and, in the other two, it was administered through intra-articular injection²¹⁻²³.

Another explanation for the difference between our results and those from other studies may be that we used a lower dose of fibrin glue. We used doses of 4 to 6 mL in contrast with the 10 mL of product used in other studies^{9,10,20,24}. However, our surgeons found that the doses used were sufficient to cover the entire surfaces of the knee. Additionally, drains were not used in other clinical trials^{9,20,21} and could explain our different results. As fibrin glue was administered topically, the drains produced a suction effect, which may have prevented its main action of sealing blood vessels.

Regarding adverse events, no significant differences were detected between the treatment groups and the control group. Intravenous tranexamic acid has a potential prothrombotic effect. To avoid such complications, we designed strict exclusion criteria; all patients with a medical history of thromboembolic events or a risk of such events were excluded²⁵⁻²⁷. In our clinical trial, a high percentage of patients presented with these risk factors and were excluded. Alternative treatment to reduce postoperative bleeding is needed in such patients.

Our study has two main limitations. As the sample size was not calculated to identify differences between experimental treatments, caution should be exercised when comparing groups. Additionally, the study was not blinded because of difficulties in concealing interventions. Nevertheless, personnel who recorded blood loss were unaware of the study hypothesis. The main strength of the study is that it was a randomized controlled clinical trial that assessed diverse interventions in a large sample of patients with a minimal number of dropouts.

In conclusion, our clinical findings support those from previous studies showing that intravenous tranexamic acid is effective and can decrease postoperative blood loss. However, the two fibrin glues used in this study were no more effective than routine hemostasis in reducing postoperative bleeding and transfusion requirements in patients having a primary total knee arthroplasty. Although fibrin glues appeared to be safe, we do not currently use them.

Appendix

 Tables showing the comorbidities of the patients and the adverse events are available with the online version of this article as a data supplement at jbjs.org. ■

NOTE: The authors thank Esther Canovas Martínez for data collection; Gemma Horta and Ainhoa Rodríguez-Arias for the study logistic support; the staff at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Departments of Orthopedic Surgery and Traumatology, Anesthesiology, and Clinical Epidemiology and Public Health for their collaboration; and Carolyn Newey for editing the text of the manuscript. Dr. Xavier Aguilera is a PhD candidate in the Department of Surgery, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

X. Aguilera, MD
J.C. González, MD
M. Jordan, MD

J.C. Monllau, MD, PhD
F. Celaya, MD, PhD
J.A. Fernández, MD
Orthopedic Surgery and Traumatology Department
(X.A., J.C.G., M.J., J.C.M., and F.C.) and Anesthesiology
Department (J.A.F.), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Sant Antoni M^a Claret 167, 08025 Barcelona, Spain

M.J. Martínez-Zapata, MD, PhD
G. Urrútia, MD, MSc, PhD
I. Gich, MD, MSc, PhD
Iberoamerican Cochrane Centre-Clinical Epidemiology

and Public Health Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Universitat Autònoma de Barcelona,
CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP),
IIB Sant Pau, Sant Antoni M^a
Claret 171, 08041 Barcelona, Spain.
E-mail address M.J. Martínez-Zapata: mmartinez@ santpau.cat

A. Bosch, MD
R.M. Maymó, BSc
N. Martínez, BSc
Blood and Tissue Bank of Catalonia,
Passeig Taulat 106-116, 08005 Barcelona, Spain

References

- Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Apr;89(4):780-5.
- Saleh KJ, Santos ER, Ghomrawi HM, Parvizi J, Mulhally KJ. Socioeconomic issues and demographics of total knee arthroplasty revision. *Clin Orthop Relat Res.* 2006 May;446:15-21.
- Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, Noveck H, Strom BL. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet.* 1996 Oct 19;348(9034):1055-60.
- Kirksey M, Chiu YL, Ma Y, Della Valle AG, Poultsides L, Gerner P, Memtsoudis SG. Trends in in-hospital major morbidity and mortality after total joint arthroplasty: United States 1998-2008. *Anesth Analg.* 2012 Aug;115(2):321-7. Epub 2012 May 31.
- Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Jul 3;94(13):1153-9.
- Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD001886. Epub 2011 Jan 19, doi:10.1002/14651858.CD001886.pub3.
- Okamoto S, Hijikata-Okunomiya A, Wanaka K, Okada Y, Okamoto U. Enzyme-controlling medicines: introduction. *Semin Thromb Hemost.* 1997;23(6):493-501.
- Brennan M. Fibrin glue. *Blood Rev.* 1991 Dec;5(4):240-4.
- Molloy DO, Archbold HA, Ogonda L, McConway J, Wilson RK, Beverland DE. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: a prospective, randomised controlled trial. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Mar;89(3):306-9.
- Levy O, Martinowitz U, Oran A, Tauber C, Horoszowski H. The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty. A prospective, randomized, multicenter study. *J Bone Joint Surg Am.* 1999 Nov;81(11):1580-8.
- Wang GJ, Hungerford DS, Savory CG, Rosenberg AG, Mont MA, Burks SG, Mayers SL, Spotnitz WD. Use of fibrin sealant to reduce bloody drainage and hemoglobin loss after total knee arthroplasty: a brief note on a randomized prospective trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2001 Oct;83(10):1503-5.
- Sabatini L, Trecci A, Imarisio D, Uslenghi MD, Bianco G, Scagnelli R. Fibrin tissue adhesive reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty. *J Orthop Traumatol.* 2012 Sep;13(3):145-51. Epub 2012 May 16, doi:10.1007/s10195-012-0198-7.
- Eriksson O, Kjellman H, Pilbrant A, Schannong M. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1974 Aug 23;7(5):375-80.
- Andersson L, Nilsson IM, Nilén JE, Hedner U, Granstrand B, Melander B. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scand J Haematol.* 1965;2(3):230-47.
- Tanaka N, Sakashishi 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. *J Bone Joint Surg Br.* 2001 Jul;83(5):702-5.
- Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery.* 1962 Feb;51(2):224-32.
- Calvo R, Martínez-Zapata MJ, Urrútia G, Gich I, Jordán M, Del Arco A, Aguilera FJ, Celaya F, Sarasquete J, Majó J, Bonfill X. Low- vs. high-pressure suction drainage after total knee arthroplasty: a double-blind randomized controlled trial. *J Adv Nurs.* 2012 Apr;68(4):758-66. Epub 2011 Nov 14.
- Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology.* 1978 Oct;49(4):239-43.
- Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e3054. Epub 2012 May 17, doi:10.1136/bmj.e3054.
- 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 Orthop.* 2011 Dec;82(6):660-3. Epub 2011 Oct 17.
- Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, Syed KA, Muhammad Ovais Hasan S, De Silva Y, Chung F. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Nov 3;92(15):2503-13.
- Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y, Kubo S, Matsumoto T, Matsushita T, Chin T, Iguchi T, Kurosaka M, Kuroda R. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2011 Nov;35(11):1639-45. Epub 2011 Jan 21.
- Sa-Ngasoongsong P, Channoom T, Kavinwonggowit V, Woratanarat P, Chanplakorn P, Wibulpolprasert B, Wongsak S, Udomsubpayakul U, Wechmongkolgorn S, Lekpittaya N. Postoperative blood loss reduction in computer-assisted surgery total knee replacement by low dose intra-articular tranexamic acid injection together with 2-hour clamp drain: a prospective triple-blinded randomized controlled trial. *Orthop Rev (Pavia).* 2011;3(2):e12. Epub 2011 Jun 29.
- Mawatari M, Higo T, Tsutsumi Y, Shigematsu M, Hotokebuchi T. Effectiveness of autologous fibrin tissue adhesive in reducing postoperative blood loss during total hip arthroplasty: a prospective randomised study of 100 cases. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2006 Aug;14(2):117-21.
- Nardi K, Pelone G, Bartolo M, Di Ruzza MR, Storto M, Notte A, Grillea G, Colonnese C, Lembo G, Vecchione C. Ischaemic stroke following tranexamic acid in young patients carrying heterozygosity of MTHFR C677T. *Ann Clin Biochem.* 2011 Nov;48(Pt 6):575-8. Epub 2011 Sep 08.
- Cabrera-Naranjo F, González-Hernández A, Fabre-Pi O, Carolina A, Veloso L, Díaz-Nicolás S, Cubero-González A. Extensive stroke associated with tranexamic acid therapy. *Can J Neurol Sci.* 2010 Sep;37(5):692-3.
- Idbahi A, Crassard I, Vahedi K, Guichard JP, Woimant F. Thrombotic cocktail in stroke. *Neurology.* 2005 Jan 25;64(2):334.

ESTUDIO 2: "Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total knee arthroplasty: a multicenter, randomized, controlled trial". Arch Orthop Trauma Surg. 2015; 135:1017-25.

(TRANEXTOP): "Ácido tranexámico tópico e intravenoso reduce las pérdidas sanguíneas versus la hemostasia habitual: Ensayo clínico, multicéntrico, con asignación aleatoria"

Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Hinarejos P, Jordán M, Leal J, González J. C, Monllau J. C, Celaya F, Rodríguez-Arias A, Fernández J. A, Pelfort X, Puig-Verdie L.I.

Introducción: El ATX se utiliza de forma habitual en cirugía ortopédica para reducir las pérdidas sanguíneas y la necesidad de transfusión, pero no existe consenso con respecto a la ruta y a la dosis de administración óptima. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de la administración tópica e intravenosa de ATX con la hemostasia habitual en pacientes intervenidos de ATR primaria.

Pacientes y métodos: Se realizó un ensayo clínico con asignación aleatoria, multicéntrico, paralelo, abierto, en pacientes adultos intervenidos de ATR primaria. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de 50 pacientes cada uno: Grupo 1 recibió 1 g ATX tópico, Grupo 2 recibieron 2 g ATX intravenoso y Grupo 3 (grupo control) recibieron la hemostasia habitual. La variable principal del estudio fue la pérdida total de sangre. Las variables secundarias fueron la pérdida de sangre escondida, la sangre recogida en

los drenajes, la tasa de TSA, el número de unidades de sangre transfundida, los acontecimientos adversos y la mortalidad.

Resultados: Se incluyeron a 150 pacientes. La pérdida total de la sangre fue de 1021,5 (481) mL en el grupo 1, 817,5 (324,8) mL en el grupo 2 y 1415,7 (595,1) mL en el Grupo 3 (grupo de control). Las diferencias en la pérdida total de sangre entre los grupos de ATX y el grupo de control fueron clínica y estadísticamente significativas ($p < 0,001$). En cambio, las diferencias entre los dos grupos de ATX no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,073$). Diecisiete pacientes fueron transfundidos. El porcentaje de pacientes transfundidos fue significativamente mayor en el Grupo 3 ($p = 0,005$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los acontecimientos adversos.

Conclusión: Se concluyó que 1 g de ATX tópico y 2 g de ATX intravenoso eran ambas estrategias seguras y eficaces respecto a la hemostasia habitual para reducir las pérdidas de sangre y la necesidad de TSA en la cirugía de la ATR primaria.

Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total knee arthroplasty: a multicenter, randomized, controlled trial

X Aguilera¹ · M. J. Martínez-Zapata² · P. Hinarejos³ · M. Jordán¹ · J. Leal³ · J. C. González¹ · J. C. Monllau³ · F. Celaya¹ · A. Rodríguez-Arias⁴ · J. A. Fernández⁵ · X. Pelfort³ · L. I. Puig-Verdie³

Received: 18 October 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract

Introduction Tranexamic acid (TXA) is becoming widely used in orthopedic surgery to reduce blood loss and transfusion requirements, but consensus is lacking regarding the optimal route and dose of administration. The aim of this study was to compare the efficacy and safety of topical and intravenous routes of TXA with routine hemostasis in patients undergoing primary total knee arthroplasty (TKA).

Materials and methods We performed a randomized, multicenter, parallel, open-label clinical trial in adult patients undergoing primary TKA. Patients were divided into three groups of 50 patients each: Group 1 received 1 g topical TXA, Group 2 received 2 g intravenous TXA, and Group 3 (control group) had routine hemostasis. The primary outcome was total blood loss. Secondary outcomes

were hidden blood loss, blood collected in drains, transfusion rate, number of blood units transfused, adverse events, and mortality.

Results One hundred and fifty patients were included. Total blood loss was 1021.57 (481.09) mL in Group 1, 817.54 (324.82) mL in Group 2 and 1415.72 (595.11) mL in Group 3 (control group). Differences in total blood loss between the TXA groups and the control group were clinically and statistically significant ($p < 0.001$). In an exploratory analysis differences between the two TXA groups were not statistically significant ($p = 0.073$). Seventeen patients were transfused. Transfusion requirements were significantly higher in Group 3 ($p = 0.005$). No significant differences were found between groups regarding adverse events.

Conclusion We found that 1 g of topical TXA and 2 g of intravenous TXA were both safe strategies and more effective than routine hemostasis to reduce blood loss and transfusion requirements after primary TKA.

Level of evidence I.

✉ M. J. Martínez-Zapata
mmartinez@sanpau.cat

¹ Orthopedic Surgery and Traumatology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni M^a Claret 167, 08025 Barcelona, Spain

² Iberoamerican Cochrane Centre, CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), IIB Sant Pau, Sant Antoni M^a Claret 171, 08041 Barcelona, Spain

³ Orthopedic Surgery and Traumatology Department, Parc de Salut Mar, Sant Josep de la Muntanya 12, 08024 Barcelona, Spain

⁴ Pharmacy Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni M^a Claret 167, 08025 Barcelona, Spain

⁵ Anesthesiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni M^a Claret 167, 08025 Barcelona, Spain

Keywords Topical and intravenous tranexamic acid · Total knee arthroplasty · Blood loss · Transfusion

Introduction

Blood loss associated with total knee arthroplasty (TKA) may have a negative impact on patient recovery. The application of a tourniquet during the intervention avoids intra-operative blood loss, but once it is released at the end of the procedure, fibrinolytic activity and bleeding increase [1, 2]. Depending on the amount of blood lost, an allogenic blood transfusion may be required. As this procedure increases the risk of postoperative infections, the length of

hospital stay and costs [3], it is recommended that patients should have optimal preoperative hemoglobin levels [4]. During surgery and in the postoperative period, pharmacological and non-pharmacological strategies should be applied to reduce bleeding.

One strategy which is now included in many clinical recommendations is the administration of tranexamic acid (TXA), an antifibrinolytic drug that is proving effective in reducing postoperative bleeding and the need for transfusion [5–7]. Several clinical trials have studied the efficacy of intravenous TXA [8–10] in patients undergoing TKA surgery, and a few have studied the efficacy of the topical administration route [11]. However, little is known about the comparative efficacy of both routes and the most appropriate doses.

The present study was designed in 2011, at which time no studies, to our knowledge, had compared topical and intravenous TXA versus routine hemostasis in primary TKA. Several randomized clinical trials [12–18] and a retrospective controlled study [19] have since compared the two routes of administration in TKA surgery. These studies show that TXA is effective in reducing blood loss and the number of transfusions compared with a control group. TXA doses given to these patients vary among studies, but the effectiveness of the topical route appears to be similar to that of the intravenous route [12, 14, 16–18] or even higher [15]. However, there is still no consensus regarding the optimal route and the safest and most effective doses.

The aim of this study was to compare total blood loss reduction and safety of TXA treatment in two groups of patients undergoing primary TKA with patients having only routine hemostasis (a control group). We hypothesized that 1 g of topical TXA or 2 g of intravenous TXA would be more effective and safer than routine hemostasis.

Materials and methods

This study was a multicenter, open-label, three-arm, randomized, parallel-group clinical trial. It was registered at ClinicalTrials.gov (NCT01594671), the protocol number was IIBSP-ATR-2010-23, and the EUDRACT number was 2011-000766-35. The protocol was approved by the local ethics committees at both participating university hospitals (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and Hospital de la Esperanza) and by the Spanish National Agency of Medicines and Medical Devices (April 2011). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and written informed consent was obtained from all participants before surgery.

Patient population

We recruited consecutive patients who were scheduled for elective primary TKA due to osteoarthritis, rheumatoid arthritis or other degenerative knee disorders between February 2012 and October 2012. Inclusion criteria were adult patients aged 18 or older who agreed to participate.

Exclusion criteria were known allergy to TXA, a history of coagulopathy or a thromboembolic event, previous bypass surgery, use of anticoagulant or contraceptive treatment, cardiovascular prosthesis, and refusal to participate.

Operative and postoperative procedures

Patients were randomized to one of three groups: Group 1, treatment with topical TXA plus routine hemostasis; Group 2, treatment with intravenous TXA plus routine hemostasis, and Group 3, routine hemostasis only.

A table of random numbers was made using the software SPSS/PC Version 21 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and stratified by centre. Randomization was assigned on the day of surgery, by phone call to the coordinating center. All clinical investigators were unaware of the allocation sequence of treatments.

Group 1 The topical TXA group received 1 g of TXA in a 10 mL solution. After the prosthesis was inserted and cemented, the entire operative field was thoroughly rinsed and dried meticulously. The TXA was applied by syringe-spray to the following surfaces: the posterior capsule, the surrounding soft tissues, including the muscles and tendons, fatty and subcutaneous tissue, and the exposed surfaces of the femur and tibia. Routine hemostasis was also performed.

Group 2 Besides routine hemostasis, the intravenous TXA group received two intravenous doses of 1 g. The first dose was administered 15–30 min before the pneumatic tourniquet was inflated, and the second dose was given when the tourniquet was removed (60–90 min after the first dose).

Group 3 The control group received routine hemostasis only, consisting of electro-coagulation of all possible bleeding points and vessels.

All surgical interventions were carried out by nine senior orthopedic surgeons, authors of this study, with wide experience in primary TKA. All types of knee prosthesis (Table 2) were cemented. A combined spinal–epidural technique (subarachnoid blockade and epidural catheter placement) was used for anesthesia. During induction of the anesthesia and for the 24 h after surgery, we administered an intravenous prophylactic antibiotic. To prevent intra-operative blood loss, before starting surgery, a pneumatic tourniquet was placed around the upper thigh

and inflated to 350 mmHg of pressure. A midline incision was made and a medial parapatellar approach was used. Electro-coagulation was performed during surgery in all patients (routine hemostasis). In all patients, the femoral intramedullary canal was breached. No bone plugs were inserted. A number eight vacuum drain was inserted into the joint space. After application of the bandage, the tourniquet was deflated. The drain was kept closed during the first hour and removed 24 h after surgery. On the day after surgery and for the following 30 days, all patients received low molecular weight heparin to prevent thromboembolic complications.

Both participating hospitals followed the same blood transfusion protocol. Transfusion of red cell concentrate units was indicated when hemoglobin was <8 g/dL, when hemoglobin was <8.5 g/dL in patients with heart disease or older than 70 years, and when hemoglobin was between 8.5 and 9 g/dL in patients with low orthostatic tolerance. The decision to transfuse allogenic blood was made by the anaesthesiologist during surgery and by the ward doctor during the postoperative period.

Postoperative rehabilitation consisting of active and passive movements of the knee joint was started the day after surgery in accordance with the institutional protocols. Weight bearing was allowed after checking the postoperative X-rays. Fifteen days after surgery we assessed the wound and removed the staples. A physiotherapist carried out domiciliary visits three times per week over the first 2 months for all patients. All patients had routine follow-up visits with the surgeon at the outpatient clinic during the study period and all complications were recorded. The total follow-up was 2 months (± 15 days).

The primary outcome was total blood loss during the first 24 h after surgery. Total blood loss (mL) was calculated using the equations described by Nadler et al. [20], according to the hemoglobin balance (pre and postoperative, hemoglobin drop), units of blood transfused, weight, height and sex (see Appendix 1 for blood loss calculation method). Total blood loss corresponds to the sum of blood loss collected from drains and the hidden blood loss. Blood loss collected from drains (mL) was recorded on a computer program until drains were removed by nurses 24 h postoperatively as part of routine practice. The nurses were not involved in the study. Hidden blood loss (mL) was calculated as the difference between total blood loss minus blood loss collected from drains. Hidden blood loss corresponds to blood lost during surgery or retained in the wound or adjacent tissue.

Secondary outcomes were blood loss collected from drains, hidden blood loss, the rate of perioperative blood transfusion, the preoperative and postoperative hemoglobin, the number of blood units transfused the rate of

surgical infections, the length of hospital stay, the rate of venous thrombosis, and mortality.

One of the study investigators conducted a questionnaire to determine basal characteristics, date of surgery, discharge date, blood hemoglobin concentrations (at baseline and 2, 12, 24, 48, 72 and 120 h after surgery), allogenic blood transfusion, red blood cell units transfused, volume of bleeding in the vacuum drains during the postoperative period, and adverse events.

Adverse events were categorized as mild (not interfering with the patients' normal activities), moderate (interfering with normal activities), or severe (preventing normal activities). Neither researchers nor patients were blinded to the study interventions.

Statistical analysis

We considered a 200-mL reduction of blood loss in drains in the experimental groups compared to the control group as clinically significant. We assumed a standard deviation of 303.4 mL in blood loss, a 20 % drop-out rate, an alpha risk of 0.05, and a beta risk of 0.2. The number of patients required for each group was 50, or 150 in total. The software used for this calculation was SPSS Sample Power.

Analysis was performed per protocol. For categorical data we calculated frequency count. For quantitative data, when appropriate, we calculated mean and standard deviation (SD), or mean difference and 95 % confidence interval (CI). Pearson's Chi-square tests were used for categorical data. When the sample size of categorical data was small, we applied Fisher's exact test.

Blood loss was analyzed using one-way ANOVA. If significant differences were detected, each experimental intervention was compared with the control group, and between them, using Dunnett's test. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$. Software used for data analysis was SPSS/PC Version 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Besides, an exploratory analysis in total blood loss reduction between TXA groups was performed.

Results

Two hundred and eighty-one patients were screened. Of these, 51 were excluded because they did not meet the study criteria due to their medical condition, 23 declined to participate, and 57 were not proposed to be included. One hundred and fifty patients were randomized and distributed to one of the three treatment groups. Two further patients (1.3 %) were later excluded (see flow diagram Fig. 1).

Patients' mean age was 72.9 years (SD 7.1; range 49–87 years). There were 48 men (32 %) and 102 women

Fig. 1 Patients' flow diagram

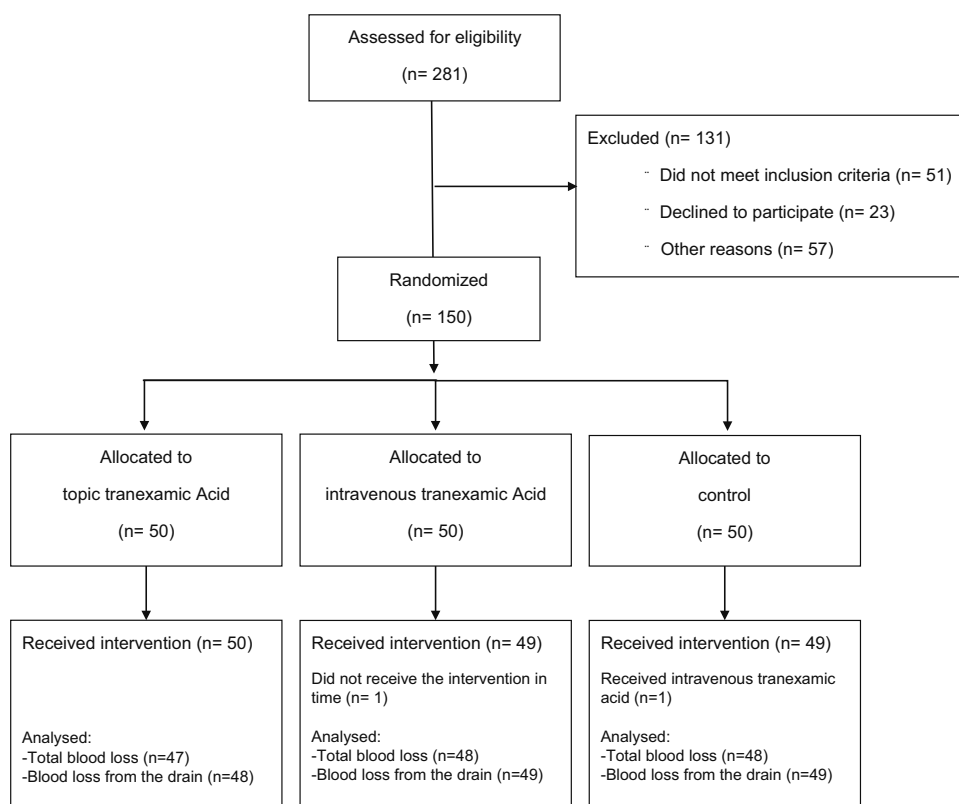


Table 1 Baseline demographic characteristics and co-morbidities of patients

	Total (n = 150)	Topical tranexamic acid group 1 (n = 50)	Intravenous tranexamic acid group 2 (n = 50)	Control group 3 (n = 50)	p
Age ^a (years)	72.90 (±7.19)	72.53 (±6.60)	72.49 (±7.68)	73.68 (±7.33)	0.644
Sex (female) (no. of patients)	102 (68 %)	32 (64 %)	38 (76 %)	32 (64 %)	0.332
Body mass index ^a (kg/m ²)	30.40 (±4.42)	30.89 (±4.37)	30.20 (±4.10)	30.13 (±4.82)	0.672
ASA status I/II/III ^b (no. of patients)	1/114/32	0/37/12	0/41/8	1/36/12	0.539
Hypertension (no. of patients)	101	32	38	31	0.446
Diabetes (no. of patients)	29	9	10	10	0.978
Previous knee surgery (no. of patients)	27	10	12	5	0.182
Chronic pulmonary disease (no. of patients)	16	6	7	3	0.431
Chronic renal failure (no. of patients)	6	2	2	2	0.988
Chronic liver disease (no. of patients)	7	3	1	3	0.506
Rheumatic disease (no. of patients)	2	1	1	0	0.595

^a Values are presented as mean and standard deviation

^b ASA American Society of Anesthesiologists; the ASA class was not available for three patients

(68 %). There were no differences between treatment groups in the baseline characteristics or co-morbidities (Table 1). Most patients had an American Society of Anesthesiologists score of 2 (Table 1).

There were no significant differences between groups regarding duration of surgery or tourniquet time. The overall mean hemoglobin concentration prior to surgery

was 13.55 (1.45) g/dL, without differences between groups (Table 2).

The overall mean pre-transfusional hemoglobin was 8.70 (0.17) g/dL for the topical TXA group and 7.43 (1.3) g/dL for the control group ($p = 0.141$).

Seventeen (11.3 %) patients needed transfusion, 4 in the topical TXA group, 0 in the intravenous TXA group, and

Table 2 Type of prosthesis, surgical outcome and hospital stay

	Total (<i>n</i> = 150)	Topical tranexamic acid group 1 (<i>n</i> = 50)	Intravenous tranexamic acid group 2 (<i>n</i> = 50)	Control group (<i>n</i> = 50)	<i>p</i>
Prosthesis					
PROFIX-Smith & Nephew® (conforming plus)	42	17	11	14	
GENUTECH-Orbimed Surgival® (posterior stabilized)	40	12	13	15	
TRIATHLON-Stryker® (condylar stabilized)	36	10	14	12	
NexGen-Zimmer® (posterior stabilized)	20	8	7	5	
U2-Medcom Tech® (posterior stabilized)	12	3	5	4	
Surgical outcome, and hospital stay					
Surgical duration ^a (min)	133.13 (±43.14)	136.48 (±40.84)	129.69 (±39.11)	133.22 (±49.38)	0.740
Tourniquet time ^a (min)	79.61 (±22.97)	83.33 (±24.92)	78.69 (±19.76)	76.80 (±23.82)	0.353
Hemoglobin pre-surgery ^a (g/dL)	13.55 (±1.45)	13.60 (±1.27)	13.86 (±1.24)	13.22 (±1.72)	0.108
Hemoglobin 12–24 h post-surgery ^a (g/dL)	9.40 (±2.38)	9.00 (±2.39)	9.20 (±2.74)	9.60 (±1.97)	0.760
Hematocrit pre-surgery ^a (%)	40.66 (±4.14)	40.97 (±3.01)	41.78 (±3.38)	39.60 (±5.29)	0.088
Hematocrit 12–24 h post-surgery ^a (%)	34.05 (±4.53)	34.69 (±3.42)	36.61 (±4.20)	31.71 (±4.70)	<0.001
Hemoglobin pre-transfusion ^a (g/dL)	7.97 (±0.62)	8.70 (±0.17)		7.79 (±0.55)	0.016
No. of patients transfused	17	4	0	13	<0.001
No. of blood units transfused	34	7	0	27	0.001
Length of hospital stay ^a (day)	5.77 (±2.05)	5.71 (±1.85)	5.95 (±2.61)	5.63 (±1.51)	0.733

^a Values are presented as the mean and the standard deviation

13 in the control group ($p = 0.005$). The overall number of blood units transfused was 34; seven in the topical TXA group, 0 in the intravenous TXA group, and 27 in the control group ($p = 0.001$) (Table 2).

Table 3 shows total blood loss for each group. For the main outcome (total blood loss), we analyzed 47 patients in the topical TXA group, 48 in the intravenous TXA group, and 48 in the control group. Total blood loss was significantly lower in the topical TXA group and in the intravenous TXA group than in the control group ($p < 0.001$). In the exploratory analysis, there were no statistically significant differences between topical and intravenous TXA groups ($p = 0.073$).

To assess blood loss outcome through the drain, we analyzed 48 patients in the topical TXA group, 49 in the intravenous TXA group, and 49 in the control group. Blood loss through the drain was significantly lower in the topical TXA group and in the intravenous TXA group than in the control group ($p < 0.001$) (Table 3). There were no significant differences between topical and intravenous TXA groups ($p = 0.318$). With respect to hidden blood loss, there were no differences among groups, although this was slightly lower in intravenous TXA group (Table 3).

Adverse events were recorded in 20 patients (Table 4). These were mild in 12 patients, moderate in four, and

severe in four. All adverse events were resolved with therapeutic measures.

With respect to the severe adverse events, one patient in the control group presented persistent bleeding due to a popliteal pseudo-aneurysm and developed a prosthetic infection. Both complications were resolved with surgery. A second patient, also in the control group, had severe bleeding from the surgical wound, leading to anemia and secondary hypotension. An allogenic blood transfusion was administered and both events were resolved. Two patients from the intravenous TXA group, needed surgery because one of them had a prosthetic joint infection and the other a knee prosthesis dislocation.

Discussion

In this clinical trial, we found that the administration of 1 g of topical TXA and 2 g of intravenous TXA were both safe and effective treatments in reducing total blood loss and the need for allogenic blood transfusion in primary TKA compared to routine hemostasis.

We decided to use a different dose of TXA for each route of administration [12] as we hypothesized that a

Table 3 Perioperative blood loss (mL)

	Topical tranexamic acid group 1 (<i>n</i> = 47)	Intravenous tranexamic acid group 2 (<i>n</i> = 48)	Control group (<i>n</i> = 48)	<i>p</i>
Total blood loss ^a (mL)	1021.57 (481.09)	817.54 (324.82)	1415.72 (595.11)	<0.001
Blood loss from the drain ^a (mL)	200.10 (163.50)	144.90 (108.49)	538.06 (301.26)	<0.001
Hidden blood loss ^a (mL)	851.64 (464.71)	685.02 (314.08)	884.49 (665.58)	0.150
	Mean difference	CI 95 %	<i>p</i>	
Total blood loss: comparison of experimental treatments and control group				
Topical tranexamic acid	−394.14	−174.02, −614.27	<0.001	
Intravenous tranexamic acid	−598.17	−379.21, −817.13	<0.001	
Total blood loss: comparison of the topical tranexamic acid with the intravenous tranexamic acid group				
Intravenous tranexamic acid	−204.03	−424.06, 16.00	0.073	

^a Values are presented as the mean and the standard deviation

Table 4 Adverse events

	Topical tranexamic acid group 1 (<i>n</i> = 50)	Intravenous tranexamic acid group 2 (<i>n</i> = 50)	Control group (<i>n</i> = 50)
No. of adverse events	8	6	12
No. of patients with adverse events	7	5	8
List of adverse events per patient ^a			
Severe		Prosthetic joint infection (<i>n</i> = 1) Knee prosthesis dislocation (<i>n</i> = 1)	Persistent surgical wound bleeding secondary to popliteal pseudo-aneurysm. Prosthetic joint infection (<i>n</i> = 1) Severe surgical wound bleeding with secondary anemia and hypotension Prosthetic joint infection (<i>n</i> = 1)
Moderate	Pneumonia (<i>n</i> = 1) Dehydration and renal failure (<i>n</i> = 1)	Rectal bleeding (<i>n</i> = 1)	Diarrhea per <i>Clostridium difficile</i> (<i>n</i> = 1)
Mild	Lack of knee flexion (<i>n</i> = 2) Neuropathic pain affecting peroneal nerve (<i>n</i> = 1) Wound hematoma (<i>n</i> = 1) Urinary tract infection and cutaneous rash (<i>n</i> = 1)	Transient leg paresthesia (<i>n</i> = 1) Facial erythema and itching (<i>n</i> = 1)	Leg phlebitis (<i>n</i> = 1) Wound hematoma (<i>n</i> = 4)

^a None of the adverse events were related to the study medications

small dose could be safer than a higher dose and just as efficient. For the intravenous route, we followed Tanakana et al.'s [21] proposal for two doses each of 1 g. One dose was given preoperatively and the second was administered after tourniquet removal. The efficacy of these intravenous doses was corroborated in a previous randomized clinical trial [22]. For the topical route, we used a single dose of 1 g, hypothesizing that this quantity of TXA could be sufficient and safe. A previous study had shown that topical

TXA was effective and safe at a dose of 1.5 g [23], and during the development of our study other doses of topical TXA ranging from 0.5 [21] to 3 g [13, 16, 18, 23, 24–27] proved to be effective and safe.

Both TXA treatment groups showed a reduction in total blood loss compared to routine hemostasis, but total blood loss was smaller (mean difference of 204 mL between TXA groups) when TXA was given by intravenous route. This difference could be explained by the different dose

administered (2 g intravenous versus 1 g topical TXA). A recent meta-analysis of topical TXA in primary TKA [11] found that 2 g was more effective than lower doses in terms of transfusion requirements, supporting our suggestion that we may have reduced blood loss even further in the topical group if we had used the same dose as in our intravenous group.

Few clinical trials have focused on clarifying the optimal dose for topical TXA administration in primary TKA. Wong et al. [23] allocated patients to receive 1.5 or 3 g of topical TXA, or placebo. They did not detect any statistical differences in total blood loss between the two TXA groups, but comparison with the placebo group was significant. In terms of allogenic blood transfusion, they did not find any difference between the 1.5 g TXA group (4/31 patients) and the placebo group (5/35 patients). In contrast, when we compared 1 g topical TXA to the control group, we obtained a significant result in favor of TXA. This difference between studies could be due to differences in the study design.

The method of application of topical TXA in TKA varies across clinical trials. Consensus is lacking about the most appropriate method of application. We decided to administer the drug by directly spraying all the structures around the joint and soft tissue, as done in several other studies [13, 18, 27, 28]. Other methods of administration described to date are injecting the drug into the joint after wound closure [12, 29, 30] bathing the joint before wound closure [23, 31, 32] and injecting the drug through the tube drain [27, 33, 34]. It should also be noted that some studies diluted TXA with saline solution for the topical administration, adding from 80 [25] to 100 mL [16, 23, 24, 32]. In our study, we did not add saline solution. By using a total volume of 10 mL of TXA, we avoided drug loss from overflow before wound closure [32]. We also used an intraarticular drain that we kept closed for 1 h after tourniquet removal to optimize the TXA effect.

As TXA reduces anemia and thereby the need for allogenic blood transfusion in patients undergoing TKA, it could be expected that patients receiving this treatment will respond better in the rehabilitation process, present fewer complications in general status, and show a faster functional recovery [34]. As a result, they would require a shorter hospital stay [24, 28]. However, we did not detect any significant differences between groups regarding hospital stay.

The main strength of this study is that it was a multicentre clinical trial that compared routes and also doses of TXA to routine hemostasis in primary TKA. However, the study has several limitations that make it difficult to draw conclusions. Our study design allowed us to compare the treatment groups with routine hemostasis, but only an exploratory analysis can be made between the two TXA

treatments groups. A second design limitation is that the study was not blinded to the investigators. However, this did not influence the results because the main outcome was a quantitative value. Another limitation is that 12 % of patients were excluded due to possible TXA-related complications. Consequently, we did not find an increase in complications such as clinical deep vein thrombosis or pulmonary embolism.

Although evidence to date shows that TXA is effective in reducing blood in TKA, further studies will help to determine the optimal route of administration and also the optimal dose. Controlled clinical trials with larger sample sizes are still needed to confirm the safety TXA in primary TKA.

In conclusion, our data indicate that 1 g topical TXA and 2 g intravenous TXA are both safe and effective treatments to reduce blood loss and the need for transfusions after primary TKA compared to routine hemostasis.

Acknowledgments The authors wish to thank Esther Cánovas Martínez and Mercedes Subiela for data collection, Gemma Horta for logistic support, Sebastià Videla for assistance with methodology and the revision of the manuscript, the staff at the Orthopedic Surgery Department, the secretary staff of the Iberoamerican Cochrane Centre-Clinical Epidemiology and Public Health Department, and Carolyn Newey for editing the text. The authors would also like to convey thanks to Rottapharm/Madaus for providing the tranexamic acid ampoules. Dr. Xavier Aguilera is a PhD candidate in the Surgery Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. This project was funded principally by a grant from the Spanish Ministry of Health and Social Policy to promote independent clinical research 2010 (EC10-73).

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Appendix 1

Calculation of postoperative blood loss on the basis of hemoglobin (Hb) balance according to equations described by Nadler et al. [20].

$$\text{Hbloss} = \text{BV} \times (\text{Hbi} - \text{Hbe}) \times 0.001 + \text{Hbt}.$$

Blood loss = $1000 \times \text{Hbloss}/\text{Hbi}$, where Hbloss is the amount (g) of hemoglobin lost, Hbi is the hemoglobin level (g/L) before surgery, Hbe is either the lowest postoperative recording of the hemoglobin level (g/L) or the hemoglobin level (g/L) recorded right before any transfusion, and Hbt is the total amount (g) of allogeneic or autologous hemoglobin transfused. A unit of banked allogeneic blood is considered to contain 52 g of hemoglobin according to Canadian Blood Services.

Predicted blood volume is estimated for each patient according to Nadler's method:

$$\text{PBV}_{\text{male}} = (0.3669 \times \text{Ht}^3 \quad (\text{M})) + [0.03219 \times \text{Wt} \quad (\text{Kg})] + 0.6041.$$

$PBV_{\text{female}} = (0.3561 \times Ht^3 \text{ (M)}) + [0.03308 \times Wt \text{ (Kg)}] + 0.1833$, where PBV is predicted blood volume (mL), Ht = height (m), and Wt = weight (kg).

References

- Fahmy NR, Patel DG (1981) Hemostatic changes and postoperative deep-vein thrombosis associated with use of a pneumatic tourniquet. *J Bone Joint Surg Am* 63(3):461–465
- Petäjä J, Myllynen P, Myllylä G, Vahtera E (1987) Fibrinolysis after application of pneumatic tourniquet. *Acta Chir Scand* 153(11–12):647–651
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, Fries D, Görlinger K, Haas T, Imberger G, Jacob M, Lancé M, Llaur J, Mallett S, Meier J, Rahe-Meyer N, Samama CM, Smith A, Solomon C, Van der Linden P, Wikkelsø AJ, Wouters P, Wyffels P (2013) Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 30(6):270–382
- Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, Fergusson DA, Gombotz H, Habler O, Monk TG, Ozier Y, Slappendel R, Szpalski M (2011) Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 106(1):13–22
- Kelley TC, Tucker KK, Adams MJ, Dalury DF (2014) Use of tranexamic acid results in decreased blood loss and decreased transfusions in patients undergoing staged bilateral total knee arthroplasty. *Transfusion* 54(1):26–30
- Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K (2011) Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 19(1):CD001886
- Ker K, Beecher D, Roberts I (2013) Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 23(7):CD010562
- Kim TK, Chang CB, Koh JJ (2014) Practical issues for the use of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 22(8):1849–1858
- Yang ZG, Chen WP, Wu LD (2012) Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 94(13):1153–1159
- Zhang H, Chen J, Chen F, Que W (2012) The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(9):1742–1752
- Panteli M, Papakostidis C, Dahabreh Z, Giannoudis PV (2013) Topical tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Knee* 20(5):300–309
- Hedge C, Wasnik S, Kulkarni S, Pradhan S, Shetty V (2013) Simultaneous bilateral computer assisted total knee arthroplasty: the effect of intravenous or intraarticular tranexamic acid. *J Arthroplasty* 28(10):1888–1891
- Maniar RN, Kumar G, Singhi T, Nayak RM, Maniar PR (2012) Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin Orthop Relat Res* 470(9):2605–2612
- Patel JN, Spanner JM, Smith LS, Huang J, Yakkanti MR, Malkani AL (2014) Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *J Arthroplasty* 29(8):1080–1083
- Seo JG, Moon YW, Park SH, Kim SM, Ko KR (2013) The comparative efficacies of intra-articular and iv tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 21(8):1869–1874
- Gomez-Barrena E, Ortega-Andreu M, Padilla-Eguiluz NG, Pérez-Chrzanoska H, Figueredo-Zalve R (2014) Topical intra-articular compared with intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in primary total knee replacement: a double-blind, randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 96(23):1937–1944
- Huang Z, Ma J, Shen B, Pei F (2014) Combination of intravenous and topical application of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *J Arthroplasty* 29(12):2342–2346
- Soni A, Saini R, Gulati A, Paul R, Bhatti S, Rajoli SR (2014) Comparison between intravenous and intra-articular regimens of tranexamic acid in reducing blood loss during total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 29(8):1525–1527
- Wind TC, Barfield WR, Moskal JT (2013) The effect of tranexamic acid on blood loss and transfusion rate in primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 28(7):1080–1083
- Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T (1962) Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 51(2):224–232
- Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S (2001) Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 83(5):702–705
- Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Bosch A, Urrutia G, González JC, Jordán M, Gich I, Maymó RM, Martínez N, Monllau JC, Celaya F, Fernández JA (2013) Efficacy and safety of fibrin glue and tranexamic acid to prevent postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized controlled clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 95(22):2001–2007
- Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, Syed KA, Muhammad Ovais Hasan S, De Silva Y, Chung F (2010) Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 92(15):2503–2513
- Chimento GF, Huff T, Ochsner JL, Meyer M, Brandner L, Babin S (2013) An evaluation of the use of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 28(Suppl 1):74–77
- Gilbody J, Dhotar HS, Perruccio AV, Davey JR (2014) Topical tranexamic acid reduces transfusion rates in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 29(4):681–684
- König G, Hamlin BR, Waters JH (2013) Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates in total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 28(9):1473–1476
- Sarzaem MM, Razi M, Kazemian G, Moghaddam ME, Razi AM, Karimi M (2014) Comparing efficacy of three methods of tranexamic acid administration in reducing hemoglobin drop following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 29(8):1521–1524
- Alshryda S, Mason J, Vaghela M, Sarda P, Nargol A, Maheswaran S, Tulloch C, Anand S, Logishetty R, Stothart B, Hungin AP (2013) Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total knee replacement. A randomized controlled trial (TRANX-K). *J Bone Joint Surg Am* 95(21):1961–1968
- Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y, Kubo S, Matsumoto T, Matsushita T, Chin T, Iguchi T, Kurosaka M, Kuroda R (2011) Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop* 35(11):1639–1645
- Sa-Ngasoongsong P, Channoom T, Kavinwonggowit V, Woratanarat P, Chanplakorn P, Wibulpolprasert B, Wongsak S, Udomsubpayakul U, Wechmongkolgorn S, Lekpittaya N (2011) Postoperative blood loss reduction in computer-assisted surgery total knee replacement by low dose intra-articular tranexamic acid injection together with 2-h clamp drain: a prospective triple-

- blinded randomized controlled trial. *Orthop Rev (Pavia)* 3(2):e1. doi:10.4081/or.2011.e1232
31. Martin JG, Cassatt KB, Kincaid-Cinnamon KA, Westendorf DS, Garton AS, Lemke JH (2014) Topical administration of tranexamic acid in primary total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 29(5):889–894
32. Mutsuzaki H, Ikeda K (2012) Intra-articular injection of tranexamic acid via a drain plus rain-clamping to reduce blood loss in cementless total knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res* 7:32. doi:10.1186/1749-799X-7-32
33. Roy SP, Tanki UF, Dutta A, Jain SK, Nagi ON (2012) Efficacy of intra-articular tranexamic acid in blood loss reduction following primary unilateral total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(12):2494–2501
34. Diamond PT, Conaway MR, Mody SH, Bhirangi K (2006) Influence of haemoglobin levels on inpatient rehabilitation outcomes after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 21(5):636–641

ESTUDIO 3: "Effectiveness of tranexamic acid in revision total knee arthroplasty". Acta Orthop Belg. 2012; 78:68-74.

Estudio de cohortes retrospectivo: "Efectividad del ácido tranexámico en artroplastia total de rodilla de revisión"

Aguilera X, Videla S, Almenara M, Fernández JA, Gich I, Celaya F.

La eficacia del ATX (fármaco antifibrinolítico) para reducir las necesidades de la TSA, actualmente no hay evidencias científicas que apoyen su uso en la cirugía de revisión de la ATR. El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad del ATX después de dos dosis intravenosas de 1 g cada una. Entre abril de 2006 y febrero de 2010, se incluyeron a 68 pacientes (19 hombres, 49 mujeres) de 74 ± 6 [media $\pm$ SD] años de edad. Se dividieron en tres grupos: grupo control (28 pacientes), el ATX no se administró aunque no estaba contraindicado; grupo ATX (19 pacientes) recibieron ATX y grupo NO-ATX (21 pacientes), no se les administró ATX debido a estar contraindicado. El porcentaje de pacientes transfundidos fue de 54%, 32% y 62% en el grupo control, ATX y NO-ATX, respectivamente. La mediana del número de unidades de glóbulos rojos transfundidos fue respectivamente 2 [rango: 1-4], 2 [rango: 2-2] y 2,5 [rango: 1-5], ($p = 0,057$). El promedio total estimado de pérdida sanguínea en el grupo control fue de 1693 mL (DE: 689), en el grupo de ATX 1196 mL (DE: 665) y en el grupo NO-ATX de 2454 mL (DE: 2,166) ($p = 0,015$). No se detectaron acontecimientos adversos. En conclusión, la

administración del ATX parece ser eficaz y seguro para reducir las necesidades transfusionales y las pérdidas sanguíneas en la cirugía de revisión de la ATR.



Effectiveness of Tranexamic Acid in revision total knee arthroplasty

Xavier AGUILERA, Sebastià VIDELA, Marta ALMENARA, Jose Antonio FERNANDEZ, Ignasi GICH, Fernando CELAYA

*From the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
(Universitat Autònoma de Barcelona), Barcelona, Spain*

The effectiveness of Tranexamic Acid (TXA, antifibrinolytic drug) in reducing allogeneic blood transfusion requirements has not been tested in revision total knee arthroplasty. The aim of this study was to assess the effectiveness of TXA after two intravenous doses of 1 g each. Between April 2006 and February 2010, 68 consecutive patients (19 male, 49 female) of 74 ± 6 [mean/SD] years of age were included and divided into three groups : control (28 patients), in which TXA was not administered but was not contraindicated ; TXA (19 patients) who received TXA, and NO-TXA (21 patients), who were not administered TXA because of a contraindication. The proportions of patients transfused were 54%, 32% and 62% respectively in the control, TXA and NO-TXA group ; the median numbers of RBC units transfused were respectively 2 [range : 1-4], 2 [range : 2-2] and 2.5 [range : 1-5], ($p = 0.057$). Mean total estimated blood loss was 1693 ml (SD : 689) in the control group, 1196 ml (SD : 665) in the TXA group and 2454 ml (SD : 2166) in the NO-TXA group, ($p = 0.015$). No adverse events were reported. TXA administration appeared as an effective and safe means of reducing blood transfusion requirements and blood loss in revision total knee arthroplasty.

Keywords : tranexamic acid ; antifibrinolytic ; blood loss ; revision total knee arthroplasty.

INTRODUCTION

The number of primary total knee arthroplasties (TKA) performed around the world in recent years in developed countries has increased (14).

Consequently, the number of revision total knee arthroplasty (revision TKA) has also risen. This rise is associated with the longer life expectancy of the population, implant longevity, patient selection, and the increased number of TKA's performed on younger people (21). Moreover, the demand for revision TKA procedures is expected to increase substantially over the next several decades (14).

- Xavier Aguilera, MD, Consultant of the Knee Surgery Unit.
- Marta Almenara, MD, Resident of the Knee Surgery Unit.
- Fernando Celaya, MD, PhD, Chief Consultant of the Knee Surgery Unit.

Department of Orthopedics and Traumatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Universitat Autònoma de Barcelona), Barcelona, Spain.

- Sebastià Videla, MD, PhD, Consultant in Clinical Pharmacology.

Lluita Contra La SIDA Foundation, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Universitat Autònoma de Barcelona), Badalona, Spain.

- José Antonio Fernandez, MD, Consultant in Anesthesiology.

Department of Anesthesiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Universitat Autònoma de Barcelona), Barcelona, Spain.

- Ignasi Gich, MD, PhD, Consultant in Epidemiology.

Department of Epidemiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Universitat Autònoma de Barcelona), Barcelona, Spain.

Correspondence : Xavier Aguilera, MD, Department of Orthopedics and Traumatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, C/Sant Antoni M^a Claret 167. 08025-Barcelona. Spain. E-mail : xaguilera@santpau.cat

© 2012, Acta Orthopædica Belgica.

Revision TKA, as a major orthopaedic surgery, is associated with major blood loss. This blood loss is of significant concern to orthopaedic surgeons and anaesthetists. In fact, blood loss after a revision TKA is greater than in a primary TKA due to the extensive nature of the surgery. Revision TKA is a more aggressive surgery, implies bone loss, and a blood transfusion is generally required in those patients (10). On the other hand, several techniques have been used to reduce the need for allogeneic blood transfusions: intraoperative blood saving, hypotensive anaesthesia, postoperative salvage devices or autologous blood transfusions.

Antifibrinolytic agents improve haemostasis and reduce blood loss in orthopaedic surgery. Tranexamic acid (TXA) is a synthetic derivative of the amino acid lysine. It inhibits fibrinolysis by blocking the lysine binding sites on plasminogen (18). A randomized placebo-controlled trial was recently published which concluded that TXA reduced the risk of death in bleeding trauma patients, and its use was recommended (23). Previously and in line with the aforementioned trial, three systematic reviews of patients who had undergone total knee and hip arthroplasties concluded that TXA reduced allogeneic red cell transfusions (3,7,9). However, there is still limited information available on the effect of TXA on blood loss in revision TKA. The aim of this descriptive retrospective study was to assess the effectiveness of the early administration of a short course of tranexamic acid on blood loss in patients undergoing revision total knee arthroplasty.

PATIENTS AND METHODS

Study design

This was a single-centre, retrospective cohort study. The protocol was approved by the hospital's independent ethics committee.

Study population

Between April 2006 and February 2010, all consecutive revision TKA patients with aseptic loosening requir-

ing revision of femur and tibia components, and on whom the surgical procedure was performed in one stage, were identified and included in this study. Patients with a revision TKA for infection, those on whom a pneumatic tourniquet was not applied as per the surgeon's decision or when the surgical procedure was performed in two-stages were not included. It is worth mentioning that in April 2006 revision TKA and blood transfusion protocols were established in our centre; this was considered the starting point of this cohort. The TXA utilization protocol was available from 2008.

The following data was collected: date of birth, gender, weight, height, date of surgery, discharge date, blood haemoglobin (Hb) concentrations (baseline and 24, 48, 72 and 120 hours after the operation), blood transfusion (yes/no), red blood cell (RBC) units transfused, volume (mL) of bleeding in the vacuum drains at 24 and 48 hours, adverse events (including death).

Procedure in clinical practice

Revision total knee arthroplasty protocol

Senior orthopaedic surgeons with extensive experience in revision TKA performed all surgical procedures. The anaesthesia used was a combined spinal/epidural block with an epidural analgesic catheter.

A pneumatic tourniquet was placed around the upper thigh and inflated to 350 mmHg; it was deflated after wound closure, when the compression dressing was applied. A midline incision and anteromedial approach was used. Only one prosthetic model was implanted (Genesis cemented prosthesis, Smith & Nephew, Memphis, USA). Accurate electro-coagulation was applied to all bleeding soft tissue during surgery. An intravenous prophylactic antibiotic was administered during induction and for 24 hours after surgery. Both components, the femoral and tibial, were revised. Preoperative studies detected no infection. Furthermore, intra-operative microbiological studies of the bone-prosthesis membranes were performed. Before closing the wound, two number 8 vacuum drains were inserted. These drains were removed between 36 to 48 hours after surgery. Starting the day after surgery, all patients received low molecular weight heparin for 30 days in order to prevent thromboembolic complications. A post-operative rehabilitation protocol with active and passive movement of the knee joint was also started by a physiotherapist on the day after surgery. Weight bearing was allowed depending on the bone status and quality and after checking the post-operative radiographs.

At discharge, the patient received an out-patient appointment to have the sutures removed 15 days after surgery. A visit at home by a physiotherapist was also set up for 3 days a week over the first 2 months.

Blood transfusion protocol

Transfusion of red red blood cells was indicated if Hb was < 8 g/dL in the general population, < 8.5 g/dL in patients with heart disease or older than 70 years old ; between 8.5-9 g/dL in patients who did not tolerate sitting. The decision to transfuse allogeneic blood during surgery was taken by the anaesthesiologist or during the postoperative period by the ward doctor. The total number of allogeneic blood transfusion units was recorded.

Tranexamic acid utilization protocol

In revision TKA, two 1g bolus doses of TXA (Amchafibrin®, Rottafarm SL, Valencia, Spain) were administered over a period of 30 minutes. The first dose was administered 15 to 30 minutes before the pneumatic tourniquet was inflated. The second dose was administered as follows : if the surgery time was less than 60 minutes, it was given between 60 to 90 minutes after the first dose ; or in the case of a surgery that lasted more than 60 minutes, the second dose was given when the tourniquet was deflated.

TXA was contraindicated in cases of allergy to TXA, a previous history of coagulopathy or a thromboembolic event, patients under anticoagulant or contraceptive treatment, a previous by-pass surgery and carriers of a cardiovascular prosthesis.

Statistical analysis

This cohort study was planned as an exploratory study. Thus, no formal calculation of the sample size, required in studies with a previous hypothesis, was performed. The final sample size was defined by the total number of patients who fulfilled the inclusion criteria in our center. Statistical analysis was carried out according to the complete sample analysis (full analysis set).

Statistical Comparisons

The final cohort of revision TKA patients was divided into 3 groups depending on whether they had been treated with TXA. The control group corresponded to patients not treated with TXA because the TXA protocol was not applied (TXA not administered although it was not contraindicated) ; the TXA group included patients

who followed the TA protocol ; and the NO-TXA group incorporated patients who did not fulfill the TXA protocol (TXA not administered because of contraindication).

The main variable was the percentage of patients transfused. The secondary variables included the number of RBC units transfused, the change in the Hb concentration between the pre- and postoperative periods, the volume of bleeding in the vacuum drains, and hidden blood loss calculated according to the formula described previously (17). The safety variables were the incidences of adverse events related to study treatment, medical complications, and vascular complications (pulmonary embolism, PE ; myocardial infarction, MI ; cerebral vascular accident, CVA ; transient ischaemic attacks, TIA ; deep vein thrombosis ; DVT) and the mortality of patients.

A descriptive analysis was performed for baseline patients' characteristics. Continuous data was summarized as a median (range) or mean (standard deviation), and categorical data was summarized as percentages and the number of cases. Differences between diagnostic groups were evaluated with the Fisher test for qualitative variables and with an analysis of variance (ANOVA) for quantitative variables when they followed a normal distribution or with a Kruskal-Wallis test when normality tests fail. A p value of ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Data analysis was performed using the statistical software programs SPSS version 18.0 (SPSS Inc (IBM), Chicago, IL).

RESULTS

Patient characteristics

A total of 68 patients were included. Table I shows the baseline characteristics of the patients included in the study stratified by TXA treatment groups : control (28 patients), TXA (19 patients) and NO-TXA (21 patients). The ratio male/female was 1:3.

Revision total knee arthroplasty procedure

All surgical procedures were performed by senior orthopedic surgeons with extensive rev-TKA experience. An epidural anaesthesia with an analgesic catheter was performed in all cases. All patients received the same prosthesis model. The

Table I. — Baseline characteristics (control group : tranexamic acid not-administered although it was not contraindicated ; TA group : tranexamic acid administered ; and NO-TA group : tranexamic acid not administered because it was contraindicated)

Characteristics		Whole population N = 68	Control group N = 28 (41%)	TA group N = 19 (28%)	NO-TA group N = 21 (31%)
Age	Mean [sd]	74 (6)	74 (5)	75 (5)	74 (8)
Male/female	n / n	19 / 49	9 / 19	2 / 17	8 / 13
Weight (kg)	Mean [sd]	79 (12)	80 (12)	77 (14)	79 (10)
Height (cm)	Mean [sd]	159 (8)	158 (9)	158 (7)	161 (7)
Body Mass Index	Median [range]	30 [23-48]	31 [23-48]	29 [25-43]	30 [23-39]
Time of ischaemia ¹ (min)	Mean [sd]	123 (13)	125 (13)	120 (16)	124 (8)
Antiplatelets ²	n (%)	7 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (34%)
Dicoumarinics	n (%)	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (14%)
Thromboembolic disease	n (%)	6 (42%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (29%)
Respiratory insufficiency	n (%)	8 (12%)	3 (11%)	1 (5%)	4 (19%)
Hypertension	n (%)	44 (65%)	13 (46%)	16 (84%)	15 (71%)
Diabetes mellitus	n (%)	4 (6%)	1 (4%)	0 (0%)	3 (14%)
Cardiovascular disease ³	n (%)	10 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (48%)
Valve prosthesis	n (%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
Deep Vein Thrombosis	n (%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)
Pulmonary embolism	n (%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
Peripheral vascular pathology	n (%)	5 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (24%)

¹ Time of ischemia or time of tourniquet.

² Antiplatelets includes : AAS and clopidogrel.

³ Cardiovascular disease : CVA, TIA, MI.

mean hospital stay was 11 (SD 4) days in the control group, 10 (SD 3) days in the TXA group and 12 (SD 5) days in the NO-TXA group.

No complications were recorded during the surgical procedure or in the post-operative period.

Effectiveness of tranexamic acid

Table II shows the variables related to blood loss (percentage of patients transfused, RBC units transfused, Hb concentration, estimated blood loss : drainage and hidden blood loss) in the 3 groups studied. Although the pre-operative Hb concentration was similar in all groups, the group treated with TA was less often transfused, required a lower number of transfused units (Kruskall-Wallis, $p = 0.057$), had favourable Hb evolution during the study period and a lower estimated blood loss.

Safety of tranexamic acid

No adverse events were recorded. No patients developed thromboembolic episodes.

DISCUSSION

To our knowledge, this retrospective cohort study is the first one done to evaluate the effectiveness of tranexamic acid in revision TKA that provides evidence that early administration of a short course of TXA decreases the number of patients transfused and the number of transfused blood units required. In fact, TXA reduced the total blood loss in revision TKA, reduced hidden blood loss and the total drained blood collected in comparison to patients not treated with TXA.

Table II. — Variables related to blood loss (control group : tranexamic acid not administered although it was not contraindicated ; TA group : tranexamic acid administered ; and NO-TA group : tranexamic acid not administered because it was contraindicated)

		Control group N = 28	TA group N = 19	NO-TA group N = 21
Patients transfused	n (% , [95%CI])	15 (54%, [34%-72%])	6 (32%, [13%-57%])*	13 (62%, [38%-82%])
RBC units transfused	Median [range]	2.0 [1-4]	2.0 [2-2]	2.5 [1-5]
Hb concentration (g/L)				
Pre-operative	Median [range]	134 [109-167]	132 [118-150]	130 [101-162]
24 hours (day 1)	Median [range]	104 [75-128]	109 [90-137]	96 [63-124]
48 hours (day 2)	Median [range]	99 [74-112]	108 [82-126]	96 [82-112]
72 hours (day 3)	Median [range]	99 [88-117]	104 [78-110]	102 [85-115]
120 hours (day 5)	Median [range]	104 [90-129]	113 [93-131]	102 [90-139]
Estimated blood loss (mL)	Mean [sd]	1693 (689)	1196 (665)**	2454 (2166)
Drainage ¹ (mL)	Mean [sd]	783 (468)	501 (326)***	859 (715)
Hidden blood loss (mL)	Mean [sd]	884 (731)	694 (832)	1594 (2241)

¹total volume of bleeding recollected in the vacuum drains.

Patients transfused : *TA versus control : p = 0.137 and TA NO-TA : p = 0.055.

Estimated blood loss (mL) : **TA versus control : p = 0.018 and TA versus NO-TA : p = 0.020 ; ***TA versus control : p = 0.028.

Revision TKA in comparison to primary TKA implies a major loss of bone stock and the inadequacy of soft-tissue constraints even if it is performed by a skilled, experienced surgeon. Moreover, all of the risks associated with primary TKA are increased in revision TKA, especially infection, nerve damage, blood clot formation and bleeding. Among these, postoperative blood loss associated with allogenic blood transfusion is one of the major problems in primary TKA. Although blood loss may be predictable in a primary unilateral TKA (13), it is less predictable in revision TKA (4). Presumably, postoperative blood loss should be higher. Our findings suggest that TXA administered as a short course during the surgical procedure decreased total blood loss in revision TKA. It is worth noting that a standard protocol for the use of TXA is not available. TXA has been tested in different doses and schedules, as a single bolus dose, repeated doses, continuous infusion and during and/or after surgery (2,8,11,24,25). The aforementioned variability among studies makes it difficult to determine the efficacy of TA in reducing diffuse micro-vascular bleeding. Regardless of that, the reduction in total blood loss observed in revision

TKA in our study, following a TXA schedule used for primary TKA (24), is in concordance with other studies of primary TKA (1,6,15), in bilateral TKA (16) as well as in revision total hip replacement (5). Likewise, similar results have recently been published on topical application of TXA directly onto the open joint surfaces (26). In contrast and as expected, the patients not treated with TXA presented a percentage of transfusion as usually reported in this type of surgery (4). The evaluation of the cost-effectiveness of TXA in revision TKA was not within the scope of this study. Nevertheless, an important topic in health policy is allogenic blood transfusion requirements. Our results suggest that the implementation of a TXA protocol reduces the percentage of patients with a need for a blood transfusion and reduces the number of blood units needed to be transfused per patient.

Hidden blood loss in orthopaedic surgery is a major concern as it may be another risk factor that leads to severe complications after surgery ; it is difficult to measure. Its quantification by ultrasonographic methods (20) or by measuring the joint circumference (2) may underestimate it. We calculated it by means of a formula (17) and the hidden

blood loss was higher than the volume of drained blood collected in all groups studied. This result differs from that reported in primary TKA (6), where the authors suggested that concealed loss was only marginally influenced by TXA and was at least as great as the drainage volume. One reason for this difference between studies may be the extended period of time the drains remained in place, which was longer in our study. In contrast and as expected in the group of patients not treated with TXA because of a contraindication, hidden blood loss was higher than in the other groups. Likewise, the findings in terms of hidden blood loss were in accordance with the volume of blood collected in the vacuum drains.

The prevalence of preoperative anaemia has to be taken into account among patients admitted for major elective orthopaedic arthroplasty. Approximately 20% of these patients were relatively anaemic (21). In our study, only 15% of the patients were considered anaemic on admission. In addition, those patients with a preoperative Hb level < 13 g/L reportedly had four times more risk of having a transfusion than those with an Hb level between 13 and 15 g/L (22). In fact, the overall mean preoperative Hb level (13.3 g/L) in our patients was close to the boundary of this risk factor of having a transfusion.

On the other hand, the use of TXA in primary knee arthroplasty does not appear to increase the risk of thrombosis despite different dosing regimens among varying studies (1,2,6,9,12,15,19,25). No clinical thromboembolic complications were observed in our study, but a systematic ultrasonographic examination was not performed on these patients.

Some limitations of this study should be acknowledged. The retrospective design and the small sample size may cause the results obtained to be underestimated or overestimated. The quantitative variables analyzed (number of transfused patients, volume of bleeding in the vacuum drains, Hb concentrations...), and the blinded conditions to carry out the statistical analysis and interpretation of the results minimize these limitations. Likewise, the Hb level at baseline may have caused the results obtained to be overestimated. Despite these limita-

tions, this study reflects the clinical practice of our unit and provides important information about the effectiveness of TXA in revision TKA.

In summary, in this retrospective study, TXA appeared as an effective, safe, easy to use and cost-efficient means to reduce blood loss and blood transfusion requirements in revision TKA. Further research based on prospective randomised clinical trials will be necessary to confirm these findings.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the patients of our COT Unit.

REFERENCES

1. Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I *et al.* Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. *Vox Sang* 2008 ; 48 : 519-525.
2. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1996 ; 78-B : 434-440.
3. Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogenic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty : results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2005 ; 45 : 1302-1307.
4. Cushner FD, Foley I, Kessler D, Scuderi G, Scott WN. Blood management in revision total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2002 ; 404 : 247-255.
5. Gill JB, Chase E, Rosenstein AD. The use of tranexamic acid in revision total hip arthroplasty : a pilot study. *Current Orthop Practice* 2009 ; 20 : 152-156.
6. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth* 2003 ; 90 : 596-599.
7. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ *et al.* Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 4 : CD001886.
8. Hippala S, Strid L, Wennerstrand M *et al.* Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1995 ; 74 : 534-537.
9. Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogenic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty : a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2003 ; 31 : 529-537.
10. Huff TW, Sculco TP. Management of bone loss in revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2007 ; 22 : 32-36.
11. Jansen AJ, Andreica S, Claeys M *et al.* Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1999 ; 83 : 596-601.

12. **Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J et al.** Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery : A systematic review of randomized trials. *Thromb Res* 2009 ; 123 : 687-696.
13. **Kalairajah Y, Simpson D, Cossey AJ, Verrall GM, Spriggins AJ.** Blood loss after total knee replacement effects of computer-assisted surgery. *J Bone Joint Surg* 2005 ; 87-B : 1480-1482.
14. **Kurtz S, Ong K, Lau E et al.** Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg* 2007 ; 89-A : 780-785.
15. **Lozano M, Basora M, Peidro L et al.** Effectiveness and safety of tranexamic acid administration during total knee arthroplasty. *Vox Sang* 2008 ; 95 : 39-44.
16. **MacGillivray RG, Tarabichi SB, Hawari MF, Raoof NT.** Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss After Bilateral Total Knee Arthroplasty : A Prospective, Randomized Double Blind Study. *J Arthroplasty* 2011 ; 26 : 24-28.
17. **Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T.** Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962 ; 51 : 224-232.
18. **Okamoto S, Hijikata-Okunomiya A, Wanaka K et al.** Enzyme controlling medicines : introduction. *Semin Thromb Hemost* 1997 ; 23 : 493-501.
19. **Orpen NM, Little C, Walker G, Crawford EJ.** Tranexamic acid reduces early post-operative blood loss after total knee arthroplasty : a prospective randomised controlled trial of 29 patients. *Knee* 2006 ; 13 : 106-110.
20. **Rajesparan K, Biant L.C, Ahmad M, Field RE.** The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 2009 ; 91-B : 776-783.
21. **Saleh E, McClelland DBL, Hay A, Semple D, Walsh TS.** Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth* 2007 ; 99 : 801-808.
22. **Salido JA, Marín LA, Gómez LA, Zorrilla P, Martínez C.** Postoperative haemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery : analysis of predictive factors. *J Bone Joint Surg* 2002 ; 84-A : 216-220.
23. **Shakur H, Roberts I, Bautista R 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 : 23-32.
24. **Tanaka N, Sakahashi H, Sato E et al.** Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg* 2001 ; 83-B : 702-705.
25. **Veien M, Sorensen JV, Madsen F, Juelsgaard P.** Tranexamic acid given intraoperatively reduces blood loss after total knee replacement : a randomized controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002 ; 46 : 1206-1211.
26. **Wong J, Abrishami A, El Beheiry H et al.** Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty. A Randomized, Controlled Trial. *J Bone Joint Surg* 2010 ; 92-A : 2503-2513.

PUBLICACIONES DE SOPORTE RELACIONADAS CON LA TESIS DOCTORAL

INVESTIGACIÓN CLÍNICA:

A continuación se adjuntan 2 estudios de investigación clínica relacionados con la cirugía de la ATR y el sangrado postquirúrgico, publicados durante el período de realización de la tesis doctoral. Estas primeras publicaciones de soporte aportan pruebas, sobre los factores predictivos que pueden jugar un papel en el sangrado postoperatorio: la anemia preoperatoria y la presión en los drenajes quirúrgicos.

REVISIÓN:

Además, se adjuntan otras 2 artículos de revisión escritos por el doctorando durante el período de realización de la tesis doctoral, uno sobre el ATX en COT y el otro sobre el ATX en la cirugía de la ATR.

ESTUDIO 4: "Blood transfusion requirements in lower limb arthroplasties might be dramatically reduced if orthopaedic surgeons were concerned about preoperative anaemia". Eur Orthop Traumatol. 2015; 6:107-13.

Estudio de cohortes retrospectivo: "La transfusión de sangre en las artroplastias de extremidades inferiores podría reducirse drásticamente si los cirujanos ortopédicos fueran conscientes de la anemia preoperatoria"

Natera L, **Aguilera X**, Gonzalez JC, Font A, Jordan M, Bosch A, Gich I, Videla S.

Introducción: La concentración de Hb preoperatoria en sangre puede afectar a la necesidad de transfusión alogénica de glóbulos rojos (TAGR) durante el postoperatorio. La prevalencia de la anemia en pacientes intervenidos en cirugía mayor es alta, y los cirujanos ortopédicos por lo general no son conscientes de ello. Los objetivos de este estudio fueron estimar la prevalencia de la anemia preoperatoria y evaluar su impacto en los requerimientos postoperatorios para transfusiones alogénica de glóbulos rojos en el período postoperatorio de prótesis electiva total primaria de rodilla y cadera.

Pacientes y materiales: Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes incluidos consecutivamente que se intervinieron de artroplastia primaria total de rodilla y cadera entre julio de 2010 y junio de 2011, en un centro de referencia terciario. Según la OMS, la anemia se define como la concentración de Hb en sangre <13 g /dL en hombres y <12 g /dL para las mujeres. De acuerdo con el protocolo de transfusión de sangre de nuestro

hospital, una unidad de glóbulos rojos alogénicos estaba indicada cuando la concentración de Hb en sangre era <8 g/dL; o $<8,5$ g/dL en los pacientes con enfermedades cardíacas o mayores de 70 años; o entre 8,5 y 9 g/dL en los pacientes que tenían mala tolerancia ortostática. Se analizaron el número de pacientes que recibieron una unidad de glóbulos rojos alogénicos (300 mL) durante el período postoperatorio (de la cirugía hasta el alta).

Resultados: Se incluyeron un total de 276 pacientes (28% varones, 72% mujeres) [media (DE) de edad de 72 años (10)]: 174 rodillas y 102 caderas. La prevalencia general de anemia preoperatoria fue del 12% (33/276, 95% CI 8-16%): 13% (23/174, 95% CI 9-19%) en el grupo de la rodilla y el 10% (10 / 102; IC del 95%: 5-17%) en el grupo de la cadera. La tasa TAGR postoperatoria fue del 31% (85/276, 95% CI 25-36%): 22% en el grupo de la rodilla (38/174, 95% CI 16-29%) y el 46% en el grupo de la cadera (47/102, IC del 95%: 36-56%) ($p < 0,001$). De los 33 pacientes con anemia preoperatoria (23 rodillas, 10 caderas), 22 (67%, IC 95%: 48-82%) recibieron TAGR: 12/23 (52%) en el grupo de la rodilla y 10/10 (100%) en el grupo de la cadera ($p = 0,002$). La anemia preoperatoria fue el principal factor de riesgo para ser transfundidos ($p < 0,001$).

Conclusión: La anemia preoperatoria tiene un impacto claro y determinante en los requerimientos postoperatorios para la transfusión alogénica de glóbulos rojos en prótesis total de rodilla y cadera. El tratamiento de la anemia preoperatoria en reemplazos articulares podría reducir la tasa transfusional alogénica de glóbulos rojos. Los cirujanos ortopédicos deben ser conscientes de la situación hematológica preoperatoria de los pacientes que se intervendrán de una artroplastia de la extremidad inferior.

Blood transfusion requirements in lower limb arthroplasties might be dramatically reduced if orthopaedic surgeons were concerned about preoperative anaemia

Luis Natera · Xavier Aguilera Roig · Jose Carlos González Rodríguez ·
Adrià Font Gual · Alba Bosch Llobet · Sebastià Videla Ces

Received: 2 May 2014 / Accepted: 20 February 2015
© EFORT 2015

Abstract

Background The pre-operative blood haemoglobin concentration may affect the need for post-operative allogenic red blood cell transfusion. The prevalence of anaemia in patients undergoing major surgery is high, and orthopaedic surgeons are usually not aware of it. The aims of this study were to estimate the prevalence of pre-operative anaemia and to assess its impact on post-operative requirements for allogenic red blood cell transfusions (ARBCT) in the post-operative period following primary elective total knee and hip replacement.

L. Natera (✉) · X. A. Roig · J. C. G. Rodríguez
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de
Barcelona, Street Sant Quintí 89, 08026 Barcelona, Catalunya, Spain
e-mail: lnatera@santpau.cat

L. Natera
Hospital General de Catalunya, Street Pedro i Pons 1, 08190 Sant
Cugat del Vallés, Catalunya, Spain

L. Natera
CO+T-Clínica Ntra. Sra. Del Remei, Street Escorial 148,
08024 Barcelona, Catalunya, Spain

A. F. Gual
Department of Anesthesiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Universitat Autònoma de Barcelona, Street Sant Quintí 89,
08026 Barcelona, Catalunya, Spain

A. B. Llobet
Department of Haematology and Blood Bank, Hospital de la Santa
Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Street Sant
Quintí 89, 08026 Barcelona, Catalunya, Spain

S. V. Ces
Department of Experimental and Health Sciences, Faculty of Health
and Life Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Plaça de la Mercè
10-12, 08002 Barcelona, Catalunya, Spain

Material and methods We performed a retrospective study of consecutive patients who underwent primary knee and hip joint replacement between July 2010 and June 2011 in a tertiary referral centre for knee and hip replacement. According to the WHO, anaemia was defined as blood haemoglobin concentration <13 g/dL for men and <12 g/dL for women. In accordance with the blood transfusion protocol of our hospital, an allogenic red blood cell unit was indicated when blood haemoglobin concentration was <8 g/dL; or <8.5 g/dL in patients with heart disease or older than 70 years; or between 8.5 and 9 g/dL in patients who had poor orthostatic tolerance. The number of patients who received an allogenic red blood cell unit (300 mL) during the post-operative period (from surgery until discharge) was gathered.

Results A total of 276 consecutive patients (28 % males, 72 % females) were included [mean (sd) age 72 years (10)]: 174 knees and 102 hips. The overall prevalence of pre-operative anaemia was 12 % (33/276, 95 % CI 8–16 %): 13 % (23/174, 95 % CI 9–19 %) in the knee group and 10 % (10/102, 95 % CI 5–17 %) in the hip group. The post-operative ARBCT rate was 31 % (85/276, 95 % CI 25–36 %): 22 % in the knee group (38/174, 95 % CI 16–29 %) and 46 % in the hip group (47/102, 95 % CI 36–56 %) ($p<0.001$). Of the 33 pre-operative anaemic patients (23 knees, 10 hips), 22 (67 %, 95 % CI 48–82 %) received ARBCT: 12/23 (52 %) in the knee group and 10/10 (100 %) in the hip group ($p=0.002$). Pre-operative anaemia was the main risk factor for requiring transfusion ($p<0.001$).

Conclusion Pre-operative anaemia has a clear and determinant impact on post-operative requirements for allogenic red blood cell transfusion in total knee and hip replacement. Treatment of pre-operative anaemia in joint replacements might reduce the allogenic red blood cell transfusion rate. Orthopaedic surgeons should be aware of the pre-operative

haematological status of those patients who will undergo for an arthroplasty of the lower limb.

The protocol was approved by the ethics committee at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (code: IIBSP-ANE-2011-86).

Keywords Blood transfusions · Lower limb arthroplasties · Preoperative anaemia

Introduction

Total knee replacement (TKR) and total hip replacement (THR) are becoming common surgeries as a result of an increased life expectancy and the number of young patients requiring these procedures. These major surgeries involve a significant risk of damaging the soft tissues and bone and may cause a considerable amount of blood loss [1]. In TKR, intra-operative blood loss is minimal, but post-operative bleeding may be high (range 800 to 1800 mL) [2], due mainly to the increase of the fibrinolytic activity induced by the pneumatic tourniquet [3]. Despite the widespread use of tourniquet in TKR, it has been recently shown that surgery without a tourniquet does not compromise the blood loss and operation time [4]. On the other hand, in THR, bleeding begins at the same moment of skin incision because the use of a pneumatic tourniquet is not feasible; so, blood loss can then be high both intra- and post-operatively (range 300 to 2100 mL) [5].

The pre-operative blood haemoglobin concentration (bHb-c) may affect the need for post-operative allogenic red blood cell transfusion (ARBCT). The prevalence of anaemia in patients undergoing major surgeries is high, and it increases with age [6]. According to the World Health Organization (WHO) data [7], the prevalence of anaemia in the general population over 65 years is 11 % in males and 10 % in females. This prevalence is even higher in people with comorbidities such as diabetes, congestive heart failure, and other inflammatory states [8]. It has been reported that bHb-c has a decisive impact on the quality of functional recovery after major surgery [9, 10].

Peri-operative anaemia has been associated with increased peri-operative morbidity and mortality [11, 12], and also with the need for ARBCT [13, 14]. The most common method to treat blood loss is ARBCT, but studies differ in regards to ARBCT rates, which may vary from 0 to 39 % for TKR and from 10 to 90 % for THR [15]. There are pharmacological strategies to limit the need for ARBCT. Some surgeons locally infiltrate tissues with vasoconstrictors during surgery, but actually, the most popular strategy consists on peri-operative intravenous administration of tranexamic acid [16].

The real benefits of ARBCT are not supported by strong scientific evidence. It is known that ARBCT may yield complications, delay the rehabilitation process, and affect the

outcome [17]. ARBCT increases the bHb-c level in critically ill patients, but it does not appear to reliably improve tissue oxygenation [18]. These recent findings suggest that more cautious transfusion policies should be implemented [19].

To ensure an appropriate provision and use of blood and to develop strategies to limit the need for ARBCT, the concept of “patient blood management” was formulated. Its three main goals are to optimize the patient’s own red blood cell mass, minimize blood loss, and optimize physiological tolerance of anaemia [8]. If the fact that allogenic blood products are scarce and expensive is taken into account, transfusion protocols should be restrictive and peri-operative strategies oriented to avoid ARBCT [20]. Regrettably, current data about the pre-operative patient’s red blood cell mass status from our setting were not available. Therefore, the aims of this study were to estimate the prevalence of pre-operative anaemia and to assess its impact on ARBCT requirements in the post-operative period following primary elective total knee and hip replacement.

Material and methods

Study design

A single-centre retrospective cohort study based on data from a prospectively compiled database (electronic medical files) of patients who underwent primary TKR and THR at a tertiary university hospital was performed. The protocol was approved by the ethics committee of the “Hospital de la Santa Creu i Sant Pau” (code IIBSP-ANE-2011-86).

Study population

We included patients of either sex who underwent primary unilateral TKR or THR. Patients who underwent revision surgery, tumoral arthroplasties, partial hip arthroplasty (bipolar or unipolar), unicompartimental or patellofemoral knee prosthesis, or bilateral joint replacement were excluded.

The inclusion period ran from July 1st 2010 through June 30th 2011. The following data were gathered: date of birth, gender, weight, height, type of replacement (hip or knee), surgery date, American Society of Anaesthesiologists (ASA) score, discharge date, previous surgery, pre- and post-operative bHb-c, need for ARBCT, number of ARBCT units, and comorbidities.

Procedure in clinical practice and patient follow-up

The hospital protocol for TKR or THR was followed in all patients. In TKR, a pneumatic tourniquet around the upper thigh was inflated to a pressure of 350 mmHg, and a medial parapatellar surgical approach was performed. According to

the anaesthesiologist criteria, intravenous tranexamic acid was administered to some patients in order to reduce the amount of blood loss. In the THR group, the posterolateral approach was used in all cases. Accurate electrocoagulation was applied to all bleeding points, and vacuum drains were used in all knee and hip cases. Intravenous tranexamic acid was not applied in the THR group.

In both groups, intravenous prophylactic antibiotics were administered before surgery to prevent post-operative infection. Drains were removed between 24 to 36 h after surgery. All patients received low molecular weight heparin during 30 days after surgery to prevent thromboembolic events. The post-operative rehabilitation protocol with active and passive movement of knee or hip joint was started the day after surgery under the guidance of a physiotherapist.

Study definitions

According to the WHO, anaemia was defined as bHb-c below the lower limit of normality: less than 13 g/dL for males and 12 g/dL for females [7].

According to the blood transfusion protocol of our hospital, an ARBCT unit (300 mL) was administered when the bHb-c determined the day after surgery was <8 g/dL; when bHb-c was <8.5 g/dL in patients with heart disease or older than 70 years; and when bHb-c was between 8.5 and 9 g/dL in patients who had poor orthostatic tolerance.

The decision to administer ARBCT was made by the anaesthesiologist during surgery and by the ward physician during the post-operative period. The post-operative period was defined as the time (days) from surgery until discharge.

Statistical analysis

This cohort study was planned as an exploratory study; so, no formal sample size was calculated. The sample was composed of all patients who fulfilled the inclusion and exclusion criteria during the study period. Statistical analysis was carried out according to the complete sample analysis (full analysis set).

A descriptive analysis was performed in order to describe the baseline characteristics of the population. Continuous data were summarized as mean (standard deviation), and categorical data were summarized as percentages. The prevalence of preoperative anaemia and the post-operative ARBCT requirement rate were estimated, and their corresponding 95 % confidence intervals (95 % CI) were calculated. The association between pre-operative anaemia and post-operative ARBCT requirements was evaluated by the logistic regression and χ^2 test, and the odds ratio (OR) values and their 95 % CI were calculated. Multivariate logistic regression models were used for post-operative ARBCT (factors with $p < 0.2$ in the bivariate model or clinical relevance were used to assess interactions in the multivariate regression model). Data analysis was performed using the statistical software programs SPSS version 18.0 (SPSS Inc (IBM), Chicago, IL).

Results

Patient characteristics

A total of 276 consecutive patients (28 % male, 72 % female) with a mean (sd) age of 72 years (10) were included: 174 TKR

Table 1 Baseline characteristics

Characteristics		Whole population <i>n</i> =276	TKR group <i>n</i> =174	THR group <i>n</i> =102	<i>p</i>
Age	Mean (sd)	72.1 (10.1)	73.5 (7.9)	69.6 (12.8)	0.002
Men/women	<i>n</i> (%) / <i>n</i> (%)	78 (28 %) / 198 (72 %)	32 (18 %) / 142 (82 %)	46 (45 %) / 56 (55 %)	<0.001
Body mass index	mean (sd)	29.0 (4.5)	29.7 (4.7)	27.9 (3.9)	0.001
ASA SCORE 1	<i>n</i> (%)	4 (1 %)	1 (1 %)	3 (3 %)	0.144
ASA SCORE 2	<i>n</i> (%)	135 (49 %)	84 (48 %)	51 (50 %)	0.804
ASA SCORE 3	<i>n</i> (%)	135 (48 %)	88 (51 %)	47 (46 %)	0.533
ASA SCORE 4	<i>n</i> (%)	2 (1 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	1.000
Acenocumarol	<i>n</i> (%)	12 (4 %)	9 (5 %)	3 (3 %)	0.544
Acetylsalicylic acid	<i>n</i> (%)	20 (7 %)	13 (7 %)	7 (7 %)	1.000
Clopidogrel	<i>n</i> (%)	10 (4 %)	5 (3 %)	5 (5 %)	0.507
High blood pressure	<i>n</i> (%)	174 (63 %)	114 (66 %)	60 (59 %)	0.302
Respiratory insufficiency	<i>n</i> (%)	22 (8 %)	15 (9 %)	7 (7 %)	0.653
Diabetes mellitus	<i>n</i> (%)	42 (15 %)	27 (16 %)	15 (15 %)	1.000
Chronic kidney disease	<i>n</i> (%)	17 (6 %)	12 (7 %)	5 (5 %)	0.610
Thromboembolic disease	<i>n</i> (%)	20 (7 %)	10 (6 %)	10 (10 %)	0.234

and 102 THR. Table 1 shows patient's baseline characteristics by type of surgery.

Prevalence of pre-operative anaemia and ARBCT rate

Table 2 shows the prevalence of pre-operative anaemia and pre-operative bHb-c in the whole population, stratified by genders and type of surgery (TKR and THR). Independently of the gender, the prevalence of patients with bHb-c below 13 g/dL was 31 % (85/276, 95 % CI 25–36 %).

Within the post-operative period, 85 out of 276 patients (31 %) required ARBCT: 22 % (38/174) in TKR group and 46 % (47/102) in the THR group, $p<0.001$ (Table 2). The mean (sd) number of ARBCT units was 2.4 (1.3) in the TKR group and 3.0 (2.3) in the THR group ($p=0.103$).

Table 3 shows the proportion of patients who required ARBCT according to pre-operative bHb-c. Of the 33 pre-operative anaemic patients (23 TKR, 10 THR), 22 (67 %, 95 % CI 48–82 %) received ARBCT: 12/23 (52 %) in the TKR group and 10/10 (100 %) in the THR group ($p=0.002$). Independently of the gender, the ARBCT requirement rate in patients with pre-operative bHb-c below 13 g/dL was 51 % (43/85, 95 % CI 40–62 %).

The ARBCT requirement rate in accordance with baseline comorbidities is shown in Table 4.

Intravenous tranexamic acid was administered in 27 of the 174 TKR patients. The ARBCT rate of the patients who received tranexamic acid was 7.4 % (2/27) and for those who did not was 25.3 % (37/146). The difference of ARBCT rate between the patients who received acid tranexamic and those who did not was 17.9 % (95 % CI 5.8–30.0 %), $p=0.045$.

Information concerning bHb-c at the time of discharge was available for 267 of the 276 patients. The overall prevalence of patients who were discharged with anaemia was 92 % (246/267): 96 % males (73/76) and 91 % females (173/191). Eighty-seven percent of the patients in the TKR group (144/165) and 100 % (102/102) in the THR group were discharged with anaemia ($p<0.001$). The mean bHb-c for the whole population at the discharge date was 10.6 g/dL (95 % CI 10.4–10.7): 10.7 g/dL (95 % CI 10.4–11.0) for men and 10.5 g/dL (95 % CI 10.4–10.7) for women ($p=0.738$). The mean bHb-c at the discharge date was 10.7 g/dL in the TKR group (95 % CI 10.5–10.9) and 10.3 g/dL in THR group (95 % CI 10.1–10.5), $p=0.004$. A total of 7 % (20/267) of the patients were discharged with a bHb-c of 9 g/dL or lower.

The mean (sd) bHb-c at the discharge date for the patients from TKR group who received tranexamic acid was 11.3 g/dL (12.5) and for the patients who did not received it was 10.5 g/dL (11.9). The difference between

Table 2 Prevalence of preoperative anaemia and allogenic red blood cell transfusion (ARBCT) requirement rate

	Whole population <i>n</i> =276	Men <i>n</i> =78	Women <i>n</i> =198	TKR group <i>n</i> =174	THR group <i>n</i> =102
Preoperative anaemia	% (n) [95 % CI]	12 % (9) [5–21 %]	12 % (24) [8–18 %]	13 % (23) [9–19 %]	10 % (10) [5–17 %]
Preoperative bHb-c (g/dL)	mean (sd)	14.8 (1.6)	13.2 (1.3)	13.4 (1.4)	14.1 (1.7)
ARBCT	% (n) [95 % CI]	24 % (19) [15–35 %]	33 % (66) [27–40 %]	22 % (38) [16–29 %]	46 % (47) [36–56 %]
ARBCT in preoperative anaemic patients ^a	% (n) [95 % CI]	8 % (6) [3–16 %]	8 % (16) [5–13 %]	7 % (12) [4–12 %]	10 % (10) [5–17 %]
Patients discharged with anaemia ^b	% (n) [95 % CI]	96 % (73/76) [89–99 %]	91 % (173/191) [86–94 %]	87 % (144/165) [81–92 %]	100 % (102/102) [96–100 %]
bHb-c (g/dL) at discharge ^b	mean [95 % CI]	10.7 (10.4–11)	10.5 (10.4–10.7)	10.7 (10.5–10.9)	10.3 (10.1–10.5)

^a Blood Hb concentration below 13 g/dL in men and 12 g/dL in women

^b Nine patients were not included in this analysis, bHb-c was not available at discharge

Table 3 Percentage of patients who required ARBCT according with pre-operative bHb-c in the whole population

Preoperative bHb-c	Transfused <i>n</i> (%)	No-transfused <i>n</i> (%)
<11 g/dL (<i>n</i> =16)	13 (81 %)	3 (19 %)
<12 g/dL (<i>n</i> =32)	21 (66 %)	11 (34 %)
<13 g/dL (<i>n</i> =85)	43 (51 %)	42 (49 %)
<14 g/dL (<i>n</i> =179)	66 (37 %)	113 (63 %)

the patients who received it and those who did not was 0.8 g/dL ($p=0.006$).

Table 5 shows the results about the hospitalization days. The patients transfused stayed hospitalized 2.5 days (± 1.25) more ($p<0.001$).

Predictive factors for allogenic red blood cell transfusion

In the multivariate analysis, the only risk factor associated with receiving ARBCT was pre-operative anaemia (OR 5.61, 95 % CI 5.59–5.64) and having a previous thromboembolic condition (OR 3.63, 95 % CI 3.60–3.65). On the other hand, tranexamic acid was a protective factor for requiring ARBCT in the TKR group (OR 0.25, 95 % CI 0.24–0.25).

Discussion

Replacement surgery is still been performed in anaemic patients [16, 21–23], and the role of orthopaedic surgeons in avoiding this situation should be as protagonic as that of the anaesthesiologists. Several studies about the impact of pre-operative anaemia on ARBCT requirements in major surgery have suggested that patients with pre-operative anaemia have a greater probability of receiving peri-operative blood transfusions than non-anaemic patients [13, 24–28]. Up to now, data from our setting about the pre-operative patient's red blood cell mass status was not available. The findings of this

Table 5 Hospitalization days

Patients		Whole population <i>N</i> =276	TKR group <i>N</i> =174	THR group <i>N</i> =102
Overall	mean (sd)	8.0 (4.8)	8.0 (3.9)	7.9 (6.0)
Men	mean (sd)	7.8 (6.7)	6.9 (1.0)	8.4 (8.6)
Women	mean (sd)	8.0 (3.8)	8.3 (4.2)	7.5 (2.3)
Transfused	mean (sd)	9.7 (7.0)	10.0 (5.5)	9.5 (8.0)
No-transfused	mean (sd)	7.2 (3.1)*	7.5 (3.1)*	6.6 (3.0)*

* $p<0.001$ in comparison to transfused patients

study reinforce the fact that pre-operative anaemia is the main risk factor for allogenic red blood cell transfusion in the post-operative period after primary elective TKR and THR.

The overall prevalence of pre-operative anaemia in our study (12 %) was as expected according to the WHO data in the general population over 65 years old (11 % in male and 10 % in females) [7]. However, other authors have reported a greater prevalence of pre-operative anaemia in patients who underwent major orthopaedic procedures: 24 % in primary total hip or knee arthroplasties [10] and 20 % approximately for both primary and revision knee and hip arthroplasties [14]. Likewise, the published incidence of ARBCT varies between institutions and studies. Our ARBCT rate (67 %) in anaemic patients was higher in comparison to the mentioned studies: 42 % [14] and 45 % [10]. An explanation to our findings (a lower pre-operative anaemia and greater ARBCT rate) could be based on the fact that our transfusion protocol is less restrictive. In our institution, the transfusion protocol establishes that for patients without heart disease and without symptoms of anaemia, an ARBCT is indicated only on the basis of a bHb-C lesser than 8 g/dL. In the present time, more conservative and restrictive approaches that work on optimizing the physiological tolerance of anaemia have been described [16].

It has been shown that pre-operative bHb-c can predict the need for ARBCT [29]. In fact, in our study, the pre-operative anaemia was the major risk factor for receiving an ARBCT. A bHb-c ≥ 13 g/dL has been proposed as the ideal bHb-c level to avoid ARBCT [30]. In contrast, a bHb-c <13 g/dL has been

Table 4 ARBCT requirement rate according to the baseline comorbidities

Comorbidities		Whole population <i>n</i> =276	TKR group <i>n</i> =174	THR group <i>n</i> =102	<i>p</i>
Acenocumarol	% (<i>n</i>)	2 % (5)	2 % (3)	2 % (2)	0.885
Acetylsalicylic acid	% (<i>n</i>)	1 % (4)	1 % (1)	3 % (3)	0.111
Clopidogrel	% (<i>n</i>)	1 % (4)	1 % (1)	3 % (3)	0.111
High blood pressure	% (<i>n</i>)	20 % (55)	14 % (25)	30 % (30)	0.003
Respiratory insufficiency	% (<i>n</i>)	2 % (6)	2 % (4)	2 % (2)	0.856
Diabetes mellitus	% (<i>n</i>)	4 % (12)	4 % (7)	5 % (5)	0.726
Chronic kidney disease	% (<i>n</i>)	3 % (7)	2 % (4)	3 % (3)	0.740
Thromboembolic disease	% (<i>n</i>)	4 % (12)	2 % (4)	8 % (8)	0.029

associated with a four-time greater risk of requiring an ARBCT than bHb-c between 13 and 15 g/dL [22, 24]. In our study, the post-operative ARBCT rate in patients with bHb-c <13 g/dL was 51 %. Likewise, it has been reported that a bHb-c <11 g/dL is related with a 14 times higher risk of having a post-operative ARBCT [14]. In this line, we observed in our study that 81 % of the patients who underwent surgery with a bHb-c <11 g/dL were transfused.

ARBCT has been related to adverse clinical outcomes [10, 31]. Patients who receive peri-operative ARBCT have been reported to have a prolonged hospital stay, a delayed post-operative functional recovery and higher infection rates [9, 29, 32], although some authors considered it controversial [12]. For the purposes of this study, we did not evaluate the clinical outcome of our patients after the discharge date, but we did demonstrate that patients who were transfused stayed hospitalized significantly more, which is important in the current economic scenario where surgeons are under pressure to shorten the hospital stay. In our study, patients who received ARBCT were hospitalized about 3 days more than patients who did not receive post-operative ARBCT. Therefore, by avoiding ARBCT, the hospital stay could be reduced [24, 33].

Most anaemias are associated with inflammatory diseases or pure iron deficiency. The underlying cause of pre-operative anaemia should be systematically determined and treated, because anaemia should also be considered as a pathological syndrome rather than only a laboratory number [16]. Pre-operative assessment is usually carried out by the anaesthesiology department, and as result, orthopaedic surgeons often overlook pre-operative anaemia and then ignore the post-operative treatment and its possible resulting implications. A multidisciplinary unit including anaesthesiologists, haematologist and orthopaedic surgeons should be adequate to correctly manage and optimize the pre-operative patient condition. Orthopaedic surgeons should be aware and alert to recognize the need to treat pre-operative anaemia in TKR and THR. Despite our high ARBCT rate, 92 % of the patients of our study were discharged with anaemia, possibly because they were not correctly prepared for surgery and because we as orthopaedic surgeons were not aware of the magnitude and importance of the problem.

It is worth mentioning that some TKR patients were treated with tranexamic acid (an anti-fibrinolytic agent that inhibits fibrinolysis by blocking the lysine binding sites on plasminogen). As it has been showed in previous studies about haemostasis in primary and revision arthroplasty, the administration of tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion requirements [16, 21, 34] and is associated with lower mean direct hospital total costs [35]. The differences between the

patients who received tranexamic acid and those who did not were statistically and clinically significant in regards to the ARBCT rate and the bHb-c at the discharge date. We believe that the clinical and economical impact of this difference should make institutions of our setting to consider the systematic administration of tranexamic acid in patients undergoing arthroplasties.

The main limitations of this study are, its retrospective nature, the fact that some other factors that may influence the ARBCT requirements were not assessed, like the mean length of the operation and the intra-operative blood loss; the fact that tranexamic acid was only administered to some patients, because although it has been shown that it has a clear influence on blood loss and haemoglobin drop, at the time of making this study, the tranexamic acid protocol was not completely established at our institution; so, its administration was only based on the anaesthesiologist criteria "case by case." This study is also limited by the fact that we did not look for further post-operative complications regarding ARBCT, and the fact that we did not assess the clinical outcome after the discharge date.

Our study has the strength of being a reflection of the real clinical practice and the usually uninvolved stance of the orthopaedic surgeons on the patient blood management in arthroplasties. Despite the limitations, our results strengthen the evidence that pre-operative anaemia is a risk factor for receiving ARBCT and should be detected and treated before total knee and, particularly, THR.

We conclude that the pre-operative anaemia has a clear and determinant impact on post-operative requirements for allogenic red blood cell transfusion in total knee and hip replacement. Treatment of pre-operative anaemia in joint replacements might reduce the allogenic red blood cell transfusion rate. Orthopaedic surgeons should be aware of the pre-operative haematological status of those patients who will undergo for an arthroplasty of the lower limb. Further research based on clinical trials is needed to determine the optimal approach for reducing the risk of requiring ARBCT in patients undergoing primary TKR and THR.

Acknowledgments The authors express their gratitude to Carolyn Nephew for the translation of the manuscript and to Ignasi Gigh for the statistical analysis. Dr. Xavier Aguilera is a PhD candidate in the Department of Surgery, Universidad Autònoma de Barcelona, Spain.

Conflict of interest None.

Ethical standard The patients gave the informed consent prior being included into the study, and it was authorized by the local ethical committee and performed in accordance with the Ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki as revised in 2000.

Funding No benefits or funds were received in support of this study.

References

- Evans S, O'Loughlin E, Bruce J (2011) Retrospective audit of blood transfusion and comparison with haemoglobin concentration in patients undergoing elective primary and revision lower limb arthroplasty. *Anaesth Intensive Care* 39:480–485
- Kalairajah Y, Simpson D, Cossey AJ, Verrall GM, Spriggins AJ (2005) Blood loss after total knee replacement: effects of computer-assisted surgery. *J Bone Joint Surg (Br)* 87:1480–1482
- Petäjä J, Myllynen P, Myllylä G, Vahtera E (1987) Fibrinolysis after application of a pneumatic tourniquet. *Acta Chir Scand* 153:647–651
- Fan Y, Jin J, Sun Z, Li W, Lin J, Weng X, Qiu G (2014) The limited use of a tourniquet during total knee arthroplasty: A randomized controlled trial. *Knee*. doi:10.1016/j.knee.2014.08.002
- Von Roth P, Perka C, Dirschedl K, Mayr HO, Ensthaler L, Preininger B, Hube R (2012) Use of redon drains in primary total hip arthroplasty has no clinically relevant benefits. *Orthopedics* 35:1592–1595
- Beutler E, Waalen J (2006) The definition of a: What is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 107:1747–1750
- McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B (2009) Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr* 12:444–454
- Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R, Lasocki S, Richards T, Slappendel R, Spahn DR (2012) Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth* 109:55–68
- Murphy P, Heal JM, Blumberg N (1991) Infection or suspected infection after hip replacement surgery with autologous or homologous blood transfusions. *Transfusion* 31:212–217
- Spahn DR (2010) Anaemia and patient blood management in hip and knee surgery. *Anesthesiology* 113:482–489
- Pedersen AB, Mehnert F, Overgaard S, Johnsen SP (2009) Allogeneic blood transfusion and prognosis following total hip replacement: a population-based follow up study. *BMC Musculoskelet Disord* 29:16–26
- Vamvakas EC, Blajchman MA (2009) Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 113:3406–3417
- Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, Cremers S, Abraham IL (2003) OSTHEO Investigation. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 43:459–469
- Saleh E, McClelland DB, Hay A, Semple D, Walsh TS (2007) Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth* 99:801–808
- Kotze A, Carter LA, Scally AJ (2012) Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. *Br J Anaesth* 108:943–952
- Aguilera X, Martinez-Zapata MJ, Bosch A, Urrútia G, González JC, Jordan M, Gich I, Maymó RM, Martínez N, Monllau JC, Celaya F, Fernández JA (2013) Efficacy and safety of fibrin glue and tranexamic acid to prevent postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized controlled clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 95:2001–2007
- Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, Noveck H, Strom BL (1996) Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 348:1055–1060
- Vincent JL, Sakr Y, De Backer D, Van der Linden P (2007) Efficacy of allogeneic red blood cell transfusions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 21(2):209–219
- Shander A, Fink A, Javidrooz M, Erhard J, Farmer SL, Corwin H, Goodnough LT, Hofmann A, Isbister J, Ozawa S, Spahn DR (2011) Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: the international consensus conference on transfusion outcomes. *Transfus Med Rev* 25:232–246
- Cherian JJ, Kapadia BH, Banerjee S, Jauregui JJ, Issa K, Harwin SF, Mont MA (2014) Surgical Intra-operative Blood Management Strategies for Total Hip Arthroplasty. *Surg Technol Int* 24:319–325
- Aguilera X, Videla S, Almenara M, Fernandez JA, Gich I, Celaya F (2012) Effectiveness of tranexamic acid in revision total knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg* 78:68–74
- Salido JA, Marín LA, Gómez LA, Zorrilla P, Martínez C (2002) Postoperative haemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: analysis of predictive factors. *J Bone Joint Surg Am* 84:216–220
- Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R (2004) Prevalence and outcomes of anemia in surgery: A systematic review of the literature. *Am J Med* 116:58–69
- Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB (1999) An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 81:2–10
- Cushner FD, Friedman RJ (1991) Blood loss in total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 269:98–101
- Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A (2007) Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion* 47:468–480
- Myers E, O'Grady P, Dolan AM (2004) The influence of preclinical anaemia on outcome following total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg* 124:699–701
- Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD (2007) Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 116:2544–2552
- Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, Yu S, Jeffries JJ, Silverton CD (2014) Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 29:189–192. doi:10.1016/j.arth.2014.03.048, Epub 2014 May 24
- Minoda Y, Sakawa A, Fukuoka S, Tada K, Takaoka K (2004) Blood management for patients with hemoglobin level lower than 130 g/l in total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 124:317–319
- Vamvakas EC, Moore SB (1994) Blood transfusion and postoperative septic complications. *Transfusion* 34:714–727
- Mezrow CK, Bergstein I, Tartter PI (1992) Postoperative infections following autologous and homologous blood transfusions. *Transfusion* 32:27–30
- De Andrade JR, Jove M, Landon G, Frei D, Guilfoyle M, Young DC (1996) Baseline hemoglobin as a predictor of risk of transfusion and response to epoetin alfa in orthopedic surgery patients. *Am J Orthop* 25:533–542
- Ralley FE, Berta D, Binns V, Howard J, Naudie DD (2010) Clin Orthop Relat Res 468(7):1905–1911. doi:10.1007/s11999-009-1217-8
- Gillette BP, Maradit Kremers H, Duncan CM, Smith HM, Trousdale RT, Pagnano MW, Sierra RJ (2013) Economic impact of tranexamic acid in healthy patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 28:137–139. doi:10.1016/j.arth.2013.04.054

ESTUDIO 5: "Low versus high pressure suction drainage after total knee arthroplasty: a double blind randomized controlled trial". J Adv Nurs. 2012; 68:758-66.

Ensayo clínico: "Baja frente a alta presión de los drenajes de aspiración después de la artroplastia total de rodilla: ensayo clínico, a doble ciego, controlado con asignación aleatoria"

Calvo R, Martínez-Zapata MJ, Urrútia G, Gich I, Jordán M, Del Arco A, **Aguilera X**, Sarasquete J, Majó J, Bonfill X.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de los drenajes de aspiración a baja presión continua en comparación con los drenajes cerrados de aspiración a alta presión tras la cirugía de ATR.

Antecedentes: Los sistemas de drenaje de heridas cerradas se utilizan en intervenciones quirúrgicas para reducir la incidencia de hematomas, promover la cicatrización de la herida y reducir las infecciones. Sin embargo, las evidencias sugieren que el uso de un sistema de drenaje en la herida cerrada puede aumentar las necesidades de transfusión.

Las fuentes de datos: Se realizó un ensayo clínico controlado, con asignación aleatoria, a doble ciego y paralelo. Se incluyeron a pacientes adultos que se intervinieran de ATR entre mayo de 2006 y marzo de 2007. Fueron asignados a recibir los drenajes de

absorción a baja presión de 50 mmHg (drenaje experimental) o a alta presión de absorción de 700 mmHg (drenaje habitual).

Pacientes y métodos: La variable principal fue la pérdida total de sangre después de la cirugía. Las variables secundarias fueron la incidencia de transfusión, las complicaciones y la mortalidad.

Análisis estadístico: El análisis se basó en la población de intención a tratar. Los factores predictivos que podían estar relacionados con la pérdida de sangre se analizaron mediante una regresión lineal.

Resultados: Se incluyeron un total de 169 pacientes. La edad media fue de 73 ($\pm$ 6) años, 128 mujeres y 41 hombres. Un total de 84 pacientes fueron asignados aleatoriamente para el grupo de drenaje experimental y 85 para el drenaje habitual. El análisis mostró un total de pérdidas sanguíneas postoperatorias de 541,8 mL en el grupo experimental y 524,4 mL en el grupo control ($P=0,734$). El único factor que mostró una asociación con las pérdidas sanguíneas fue la duración de la cirugía. No se observó (regresión lineal) entre los grupos experimentales.

Conclusión: La absorción a baja presión continua de 50 mmHg no es más eficaz que el sistema de presión de aspiración más alta para disminuir las pérdidas sanguíneas en la artroplastia total de rodilla. Los resultados no apoyan un cambio en la práctica actual de enfermería en relación con el uso de este sistema de drenaje.

ORIGINAL RESEARCH

Low- vs. high-pressure suction drainage after total knee arthroplasty: a double-blind randomized controlled trial

Rafael Calvo, M^a José Martínez-Zapata, Gerard Urrútia, Ignasi Gich, Marcos Jordán, Alejandro Del Arco, Francisco Javier Aguilera, Fernando Celaya, Juan Sarasquete, Joan Majó & Xavier Bonfill

Accepted for publication 26 April 2011

Correspondence to M.J. Martínez-Zapata:
e-mail: mmartinezz@santpau.cat

Rafael Calvo BN RN
Nurse
Department of Orthopaedic Surgery and
Traumatology, IIB Sant Pau, Barcelona,
Spain

M^a José Martínez-Zapata MD PhD
Clinical Researcher
Iberoamerican Cochrane Centre, IIB Sant
Pau, U.A.B., CIBERESP, Spain

Gerard Urrútia MD MPH
Doctor
Iberoamerican Cochrane Centre, Department
of Epidemiology and Public Health, IIB Sant
Pau, U.A.B., CIBERESP, Spain

Ignasi Gich MD PhD
Doctor
Iberoamerican Cochrane Centre, Department
of Epidemiology and Public Health, IIB Sant
Pau, U.A.B., CIBERESP, Spain

Marcos Jordán MD
Doctor
Department of Orthopaedic Surgery and
Traumatology, IIB Sant Pau, U.A.B.,
Barcelona, Spain

Alejandro Del Arco MD
Doctor
Department of Orthopaedic Surgery and
Traumatology, IIB Sant Pau, U.A.B.,
Barcelona, Spain

CALVO R., MARTÍNEZ-ZAPATA M.J., URRÚTIA G., GICH I., JORDÁN M., DEL ARCO A., AGUILERA F.J., CELAYA F., SARASQUETE J., MAJÓ J. & BONFILL X. (2012) Low- vs. high-pressure suction drainage after total knee arthroplasty: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of Advanced Nursing* 68(4), 758–766. doi: 10.1111/j.1365-2648.2011.05760.x

Abstract

Aim. The aim of this study was to assess the efficacy of continuous low-pressure suction drainage compared with closed high-pressure suction following total knee arthroplasty.

Background. Closed wound drainage systems are used in surgical interventions to reduce the incidence of haematomas, promote wound healing and reduce infections. However, evidence shows that using a closed wound drainage system can increase transfusion requirements.

Data sources. A randomized, double-blind and parallel controlled trial was performed. Adult knee replacement patients recruited between May 2006 and March 2007 were assigned to receive low-pressure suction of 50 mmHg (experimental drainage) or high-pressure suction of 700 mmHg (comparator drainage).

Methods. The primary outcome was total blood loss after surgery. Secondary outcomes were incidence of transfusion, complications and mortality. Statistical analysis was based on an intention-to-treat approach. Linear regression was performed to account for factors that could influence blood loss.

Results. A total of 169 patients were included. Mean age was 73 (± 6) years, 128 women and 41 men. A total of 84 patients were randomized to the experimental drainage and 85 to the comparator drainage. Analysis showed a total postoperative blood loss of 541.8 mL in the experimental group and 524.4 mL in the comparator group ($P = 0.734$). The only factor that showed an association with blood loss was the length of surgery. Linear regression did not show differences between the groups.

Conclusion. Continuous low-pressure suction of 50 mmHg is not more effective than the higher aspiration pressure system to diminish the blood loss in total knee arthroplasty. The results do not support any change in current nursing practice relating to the use of this drain system.

Keywords: blood, drainage, knee arthroplasty, orthopaedic nursing

continued on page 2

Francisco Javier Aguilera MD
Doctor
Department of Orthopaedic Surgery and
Traumatology, IIBB Sant Pau, U.A.B.,
Barcelona, Spain

Fernando Celaya MD PhD
Doctor
Department of Orthopaedic Surgery and
Traumatology, IIBB Sant Pau, U.A.B.,
Barcelona, Spain

Juan Sarasquete MD
Clinical Coordinator
Department of Orthopaedic Surgery and
Traumatology, IIBB Sant Pau, U.A.B.,
Barcelona, Spain

Joan Majó MD PhD
Director
Department of Orthopaedic Surgery and
Traumatology, IIBB Sant Pau, U.A.B.,
Barcelona, Spain

Xavier Bonfill MD MPH PhD
Director
Iberoamerican Cochrane Centre, Department
of Epidemiology and Public Health, IIBB Sant
Pau, U.A.B., CIBERESP, Spain

Introduction

Total knee arthroplasty is a frequent surgical procedure performed in elderly patients with osteoarthritis (Matlock *et al.* 2008). This intervention usually involves an important postoperative blood loss from the surgical wound that can exceed 1500 mL (Lotke *et al.* 1991, Tejwani & Immerman 2008) and can produce haematoma and anaemia. Such complications delay patient rehabilitation and can potentially increase the risk of infection among anaemic patients, who are more likely to receive allogenic transfusions.

Closed wound drainage systems are commonly used to avoid these and other adverse side effects (Cobb 1990, Varley & Milner 1995). A systematic review that evaluated the effectiveness of closed wound drainage systems in orthopaedic surgeries did not find evidence that they are helpful preventing wound infection, haematoma, dehiscence or re-operations. It did, however, find them effective reducing the incidence of dressing reinforcement and bruising during the patient's hospital stay (Parker *et al.* 2007). This can be the reason why healthcare professionals continue using

them after elective orthopaedic surgery (Chandratreya *et al.* 1998, Canty *et al.* 2003).

Background

In the public tertiary university hospital where this study took place, the Drenofast® (IBEROHOSPITEX S.A., Madrid, Spain) closed wound drainage system is normally used after total knee arthroplasty. This drain has a suction power of 700 mmHg with a 600-mL capacity bottle. It was hypothesized that the intensity of suction could be directly responsible for the increase in blood loss in the immediate postoperative period. This, in turn, would increase the number of episodes of haemodynamic instability and blood transfusion requirements. We considered it would be of interest to determine whether patients could benefit from a reduction in the magnitude of the device's suction power.

In 2003 an open, non-randomized, controlled pilot study was carried out in our centre with 112 patients to assess the efficacy of a low-suction drainage system after total knee arthroplasty. The comparator group received standard suction power of 700 mmHg (Drenofast®), while the experimental group received a continuous, low-pressure suction of 50 mmHg. Blood loss during the postsurgical period was lower in the experimental group than in the comparator group (875 mL vs. 1120 mL), and blood transfusion needs (31% lower).

These results prompted us to perform a randomized, double-blind, controlled trial to better evaluate this drainage system, which could be of interest for health professionals who frequently use drainage systems following total knee arthroplasty (TKA).

The study

Aims

The aim of this study was to test if use of surgical drainage system with a constant suction of 50 mmHg is more effective in diminishing blood loss than a drainage system with a constant suction power of 700 mmHg, in patients receiving knee replacements.

Design

This randomized, parallel, single-centre, double-blinded clinical trial compared a continuous low-pressure suction of 50 mmHg (CL-PS) (experimental group) with a closed high-pressure suction pressure of 700 mmHg (Drenofast®, [CH-PS]) (comparator group).

Patients

All adult patients undergoing total knee arthroplasty were eligible for this study if they consented to participate. There were no specific exclusion criteria. All participants were informed about the nature of the research and signed consent forms before surgery. Follow-up continued until hospital discharge. Patients were withdrawn from the study if they developed a severe complications or adverse events that prevented continuation of the protocol, and in cases of violation of the protocol, withdrawal of consent to participate, loss to follow-up or death.

Patients were recruited between May 2006 and March 2007 and selected consecutively from the list of scheduled surgery dates for the Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology of a Spanish public tertiary university hospital.

Routine of perioperative procedures

All included patients followed identical perioperative procedures.

Preoperative procedures

Acetylsalicylic acid therapy in doses higher than 100 mg or dicoumarin anticoagulant therapy were stopped 1 week prior to the surgery.

Surgery procedures

Senior orthopaedic surgeons specialized in knee surgery performed all surgical procedures. A standard midline incision and anteriomedial approach was used in all cases. Accurate electro coagulation was applied to all bleeding soft tissue during surgery. Tourniquets were used intra-operatively with a pressure of 350 mmHg on the limb to avoid blood loss during surgery.

One (deep) or two (deep and superficial) drains were placed in the knee after the surgery and before wound closure, by surgeon's choice.

Surgery was performed under epidural anaesthesia with analgesic catheter in most cases, although general anaesthesia was also used, especially in patients for whom epidural anaesthesia was not allowed. Intravenous prophylactic antibiotic was routinely administered during induction of anaesthesia and was continued for 24 hours postsurgery.

Postoperative procedures

A compression dressing was applied after surgery. All patients received low molecular weight heparin for 30 days, starting on the day after surgery, to prevent thromboembolic

complications. Postoperative rehabilitation protocol with active and passive movement of the knee joint was started on the first postoperative day. Upon discharge, patients were scheduled for an outpatient appointment to have the suture removed 15 days after surgery and for home physiotherapy 3 days/week, during the first 2 months.

The concomitant use of routine pharmacological treatments, such as analgesics or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), was allowed. The transfusional trigger was postoperative haemoglobin less than 80 g/L in patients 70 or younger and inferior to 100 g/L in patients older than 70 or with cardiac problems or hypotension.

Intervention

In the experimental group, the drainage catheter was connected to a modified DRENOFAST® system. This system consisted of a sterile plastic bottle with a holding capacity of 600 mL of fluid and a suction power of 700 mmHg. It was vacuum closed with two connections. The DRENOFAST® modification consisted of establishing an open connection between the bottle, without the suction power of 700 mmHg and a wall vacuum source (normally used to aspirate bodily fluids) placed next to the patient's bed. The 50 mmHg suction power pressure of the bottle was maintained by the wall vacuum source and verified by flow meter. The standard DRENOFAST® system was used in the comparator group and the suction power was 700 mmHg.

To mask the type of intervention from the patient and the investigators, both drainage systems had two drain catheters. One catheter allowed the blood to flow from the wound to the bottle. The second catheter connected the bottle to the vacuum source. In the experimental arm, the second catheter was open, while in the comparator group it was closed. So that the system used could not be distinguished, the connection of the second catheter to the bottle was covered with opaque adhesive tape (see Figure 1).

Each drainage bottle was identified by a numeric code. Only staff at the coordinating centre was aware of the type of intervention.

The drains were placed by the surgical team at the end of the operation. On transfer to the recovery unit, the second catheters were connected to the wall vacuum source. Drains were removed at 48 hours or after bleeding had ceased.

Randomization

The allocation assignment to the interventions was randomized, centralized and computer stratified in balanced blocks of 10 patients. It was performed by SPSS (v14) software



Figure 1 Masked drain bottle.

(IBM, Madrid, Spain). Group assignment was communicated to investigators by phone through a central coordinating centre.

Blinding of intervention

The investigators and a clinical research assistant that collected the patients' medical data were blinded to group assignments. The quality of data was checked by an investigator who was also blinded to group assignments.

Outcomes

The principal end-point was total postsurgical blood loss (mL) from the end of surgery until drainage catheter removal. Blood loss was not quantified during surgery.

Secondary outcomes included length of hospital stay, duration of drainage system placement, need for a blood transfusion according to the surgeon's criterion, number of blood units required for transfusion, postsurgical pain (using a 100 mm visual analogue scale) and incidence of complications such as haematomas, infections, suture dehiscence, re-intervention because of complications in the surgical wound, venous thrombosis, hypotension, adverse reactions and mortality.

Statistical methods

Calculation of sample size

Information provided by the previous pilot study showed that the average total postoperative blood loss was 1120 (SD 434) mL in the comparator group and 875 (SD 436) mL in the experimental group. Therefore, to calculate the sample size for this study, we chose total blood loss as the main end-point and assumed a 250-mL reduction in blood loss in the experimental group in comparison with the comparator group. Considering a 20% loss-to-follow-up, an α of 0.05, and a power of 90%, the number of patients required per group was 88, for total of 176 patients.

Patients' baseline characteristics were compared with each other to ensure that they were similar. No statistically significant differences were found between both groups.

The primary end-point was measured by quantifying total postsurgical blood loss from the moment after surgery until drain catheter removal, usually in the ward. The total blood loss was the sum of the blood losses recorded in the recovery unit and in the ward.

Data analysis

Efficacy was analysed using the intention-to-treat (ITT) principle in all randomized patients. To perform the ITT analyses, the mean value of total blood loss in the study was imputed to the missing data in five cases (all in the experimental group). In addition, a 'per protocol' analysis was performed including only patients that had blood loss was accurately recorded. A *t*-test, a Mann-Whitney test, or a chi-square test was performed depending on whether the outcome was quantitative, ordinal or categorical respectively.

We also performed a bivariate analysis of basal characteristics and factors that may influence blood loss, such as the use of per surgical tranexamic acid or oral anticoagulants, duration of surgery, number of drains used (one or two) and pathological antecedents such as chronic liver disease, vascular disease, diabetes or previous surgery. Factors that were statistically significant in the bivariate analysis were included in a linear regression model where blood loss in both groups was compared.

The statistical package used to analyse the data was the SPSS (v14) software.

Ethical considerations

The clinical trial was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the participating university hospital. Written informed consent was obtained from all patients.

The trial was performed in compliance with the Helsinki Declaration.

Results

While we had planned to recruit 176 participants, we stopped at 169 because the percentage of patients' lost-to-follow-up was below the initial estimate (5% as opposed to 20%).

Of the 169 participants, 84 were randomized to the comparator drainage system and 85 to the experimental drainage system. Ten patients dropped out of the study, two in the experimental group and eight in the comparator drainage group (Figure 2).

As seen in Table 1 the mean age was 73 (SD 6.3) years, with a predominance of women (75.6%). There were no statistically significant differences in gender or age between the two groups.

The basal characteristics of the patients were similar between the groups (Table 1), except that in the experimental group, there was a higher percentage of patients with history of previous surgeries ($P = 0.007$). The mean presurgery haemoglobin was 134 g/L in both groups (Table 1). The total length of patient follow-up was 6.3 (SD 0.6) days.

Routine of perioperative procedures

Among all randomized patients, 98.2% received primary cemented knee prosthesis, while the rest (1.2%) underwent revision of prosthesis. Regarding the type of anaesthesia, 93.9% were administered spinal anaesthesia and 6.1% general anaesthesia. The mean duration of surgery was 131.80 (SD 33.3) minutes, with no statistically significant differences between the two comparator groups ($P = 0.995$).

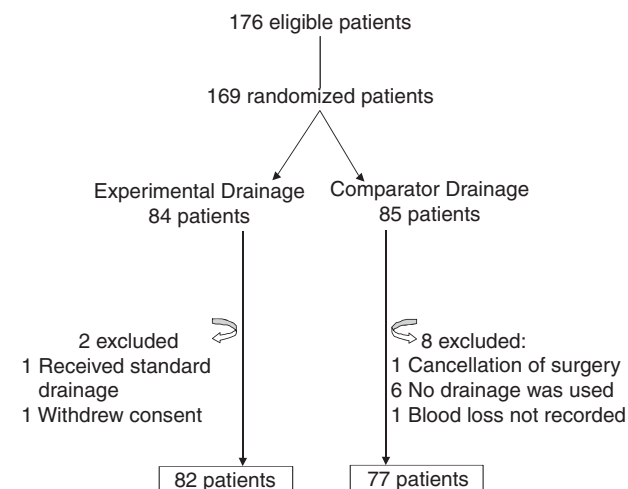


Figure 2 Flow of the patients in the clinical trial.

The average ischaemic tourniquet time was 80.07 (SD 27.3) minutes in the experimental group and 75.52 (SD 29.8) minutes in the comparator group ($P = 0.301$). The mean duration of placement of the drainage system was of 2.2 (SD 0.4) days.

Primary outcome

Intention-to-treat analysis showed similar results between the two treatment groups in the principal end-point (Table 2). Total blood loss was of 541.8 (SD 303.4) mL in the experimental group and 524.4 (SD 357.2) mL in the comparator group ($P = 0.734$). Blood loss was similar in the two groups, both in the recovery unit and in the ward (Table 2).

In the bivariate analysis, duration of surgery (Pearson's correlation 0.217; $P = 0.005$) and antecedents of chronic liver disease ($P = 0.044$) were associated with an increase in bleeding. No statistically significant association with blood

Table 1 Baseline characteristics of the patients

	Experimental drainage, N = 84	Comparator drainage, N = 85	P value
Age (years)	73.3 (6.3)	73.3 (6.3)	0.995
Male/Female	19/65 n (%)	22/63 n (%)	0.720
History of previous surgery	80 (95.2)	68 (81.2)	0.007
Arterial hypertension	57 (67.9)	57 (67.9)	1.000
Diabetes mellitus	21 (25.0)	20 (23.8)	1.000
Superficial venous thrombosis	19	19	1.000
Heart failure	12	13	1.000
Peptic ulcer disease	10	5	0.279
Ischaemic heart disease	6	5	1.000
Chronic breathing failure	5	10	0.279
Deep venous thrombosis	2	2	1.000
Cerebrovascular pathology	2	2	1.000
Chronic liver disease	1	4	0.367
Pulmonary embolism	0	0	–
Chronic renal failure	0	2	0.497
Tranexamic acid use	10	15	0.387
Use of oral anticoagulants	6	3	0.496
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Presurgical haemoglobin (g/L)	134.3 (11.9)	134.1 (13.1)	0.926

Table 2 Postsurgery blood loss by drainage systems

Blood loss (mL)	Experimental drainage, N = 84, Median (SD)	Comparator drainage, N = 85, Median (SD)	Mean difference (95%CI)	P value
Total	541.8 (303.4)	524.4 (357.2)	-17.4 (-118.0, 83.3)	0.734
Recovery unit	326.5 (240.70)	319.6 (241.51)	-6.9 (-80.19, 66.27)	0.851
Ward	215.2 (157.82)	204.8 (187.97)	-10.41 (-63.15, 42.32)	0.697

loss was seen in the other factors studied. In the multiple regression analysis, the only factor that influenced total blood loss was the duration of surgery.

The protocol analysis of the main outcome, which included 159 patients, showed similar results to the ITT analysis. Total blood loss was of 544.0 (SD 304.61) mL in the experimental group and 576.7 (SD 333.92) mL in the comparator group, with a mean difference of 32.66 mL (95%CI 67.67–133.0; $P = 0.521$).

Secondary outcomes

In both groups, length of hospital stay ranged from 6 to 7 days. The median length of time that the drainage catheter was in place was 2 days. The median number of blood units transfused was two. Need for blood transfusion was significantly associated with postoperative blood loss in the recovery room ($P = 0.001$) and in the ward ($P = 0.02$), duration of surgery ($P = 0.001$) and pre- and postoperative haemoglobin levels ($P = 0.001$). It was not associated with age ($P = 0.218$), gender ($P = 0.167$) or with use of tranexamic acid ($P = 0.774$).

The score of presurgical pain was of 8.4 (SD 10.3) mm in the experimental group and of 8.1 (SD 10.4) mm in the comparator drainage group ($P = 0.857$). Postsurgical pain rise to 25.3 (SD 17.7) mm on the third day in the experimental group and to 25.3 (SD 17.8) mm on the second day in the comparator group, without statistically significant differences between the groups (Table 3).

Regarding wound complications, 23 (27.3%) patients in the experimental group and 24 (27.0%) patients in the comparator group presented a haematoma ($P = 0.732$). Only one patient in the experimental group presented a wound infection. There were no cases of suture dehiscence or surgical re-intervention in either group (Table 3).

Four patients developed superficial venous thrombosis during their hospitalization, one in the experimental group and three in the comparator group.

From the total group of participants, 21.4% in the experimental group and 17.6% in the comparator group needed at least one blood transfusion. Differences

between both groups were not statistically significant ($P = 0.430$).

Adverse events

Two patients in the experimental group developed adverse events that were not related to the study treatment. One developed pruritus associated with the use of paracetamol; symptoms disappeared 24 hours after this medication was discontinued. The second patient presented urticaria on his/her buttocks and back, which disappeared a few hours after the administration of a topical blend of betamethasone and gentamicin.

Discussion

The present trial does not confirm findings from our pilot study, likely because it had a more adequate design. This study was randomized, double blind and with a larger sample size, assuring greater objectivity and external validity. Blood loss between the comparator groups in both studies showed a decrease in the absolute values of bleeding to almost half in favour of the most recent trial. In the pilot study, the mean amount of blood loss in the comparator group was 1120 (434) mL, whereas in this study, it was 524.4 (357.2) mL.

In the bivariate analysis showed that the duration of surgery, and antecedents of chronic liver disease were associated with an increase in bleeding. Other factors such as the use of tranexamic acid or oral anticoagulants, history of vascular disease, diabetes or previous surgery did not influence bleeding. When multiple lineal regression analysis was performed, results of the primary end-point were not modified. The protocol analysis, which included 159 patients, showed similar results to the ITT analysis.

Potential confounders, like the use of one or two drains, use of tranexamic acid and the inclusion of patients with revision arthroplasty of the knee were balanced between the intervention groups and did not influence the results of the study.

One explanation for these results may be the global improvement in care for patients undergoing an elective knee

Table 3 Secondary outcomes

	Assigned treatment		P value
	Experimental drainage, N = 84, n (%)	Comparator drainage, N = 85, n (%)	
Surgical wound haematoma	23 (27.3)	23 (27.0)	0.732
Transfusion required after surgical intervention	18 (21.4)	15 (17.6)	0.566
Postsurgery hypotension	5	9	0.274
Wound infection	1	0	1.000
Superficial venous thrombosis	1	3	0.364
Deep venous thrombosis	0	0	–
Suture dehiscence	0	0	–
Surgical re-intervention	0	0	–
Mortality	0	0	–
	N	n	
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Length of hospital stay (days)	6.8 (1.9)	6.9 (4.8)	0.801
Time of drain system usage (days)	2.2 (0.5)	2.2 (0.5)	0.994
Red blood cell units administered to transfused patients	1.83 (0.4)	2.38 (1.3)	0.150
Pain (VAS; mm)			
Baseline or presurgery	8.4 (10.3)	8.1 (10.4)	0.857
Day 1 postsurgery	19.6 (16.9)	21.7 (15.9)	0.415
Day 2 postsurgery	21.7 (16.6)	25.3 (17.8)	0.182
Day 3 postsurgery	25.3 (17.7)	22.6 (14.7)	0.285
Day 4 postsurgery	21.4 (14.3)	24.2 (16.1)	0.197
Day 5 postsurgery	19.6 (12.2)	20.5 (13.9)	0.654

replacement. Reductions in surgery time, for example, lead to reductions in blood loss independently of the drainage system used.

In the present clinical trial, the incidence of haematomas (in 27% of all patients) and the requirements of blood transfusion (in 20% of all patients) were similar between both treatment groups. Given that we did not have a control group without drains, we could not directly establish the benefit of drains in reducing haematomas. One trial (Varley & Milner 1995) that assessed this question in patients undergoing surgery for proximal femur fractures found that drains were effective in reducing haematoma formation. However, the most recent systematic review about the efficacy of drains in orthopaedic surgery did not find statistically significant differences in the incidence of haematomas among patients who used or did not use a drain (Parker *et al.* 2007). Furthermore, the main conclusion of this review was that a closed wound drainage system is not recommended as it increases the transfusion requirements. Nonetheless, this review did not perform a stratified analysis concerning the intensity of suction drainage. The higher or lower intensity of suction drainage could

perhaps influence blood loss. Refuting or confirming this hypothesis may help orthopaedic surgeons make optimal choices concerning the use of drains (Chandratreya *et al.* 1998).

Other previously published clinical trials have compared closed circuit drainage systems with different negative aspiration pressures, but no study to date has evaluated a low and constant aspiration pressure. The studies of Benoni & Fredin (1997) and Cheung & Chiu (2006) showed a significantly lower blood loss in the closed circuit drainage system with lower aspiration pressure during the first postoperative hours, found no significant differences in clinically important outcomes such as the incidence of blood transfusions, increases in units of transfused red blood cells or number of complications. In addition, the sample size of these studies was small, thus limiting the power to detect differences between groups and the consistency of their results. However, our study in a sufficiently large sample size (159 patients) confirms their results as there were no significant differences in clinically important outcomes between high- and low-pressure closed circuit drainage systems.

What is already known about this topic

- Drainage systems, because of their suction effect, can cause blood loss and the need for a blood transfusion. Despite this limitation, many surgeons continue using them in their routine practice because drains decrease the incidence of haematoma at the surgical site.
- It has not been sufficiently investigated whether lowering the drainage suction intensity in closed circuit drainage systems diminishes blood loss.

What this paper adds

- There were no statistically significant differences in the total postoperative blood loss between continuous negative and low- and high-pressure closed circuit drainage systems in patients with knee arthroplasty.
- Secondary outcomes such as hospital stay, the median number of blood units transfused or wound complications were similar between the compared groups.

Implications for practice and/or policy

- In our experience, continuous negative and low-pressure (50 mmHg) closed circuit drainage systems are not recommended practice in the postoperative period of patients with knee arthroplasty.

Conclusion

Implications for practice

The results from this study indicate that a continuous, lower aspiration pressure system is not more effective than the higher aspiration pressure system diminishing blood loss during total knee arthroplasty. Thus, we do not recommend the implementation of a continuous, lower aspiration pressure (50 mmHg) system for wound drain.

Implications for research

Well-designed RCTs in total knee arthroplasty are needed to determine whether lowering the drainage suction intensity in closed circuit drainage systems diminishes blood loss.

Funding

This study was funded by a grant (PIO42317) from the Instituto de Salud Carlos III of the Ministry of Health, Spain.

Conflict of interest

No conflict of interest has been declared by the authors.

Author contributions

RC, MJM-Z & XB were responsible for the study conception and design. RC, MJ, ADA, FJA, FC, JS & JM performed the data collection. IG performed the data analysis. MJM-Z was responsible for the drafting of the manuscript. GU, FJA & XB made critical revisions to the paper for important intellectual content. IG provided statistical expertise. RC, MJM-Z, MJ, FC, JS & JM obtained funding. RC & MJM-Z provided administrative, technical or material support. XB supervised the study. F.J. Aguilera is a PhD candidate at the Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

References

- Benoni G. & Fredin H. (1997) Low or High-vacuum drains in hip arthroplasty? A randomized study of 73 patients. *Acta Orthopaedica Scandinavica* **68**(2), 133–137.
- Canty S.J., Shepard G.J., Ryan W.G. & Banks A.J. (2003) Do we practice evidence based medicine with regard to drain usage in knee arthroplasty? Results of a questionnaire of BASK members. *Knee* **10**(4), 385–387.
- Chandratreya A., Giannikas K. & Livesly P. (1998) To drain or not to drain: literature versus practice. *The Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh* **43**, 404–406.
- Cheung K.W. & Chiu K.H. (2006) Effects of drain pressure in total knee arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Surgery* **14**(2), 163–166.
- Cobb J.P. (1990) Why use drains?. *Journal of Bone and Joint Surgery British Volume* **72-B**, 933–935.
- Lotke P.A., Faralli V.J., Orenstein E.M. & Ecker M.L. (1991) Blood loss after total knee replacement: effect of tourniquet release and continuous passive motion. *Journal of Bone and Joint Surgery [Am]* **73-A**, 1037–1040.
- Matlock D., Earnest M. & Epstein A. (2008) Utilization of elective hip and knee arthroplasty by age and payer. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **466**, 914–919.
- Parker M.J., Livingstone V., Clifton R. & McKee A. (2007) Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 3, Art. N°. CD001825.
- Tejwani N.C. & Immerman I. (2008) Myths and legends in orthopaedic practice are we all guilty? *Clinical Orthopaedics and Related Research* **466**, 2861–2872.
- Varley G.W. & Milner S.A. (1995) Wound drains in proximal femoral fracture surgery: a randomized prospective trial of 177 patients. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh* **40**(6), 416–418.

The *Journal of Advanced Nursing (JAN)* is an international, peer-reviewed, scientific journal. *JAN* contributes to the advancement of evidence-based nursing, midwifery and health care by disseminating high quality research and scholarship of contemporary relevance and with potential to advance knowledge for practice, education, management or policy. *JAN* publishes research reviews, original research reports and methodological and theoretical papers.

For further information, please visit *JAN* on the Wiley Online Library website: www.wileyonlinelibrary.com/journal/jan

Reasons to publish your work in *JAN*:

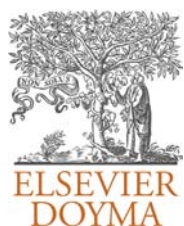
- **High-impact forum:** the world's most cited nursing journal and with an Impact Factor of 1.540 – ranked 9th of 85 in the 2010 Thomson Reuters Journal Citation Report (Social Science – Nursing). *JAN* has been in the top ten every year for a decade.
- **Most read nursing journal in the world:** over 3 million articles downloaded online per year and accessible in over 10,000 libraries worldwide (including over 6,000 in developing countries with free or low cost access).
- **Fast and easy online submission:** online submission at <http://mc.manuscriptcentral.com/jan>.
- **Positive publishing experience:** rapid double-blind peer review with constructive feedback.
- **Early View:** rapid *online* publication (with doi for referencing) for accepted articles in final form, and fully citable.
- **Faster print publication than most competitor journals:** as quickly as four months after acceptance, rarely longer than seven months.
- **Online Open:** the option to pay to make your article freely and openly accessible to non-subscribers upon publication on Wiley Online Library, as well as the option to deposit the article in your own or your funding agency's preferred archive (e.g. PubMed).

ESTUDIO 6: "Ácido tranexámico en cirugía ortopédica". Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2014; 58:52-6.

Artículo de revisión

Aguilera X, Jordán M, Natera L, Monllau JC, Martínez Zapata MJ.

El sangrado perioperatorio en ocasiones conduce a TSA no exentas de complicaciones y riesgos, con un alto gasto sanitario. Entre otros métodos de prevención, el tratamiento con ATX ha mostrado ser efectivo en la disminución de las pérdidas sanguíneas quirúrgicas y especialmente en el postoperatorio inmediato. Al respecto, los estudios que lo han evaluado en cirugía ortopédica muestran su eficacia y seguridad, tanto administrado vía intravenosa como intraarticular. Las dosis habituales vía intravenosa evaluadas oscilan entre 10 y 20mg/kg, o en dosis fijas de 1 a 2g, mientras la vía intraarticular varía entre 250mg y 3g. El ATX como antifibrinolítico tiene un potencial efecto trombótico y está contraindicado en aquellos pacientes con riesgo o antecedentes de trombosis. Su administración vía tópica podría ser más segura aunque se precisan estudios que lo confirmen.



Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

www.elsevier.es/rot



TEMA DE ACTUALIZACIÓN

Ácido tranexámico en cirugía ortopédica

X. Aguilera-Roig^{a,*}, M. Jordán-Sales^a, L. Natera-Cisneros^a, J.C. Monllau-García^a
y M.J. Martínez-Zapata^b

^a Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau, CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España

Recibido el 5 de junio de 2013; aceptado el 28 de agosto de 2013

PALABRAS CLAVE

Ácido tranexámico;
Cirugía protésica;
Transfusión;
Alternativas a la
transfusión

KEYWORDS

Tranexamic acid;
Prosthetic surgery;
Transfusion;
Alternatives
to transfusion

Resumen El sangrado perioperatorio en ocasiones conduce a transfusiones sanguíneas no exentas de complicaciones y riesgos, con un alto gasto sanitario. Entre otros métodos de prevención, el tratamiento con ácido tranexámico (ATX) ha mostrado ser efectivo en la disminución de las pérdidas sanguíneas quirúrgicas y especialmente en el postoperatorio inmediato. Al respecto, los estudios que lo han evaluado en cirugía ortopédica muestran su eficacia y seguridad, administrado por vía tanto intravenosa como intraarticular. Las dosis habituales por vía intravenosa evaluadas oscilan entre 10 y 20 mg/kg, o en dosis fijas de 1 a 2 g, mientras por vía intraarticular varía entre 250 mg y 3 g. El ATX como antifibrinolítico tiene un potencial efecto trombotico y está contraindicado en aquellos pacientes con riesgo o antecedentes de trombosis. Su administración por vía tópica podría ser más segura aunque se precisan estudios que lo confirmen.

© 2013 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Tranexamic acid in orthopedic surgery

Abstract Perioperative bleeding may require blood transfusions, which are sometimes not without complications and risks, with the subsequent increase in health care costs. Among other prevention methods, treatment with tranexamic acid (ATX) has shown to be effective in reducing surgical blood loss, especially in the immediate postoperative period. In this regard, studies evaluating ATX in orthopedic surgery show that it is effective and safe when administered intravenously or intra-articularly. The usual evaluated intravenous doses range between 10 mg/Kg and 20 mg/kg or a fixed dose of 1 g to 2 g; while intra-articularly, it varies between 250 mg and 3 g. ATX, as an anti-fibrinolytic has a potential thrombotic effect, thus it is contraindicated in those patients at risk or with a history of thrombosis. Its topical administration may be safer, but studies are needed to confirm this.

© 2013 SECOT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xaguilera@santpau.cat (X. Aguilera-Roig).

Introducción

El envejecimiento progresivo de la población en las sociedades occidentales ha comportado un aumento de la patología degenerativa articular. Como consecuencia de ello, el número de cirugías protésicas de sustitución ha aumentado considerablemente, sobre todo en pacientes de edad avanzada¹. Asimismo, en la última década se ha producido un incremento significativo de cirugías protésicas en pacientes jóvenes, debido a la adquisición de una mayor experiencia quirúrgica del cirujano y del personal sanitario implicado, así como a la mejora en las técnicas utilizadas y a una mayor supervivencia del implante protésico². Sin embargo, la cirugía protésica es un procedimiento que no está exento de complicaciones³. Entre las complicaciones inmediatas más habituales de la cirugía protésica destaca el sangrado perioperatorio, el cual comporta a menudo la necesidad de transfusión sanguínea.

En la artroplastia total de cadera las pérdidas sanguíneas intraoperatorias pueden llegar a ser de entre 1.000 y 2.000 mL. En cambio, en la artroplastia total de rodilla el sangrado intraoperatorio es escaso por el uso del manguito de isquemia. No obstante, la liberación de la isquemia al final del procedimiento quirúrgico en la cirugía de rodilla da lugar a un aumento de la actividad fibrinolítica⁴, que provoca en el postoperatorio inmediato el efecto contrario o de rebote con un aumento importante del sangrado. Así pues, al igual que en la prótesis total de cadera, la implantación de una prótesis total de rodilla puede provocar una pérdida postoperatoria de hasta 2.000 mL de sangre⁵, lo que obliga en muchas ocasiones a realizar transfusiones en un porcentaje muy alto de los pacientes⁶. Aunque la tendencia actual por parte de los especialistas sanitarios sea la de restringir el número de transfusiones⁷, en muchas ocasiones estas son inevitables, especialmente en los casos en los que se interviene con unas cifras de hemoglobina preoperatoria inadecuadas. En un estudio retrospectivo⁸, en pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla y cadera, el 69% de los pacientes transfundidos presentaron una concentración plasmática de hemoglobina preoperatoria inferior a 13 g/dL, mientras que solo fueron transfundidos el 13% cuando la concentración plasmática de hemoglobina preoperatoria fue superior a 15 g/dL.

Actualmente se prefiere individualizar la atención al paciente y minimizar la indicación de la transfusión sanguínea alogénica en ortopedia, lo que se denomina «patient blood management»⁹. Así, se considera el uso de diferentes opciones terapéuticas para obtener los mejores resultados clínicos y una menor dependencia de los productos sanguíneos alogénicos, con la finalidad de reducir los riesgos que conllevan¹⁰, ya que ello se asocia con un aumento de la incidencia de infecciones nosocomiales de la herida quirúrgica y o de neumonía, produciendo un aumento de la estancia hospitalaria y de los costes por paciente¹¹.

La importante variabilidad en las tasas transfusionales entre diferentes centros lleva a afirmar que todavía hay margen para optimizar el empleo de los hemoderivados¹².

Una de las posibles opciones farmacológicas preventivas del sangrado quirúrgico es el uso perioperatorio del ácido tranexámico (ATX). El objetivo de este trabajo es realizar una revisión global del uso del ATX como profiláctico del sangrado en cirugía ortopédica.

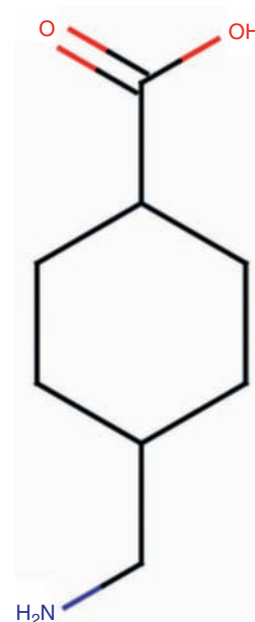


Figura 1 Estructura molecular del ácido tranexámico.

Ácido tranexámico: estructura

El ATX es un derivado sintético de la lisina con actividad antifibrinolítica pura (fig. 1).

Ácido tranexámico: mecanismo de acción

El ATX frena el sistema fisiológico de la fibrinólisis, evitando la degradación de la fibrina. El ATX actúa uniéndose al enlace de la lisina del plasminógeno, esencial para la unión con la fibrina¹³. Con ello el ATX impide que la fibrina se una al complejo formado por el activador tisular del plasminógeno-plasmina y se degrade la fibrina¹⁴. Otro posible efecto es de protección de las plaquetas, basado en su efecto antiplasmina y en la inhibición del factor de activación plaquetario¹⁵.

En la cirugía protésica de rodilla el uso de ATX puede ser de utilidad, ya que la fibrinólisis es estimulada por el trauma quirúrgico y además se potencia por el uso del torniquete durante la intervención⁴.

Indicaciones y dosificación autorizadas

El ATX está comercializado en España con el nombre de Amchafibrin® (Rottapharm, Italia). Las indicaciones de uso autorizadas son el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias asociadas a una fibrinólisis excesiva como intervenciones quirúrgicas de próstata o del tracto urinario, cirugía ginecológica o trastornos de origen ginecológico u obstétrico. El ATX también está indicado en la cirugía dental, de nariz o de garganta, cirugía torácica, cardiovascular y abdominal, en la hemorragia gastrointestinal y en las inducidas por un fármaco fibrinolítico. No se incluye entre las indicaciones autorizadas el uso de ATX en la cirugía ortopédica y traumatología¹⁶.

Las dosis autorizadas vía intravenosa son de 0,5-1 g (1-2 ampollas), entre 2 y 4 veces al día¹⁶.

Datos farmacocinéticos

En los estudios publicados, la vía de administración más usada del ATX en cirugía ortopédica y traumatología es la intravenosa. Otras especialidades quirúrgicas como obstetricia-ginecología, cirugía cardíaca, otorrinolaringología, maxilofacial y estomatología, han evaluado también el ATX por vía oral e incluso por vía tópica, consiguiendo una reducción de las pérdidas hemáticas cercanas al 50%¹⁷⁻²¹.

Los parámetros farmacocinéticos del ATX son conocidos cuando se administra por vía intravenosa, aunque no ocurre así cuando se administra por vía tópica a nivel intraarticular y/o en tejidos blandos periarticulares. No obstante, se está desarrollando un ensayo clínico en cirugía protésica de rodilla con el objetivo secundario de establecer la farmacocinética del ATX tópico²².

La vida media del ATX por vía intravenosa es de 2 h²³. Después de una dosis de 15 mg/kg, su concentración plasmática permanece por encima de la concentración plasmática eficaz necesaria para inhibir la fibrinólisis (13 µg/mL) de 4 a 6 h^{24,25}. Por otro lado, el ATX penetra fácilmente en las grandes articulaciones, alcanzando en el líquido articular una concentración comparable a la plasmática a los 15 min de su administración intravenosa²⁶. Su eliminación se produce por vía renal.

Interacción con otros medicamentos

El ATX puede interferir con otros medicamentos que influyen en la hemostasia, potenciando sus efectos o disminuyéndolos. Especialmente se ha de evitar asociar su administración con estrógenos y anticoagulantes¹⁶.

Ácido tranexámico en la cirugía ortopédica y traumatología: eficacia y posología

En el ámbito de la traumatología, se han realizado numerosos ensayos clínicos que prueban que el ATX, a las dosis evaluadas, es eficaz y seguro. Un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 274 hospitales en 40 países, y que incluyó a 20.000 pacientes que sufrieron un traumatismo con una pérdida sanguínea importante, mostró que 1 g de ATX administrado en 10 min seguido de una perfusión de ATX de 120 mg/h durante 8 h reducía de manera significativa la mortalidad por todas las causas y las muertes debidas al sangrado en comparación con placebo²⁷.

Los resultados de los trabajos publicados tanto en cirugía de prótesis de cadera²⁸⁻³³ como en reemplazamientos primarios^{34,35} como en revisiones de prótesis totales de rodilla³⁶, y de escoliosis de columna^{37,38} junto con algunos metaanálisis^{30,39-42} sugieren que la aplicación del ATX disminuye significativamente las pérdidas hemáticas y el número de pacientes transfundidos.

La eficacia de la administración vía tópica o intraarticular del ATX también se ha evaluado en cirugía ortopédica, a dosis que han oscilado entre 250 mg y 3 g⁴³⁻⁴⁶. Los estudios muestran que igualmente el ATX tópico disminuye las

pérdidas sanguíneas intraoperatorias, con un efecto dosis dependiente.

Se ha publicado recientemente una actualización de la guía de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica, denominada «Documento Sevilla»⁴⁷. Este documento sugiere el empleo de ATX en cirugía ortopédica, con una recomendación débil apoyada por evidencias de calidad alta (2A). La guía de la Sociedad de Anestesiología Europea mantiene esta misma recomendación del uso del ATX en la cirugía ortopédica y establece la pauta de dosificación del ATX intravenoso de 20 a 25 mg/kg de peso corporal¹¹.

Sin embargo, los ensayos clínicos que han evaluado el ATX son heterogéneos en cuanto a la pauta de dosificación. Las dosis evaluadas en los estudios publicados en cirugía protésica tanto de rodilla como de cadera según los autores oscilan entre 10 y 25 mg/kg en una, 2 o 3 dosis intravenosas. Algunos autores, con el fin de evitar errores de cálculo y una posible iatrogenia de la administración del ATX según el peso corporal del paciente, aconsejan dosis intravenosas fijas de 1 a 2 g de ATX.

Seguridad del ácido tranexámico

El ATX está contraindicado en pacientes con antecedentes de trombosis arterial o venosa, condiciones fibrinolíticas que siguen a una coagulopatía de consumo, insuficiencia renal grave, historia de convulsiones y/o en casos de hipersensibilidad al mismo. El ATX no se debe administrar por vía intraventricular, intratecal o intracerebral. Además, la administración intravenosa debe realizarse lentamente, y su dosificación debe ajustarse según los niveles en sangre de creatinina en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Por último, siempre deben ser investigados los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica en el paciente para valorar el uso del ATX¹⁶.

Debido al potencial efecto protrombótico del ATX por vía intravenosa, en los estudios de investigación publicados hasta el presente, en general, se excluyen los pacientes con antecedentes de episodios tromboembólicos o con un riesgo de tales eventos. No obstante, en el ensayo clínico CRASH^{27,48}, que incluyó a pacientes con traumatismo grave y riesgo de sangrado amenazante para la vida, no se excluyó a los pacientes con riesgo de trombosis. Los resultados de las variables de seguridad de este estudio mostraron que el ATX reducía significativamente los eventos trombóticos fatales y no fatales (razón de riesgos: 0,69; intervalo de confianza al 95%: 0,53 y 0,89; p=0,005) y la incidencia de trombosis arterial (razón de riesgos: 0,58; intervalo de confianza al 95%: 0,40 y 0,83; p=0,003). El número de eventos trombóticos venosos fue similar al grupo tratado con placebo (razón de riesgos: 0,83; intervalo de confianza al 95%: 0,59 y 1,17; p=0,295).

Dos metaanálisis recientes, uno centrado en la eficacia y seguridad de pacientes sometidos a cirugía ortopédica y otro que evalúa la seguridad en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, muestran que el uso del ATX no aumenta las complicaciones trombóticas^{49,50}.

Por otro lado, es necesario un tratamiento alternativo en los pacientes que presentan contraindicación para recibir ATX por vía intravenosa. La aplicación intraarticular del ATX

es segura y eficaz según algunos estudios⁴³. No obstante, no hay estudios farmacocinéticos que muestren las concentraciones plasmáticas en sangre cuando se administra por esta vía. En el supuesto de que los niveles en sangre fuesen mínimos, probablemente el riesgo de trombosis también lo sería y se podrían ampliar sus indicaciones. Por tanto, queda un campo abierto para futuros estudios.

Costes

El coste de la administración de 2 g de ATX es significativamente inferior al coste de la administración de una sola unidad de sangre, ya que representa unos 2€ frente a unos 300€ de la transfusión sanguínea.

Estudios publicados recientemente muestran que el ATX es coste-efectivo, especialmente porque disminuye el número de transfusiones sanguíneas y el gasto en farmacia⁵¹⁻⁵³.

Conclusiones

Los estudios realizados con ATX en cirugía ortopédica muestran que es eficaz y seguro si se utiliza adecuadamente. Extender su indicación a cirugía ortopédica es una medida útil de ahorro transfusional y de costes.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia v.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de interés

El Dr. Aguilera, el Dr. Jordán y la Dra. Martínez, participan o han participado como investigadores principales en varios ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad del ácido tranexámico en la prevención del sangrado perioperatorio de la cirugía ortopédica. Dichos estudios han recibido financiación de convocatorias competitivas del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Bibliografía

1. Urban MK. Anestesia para la cirugía ortopédica. En: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. Elsevier; 2010.
2. Saleh KJ, Santos ER, Ghomrawi HM, Parvizi J, Mulhall KJ. Socio-economic issues and demographics in total knee arthroplasty revision. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;446:15-21.
3. Paxton EW, Furnes O, Namba RS, Inacio MC, Fenstad AM, Havelin LI. Comparison of the Norwegian knee arthroplasty register and a United States arthroplasty registry. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93:20-30.
4. Petäjä J, Myllynen P, Myllylä G, Vahtera E. Fibrinolysis after application of a pneumatic tourniquet. *Acta Chir Scand*. 1987;153:647-51.
5. Kalairajah Y, Simpson D, Cossey AJ, Verrall GM, Spriggins AJ. Blood loss after total knee replacement: effects of computer-assisted surgery. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2005;87:1480-2.
6. Calvo R, Martínez-Zapata MJ, Urrútia G, Gich I, Jordán M, del Arco A, et al. Low-vs. high pressure suction drainage after total knee arthroplasty: A double blind randomized controlled trial. *J Adv Nurs*. 2012;68:758-66.
7. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD002042.
8. Salido JA, Marín LA, Gómez LA, Zorrilla P, Martínez C. Preoperative haemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: Analysis of predictive factors. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2002;84:216-20.
9. Spahn DR, Moch H, Hofmann A, Isbister JP. Patient blood management: The pragmatic solution for the problems with blood transfusions. *Anesthesiology*. 2008;109:951-3.
10. Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br J Surg*. 1995;82:582-7.
11. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, de Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:270-382.
12. Frank SM, Savage WJ, Rothschild JA, Rivers RJ, Ness PM, Paul SL, et al. Variability in blood and blood component utilization as assessed by an anesthesia information management system. *Anesthesiology*. 2012;117:99-106.
13. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999;57:1005-32.
14. De la Puerta E. Farmacoterapia para la reducción del sangrado perioperatorio. En: Díez Lobo AI, editor. *Medicina transfusional perioperatoria*. Madrid: Ergon; 2005.
15. O'Brien JG, Battistini B, Zaharia F, Plante GE, Sirois P. Effects of tranexamic acid and aprotinin, two antifibrinolytic drugs, on PAF-induced plasma extravasation in unanesthetized rats. *Inflammation*. 2000;24:411-29.
16. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ácido tranexámico (AMCHAFIBRIN), ficha técnica revisada en diciembre de 2012 [consultado 26 Ago 2013]. Disponible en: <http://aemps.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=53939&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
17. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: Randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ*. 1996;313:579-82.
18. Athanasiadis T, Beule AG, Wormald PJ. Effects of topical antifibrinolytics in endoscopic sinus surgery: A pilot randomized controlled trial. *Am J Rhinol*. 2007;21:737-42.
19. Sekhvat L, Tabatabaie A, Dalili M, Farajkhoda T, Tafti AD. Efficacy of tranexamic acid reducing blood loss after cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22:72-5.
20. Carter G, Goss A, Lloyd J, Tocchetti R. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: Randomised prospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1432-5.
21. Abrishami A, Chung F, Wong J. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2009;56:202-12.
22. Tranexamic acid for unilateral total knee arthroplasty (TRANEXTOP). Última modificación en diciembre de 2012 [consultado 26 Ago 2013]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01594671?term=Tranexamic&rank=4>

23. Eriksson O, Kjellman H, Pilbrant A, Schannong M. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1974;7: 375–80.
24. Anderson L, Nilsson IM, Nihehn JE, Hedner U, Granstrand B, Melander B. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminoethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scand J Haematol*. 1965;2:230–47.
25. Isseta C, Susen S, Charpentier F, May MA, Albadalejo P. Comment prévenit et traite les complications hémorragiques induites par certains AAP per- et postopératoires? Agents antiplaquettaires et période périopératoire. (Conférence d'experts). La collection de la SFAR. Paris: Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS; 2002.
26. Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand*. 1976;47:486–8.
27. CRASH-2 trial collaborators. 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: 23–32.
28. Benoni G, Fredin H, Knebel R, Nilsson P. Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: A randomized, double-blind study in 40 primary operations. *Acta Orthop Scand*. 2001;72:442–8.
29. Yamasaki S, Masuhara K, Fuji T. Tranexamic acid reduces postoperative blood loss in cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87:766–70.
30. Rajesparan K, Biant LC, Ahmad M, Field RE. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2009;91:776–83.
31. Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. A meta-analysis. *Anaesth Intensive Care*. 2003;31: 529–37.
32. Brian J, Chase E, Rosenstein AD. The use of tranexamic acid in revision total hip arthroplasty: A pilot study. *Curr Orthop Prac*. 2009;20:152–6.
33. Yamasaki S, Masuhara K, Fuji T. Tranexamic acid reduces blood loss after cementless total hip arthroplasty-prospective randomized study in 40 cases. *Int Orthop*. 2004;28:69–73.
34. Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, Vela E, Puig L, Escolano F. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. *Transfusion*. 2008;48:519–25.
35. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *B J Anaesth*. 2003;90:595–9.
36. Aguilera X, Videla S, Almenara M, Fernandez JA, Gich I, Celaya F. Effectiveness of tranexamic acid in revision total knee arthroplasty. *Acta Ortopedica Belgica*. 2012;78:68–74.
37. Neilipovitz DT, Murto K, Hall L, Barrowman NJ, Splinter WM. A randomized trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery. *Anaesth Analg*. 2001;93:82–7.
38. Sethna NF, Zurakowski D, Brustowicz RM, Bacsik J, Lorna J, Sullivan, et al. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery. *Anaesthesiology*. 2005;102:727–32.
39. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: A systematic review of randomized trials. *Thromb Res*. 2009;123:687–96.
40. Lozano M, Basora M, Peidro L, Merino I, Segur JM, Pereira A, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid administration during total knee arthroplasty. *Vox Sang*. 2008;95:39–44.
41. Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion*. 2005;45:1302–7.
42. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD001886.
43. Wong J, Abrishami A, el Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:2503–13.
44. 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. *Int Orthop*. 2011;35:1639–45.
45. Sa-Ngasongsong P, Channoom T, Kawinwonggowit V, Woratanarat P, Chanplakorn P, Wibulpolprasert B, et al. Postoperative blood loss reduction in computer-assisted surgery total knee replacement by low dose intra-articular tranexamic acid injection together with 2-hour clamp drain: a prospective triple-blinded randomized controlled trial. *Orthop Rev*. 2011;3:51–6.
46. 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. *J Orthop Surg Res*. 2012;7:32.
47. Leal-Naval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, et al. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2013;60:263.e1–25.
48. Roberts I, Perel P, Prieto-Merino D, Shakur H, Coats T, Hunt BJ, et al. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: Prespecified analysis of data from randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;11:345–52.
49. Yang Z-G, Chen W-P, Wu L-D. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: A meta-Analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94:1153–9.
50. Hutton B, Joseph L, Fergusson D, Mazer D, Shapiro S, Tinmouth A. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: Systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*. 2012;345:e5798. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e5798>.
51. Vigna-Taglianti F, Basso L, Rolfo P, Brambilla R, Vaccari F, Lanci G, et al. Tranexamic acid for reducing blood transfusions in arthroplasty interventions: A cost-effective practice. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013 [Epub ahead of print] PMID: 23633085.
52. Irisson E, Hémon 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. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012;98:477–83.
53. Gillette BP, Maradit Kremers H, Duncan CM, Smith HM, Trousdale RT, Pagnano MW, et al. Economic impact of tranexamic acid in healthy patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2013.04.054>, pii: S0883-5403(13)00491-9.

ESTUDIO 7: "Ácido tranexámico en cirugía protésica de rodilla: actualización". Revista Traumaonline. Editorial Permanyer. Enero 2011.

Artículo de revisión

Aguilera X, Almenara M, Fernández JA, Urrútia G, Martínez-Zapata MJ.

La cirugía de la prótesis total de rodilla puede llegar a provocar una pérdida de sangre de hasta 2000mL. Con el fin de minimizar las complicaciones derivadas de una TSA, diferentes métodos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, se han utilizado o se están empleando para conseguir evitarla. En el presente trabajo se revisan estos métodos de ahorro transfusional en COT especialmente el ATX en la cirugía de la ATR.

Ácido tranexámico en cirugía protésica de rodilla: actualización

Tranexamic acid in knee replacement surgery: update

Xavier Aguilera Roig¹, Marta Almenara Fernández¹, José Antonio Fernández Núñez², Gerard Urrutia Cuchí³ y M. José Martínez Zapata³

¹Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, ²Servicio de Anestesia y Reanimación,

³Servicio de Salud Pública y Epidemiología

Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

RESUMEN

La cirugía de la prótesis total de rodilla (PTR) puede llegar a provocar una pérdida de sangre de hasta 2.000 cc. Con el fin de minimizar las complicaciones derivadas de una transfusión sanguínea, diferentes métodos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, se han utilizado o se están empleando para conseguir evitarla. En el presente trabajo se revisan estos métodos de ahorro transfusional en cirugía ortopédica y traumatología, especialmente el ácido tranexámico (ATX) en la cirugía de la PTR.

Palabras clave: Transfusión sanguínea. Ácido tranexámico. Prótesis total rodilla.

ABSTRACT

Total knee replacement may result in blood loss of up to 2,000 ml. Attempts to reduce the risks of transfusion-related complications, with different methods, pharmacological as well as non-pharmacological, have been used or are being used to avoid this blood loss. In the present study, these methods of transfusional saving in orthopedic surgery and traumatology are reviewed, especially the use of tranexamic acid in the surgery of total knee replacement.

(TraumaOnline 2011;1(1):3-16)

Corresponding author: Xavier Aguilera Roig, XAguilera@santpau.cat

Key words: Transfusion blood. Tranexamic acid. Total knee replacement.

INTRODUCCIÓN

Una de las especialidades quirúrgicas en la que hay más demanda de transfusiones sanguíneas es la cirugía ortopédica, tanto por la propia cirugía en sí como por el desarrollo de técnicas quirúrgicas cada vez más complejas. Así, la implantación de una prótesis total de rodilla (PTR) puede llegar a provocar una pérdida de hasta 2.000 ml de sangre¹, lo que obliga a realizar transfusiones en muchos casos. En este sentido, en la última década ha habido un incremento significativo en el número de cirugías protésicas de rodilla consecuencia del aumento en la esperanza de vida de la población en los países industrializados. Además, la mejora en las técnicas utilizadas en la cirugía protésica primaria de rodilla (CPPR), la adquisición de mayor experiencia por parte del cirujano y personal sanitario implicado, y una mayor supervivencia del implante protésico (superior al 90% a los 10 años, 80% a los 15 años y 75% a los 20 años²) también han conllevado un aumento de la práctica de esta cirugía a pacientes jóvenes.

Asimismo, el aumento de CPPR ha supuesto también un incremento en el número de pacientes que precisan un recambio protésico, un tipo de cirugía mucho más especializada. De

hecho, se espera que la cirugía de revisión de rodilla en 2015 se duplique respecto a 2005, y que aumente un 601% entre los años 2005 y 2030³. También se ha estimado que más de la mitad de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía de recambio protésico requerirán la administración de hemoderivados⁴.

Por todo lo mencionado previamente, los requerimientos transfusionales en este tipo de cirugías son muy elevados y, en muchas ocasiones, los bancos de sangre se ven superados para atenderla. Si además, a este contexto se suma el aumento de pacientes inmunodeprimidos (sobre todo desde la aparición del VIH) y el riesgo de infecciones postoperatorias, se hace necesario disponer de una política de ahorro transfusional, la cual comporta mantener unos niveles óptimos de hemoglobina preoperatoria, promover la autotransfusión y considerar la transfusión de sangre alogénica como última alternativa⁵.

Diferentes métodos o estrategias, tanto farmacológicas como no farmacológicas, se han utilizado o se están utilizando para conseguir el objetivo buscado por el personal sanitario involucrado en el tratamiento de estos pacientes: evitar la transfusión de sangre alogénica.

En el presente trabajo se dan a conocer los tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, que han sido y son utilizados como medida de ahorro transfusional en cirugía ortopédica y traumatología, especialmente el ácido tranexámico (ATX) en la cirugía de PTR.

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

Entre los tratamientos no farmacológicos utilizados como medida de ahorro transfusional, se pueden enumerar los siguientes:

- Autotransfusión por predonación: la autotransfusión por predonación consiste en extraer sangre al paciente previamente a la intervención quirúrgica y, si es necesario, la sangre extraída se administrará al propio paciente cuando proceda. Este procedimiento está indicado en pacientes seleccionados, «sanos», a los que se les va a intervenir quirúrgicamente, y cuando las perspectivas de pérdida sanguínea son elevadas.
- Hemodilución normovolémica: la hemodilución normovolémica consiste en la extracción de una o dos unidades de sangre tras la inducción anestésica. El volumen extraído se repone con cristaloides o coloides, provocándose una dilución con la intención de que durante la intervención se pierda fundamentalmente plasma o su sustituto. El paciente debe mantenerse normovolémico durante la intervención. Una vez finalizada la intervención se administra la sangre extraída con anterioridad⁶.
- Recuperadores de sangre: esta técnica consiste en la recuperación de sangre drenada en el campo quirúrgico o por los sistemas de drenaje durante las seis primeras horas postoperatorias⁷.
- Disminución de la presión de aspiración de los drenajes: teóricamente, disminuir la presión de aspiración de los drenajes consigue una disminución en el volumen de sangre recogido en los redones⁸.
- Adhesivo tisular de fibrina (también llamada cola de fibrina): este procedimiento consiste en aplicar localmente la cola de fibrina en los tejidos óseos y blandos de la rodilla antes del cierre de la herida.

La cola de fibrina contribuye al control del sangrado y estimula la cicatrización de la herida⁹.

- Vendaje compresivo y crioterapia: el vendaje compresivo y la crioterapia ayudan a disminuir el sangrado postoperatorio¹⁰.
- Torniquete intraoperatorio: su finalidad principal es la disminución del sangrado intraoperatorio, aunque se debe tener en cuenta que en el postoperatorio inmediato la retirada del torniquete provoca un aumento de la actividad fibrinolítica¹¹.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Entre los tratamientos farmacológicos utilizados como medida de ahorro transfusional se pueden enumerar los siguientes.

Utilizados en el preoperatorio

- Sustancias que aumentan la masa eritrocitaria:
 - Eritropoyetina: es una hormona que controla la producción de hematíes al estimular la diferenciación de las células progenitoras

de la médula ósea. La eritropoyetina acelera la eritropoyesis antes y/o después de la intervención. Se sintetiza fundamentalmente en las células del tejido intersticial renal y en el hígado, células que responden a un descenso en el transporte del oxígeno¹². La eritropoyetina puede aumentar el valor de la hemoglobina entre 1,5-6,2 g/dl a los 10 días de su administración.

- Hierro endovenoso: la administración de hierro endovenoso ha demostrado ser eficaz en pacientes con ferropenia al recuperar los depósitos deplecionados¹³. Es un tratamiento cómodo de administrar y con escasos efectos adversos.

Utilizados intraoperatoriamente

- Sustitutos artificiales de sangre: son sustancias que tienen la capacidad de transportar oxígeno y permanecer un tiempo suficiente en el torrente circulatorio hasta poder restaurarse la sangre perdida. Por ejemplo, las emulsiones fluorocarbonadas o las soluciones

de hemoglobina (ensayo clínico en estudio, fase III).

– Fármacos promotores de la hemostasia:

- Aprotinina: es un polipéptido que se extrae del pulmón bovino. Se ha utilizado para la reducción del sangrado en cirugía cardíaca y trasplantes hepáticos¹⁴. Ya no está en uso, ya que se relacionó con un aumento de la morbilidad¹⁵.

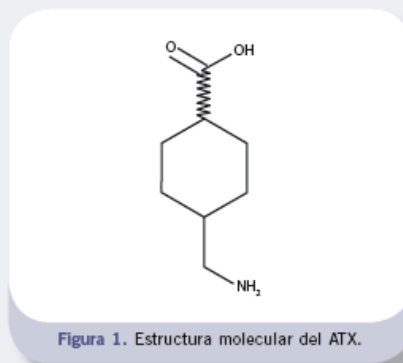
- Aminoácidos antifibrinolíticos: se utilizan para disminuir el sangrado postoperatorio. Entre ellos podemos destacar:

- Ácido epsilon-aminocaproico: es un derivado sintético del aminoácido lisina con capacidad antifibrinolítica en humanos. Utilizado en cirugía urológica y cardíaca¹⁶. Es unas 10 veces menos potente que el ATX¹⁷.

- Ácido tranexámico: este aminoácido antifibrinolítico constituye básicamente el objeto de estudio en este trabajo.

ÁCIDO TRANEXÁMICO

El ácido tranexámico es un derivado sintético de la lisina con actividad antifibrinolítica pura (Fig. 1).



Su mecanismo de acción se basa en la capacidad que tiene el ATX para unirse reversiblemente a un resto de lisina del plasminógeno, justo el lugar por donde el plasminógeno se une a la fibrina. El ATX evita la conversión del plasminógeno en plasmina.

La plasmina, enzima proteolítica, es el principal fibrinolítico fisiológico. El ATX, al unirse a la lisina del plasminógeno, frena el sistema fisiológico de la fibrinólisis¹⁸ y, consecuentemente, la degradación de la fibrina¹⁹. Además, se ha descrito un posible efecto de protección plaquetar, basado en el efecto antiplasmina y en la inhibición del factor de activación plaquetar²⁰.

La vida media del ATX es de dos horas. Después de una inyección de 15 mg/kg, su concentración plasmática permanece por encima de la concentración plasmática eficaz necesaria para inhibir la fibrinólisis (13 µg/ml)²¹ durante más de cuatro horas²². Por otro lado, el ATX penetra fácilmente en las grandes articulaciones, alcanzando en el líquido articular una concentración comparable a la plasmática a los 15 minutos de su administración endovenosa²³. Su eliminación se produce por vía renal. En pacientes con insuficiencia renal se recomienda reducir la dosificación cuando el ATX se ha de administrar de forma prolongada.

Clínicamente, consecuencia del mecanismo de acción, tras la administración de ATX, se produce una inhibición de la fibrinólisis tisular y la consiguiente estabilización de los coágulos. Su acción es básicamente profiláctica del sangrado, perdiendo gran parte de su eficacia si se administra una vez iniciada la cirugía²⁴. Además, el ATX inhibe la fibrinólisis localmente, y no se ha descrito que afecte a la fibrinólisis en el plasma de la circulación venosa periférica²⁵ y pueda causar un estado protrombótico sistémico²⁶. Una dosis de ATX inhibe la fibrinólisis durante seis horas²⁷. En el contexto de la traumatología el uso de ATX es útil, ya que la fibrinólisis

es estimulada por el trauma quirúrgico y se ve potenciada por el uso del torniquete²⁸.

El ácido tranexámico tiene una baja incidencia de efectos adversos, que se manifiestan principalmente en forma de náuseas, vómitos y diarreas. No aumenta la incidencia de complicaciones tromboembólicas, pero debe valorarse cuidadosamente su utilización en pacientes con historia de enfermedad tromboembólica.

El ácido tranexámico está comercializado con el nombre de Amchafibrin® en España y como Cyklokapron® en EE.UU.

En España las indicaciones autorizadas son:

- El tratamiento profiláctico y curativo de las hemorragias por aumento de la fibrinólisis.
- El tratamiento del edema angioneurótico hereditario.

ÁCIDO TRANEXÁMICO Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA

Los resultados de los trabajos publicados en cirugía de prótesis de cadera^{29,30} y de escoliosis de columna^{31,32},

junto con algunos metaanálisis^{33,34}, sugieren que la aplicación del ATX como medida de ahorro transfusional en el periodo intraoperatorio en CPPR puede reducir las pérdidas hemáticas y el número de pacientes transfundidos sin la aparición de complicaciones significativas. Asimismo, en estos estudios, el ATX no está asociado a un incremento en el riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), accidente vascular cerebral (AVC) o infarto agudo de miocardio (IAM).

En el ámbito de la traumatología, próximamente serán publicados los resultados de un importante estudio que tiene el objetivo de valorar la eficacia y seguridad del ATX (necesidades transfusionales, muertes y las complicaciones por su uso). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado desarrollado en los últimos cinco años, en el que han participado 274 hospitales en 40 países (*Crash-2 study*), y que incluye 20.000 pacientes que han sufrido un traumatismo con una pérdida sanguínea importante. En dicho estudio, los pacientes con traumatismo han recibido aleatoriamente 1 g de ATX administrado en 10 minutos seguido de una perfusión de ATX mantenida de 120 mg/hora durante ocho horas o placebo.

La necesidad de transfusión está asociada al volumen de sangre perdido en las primeras horas del postoperatorio²⁵. Con el uso del ATX se consigue una menor pérdida de sangre, lo cual se traduce en un menor número de pacientes que tienen que ser transfundidos. Resultados similares también han sido reportados en diferentes trabajos en cirugía de prótesis de cadera^{30,35-37}, escoliosis de columna^{31,32} y prótesis articulares primarias de rodilla^{29,38-40}.

La concentración plasmática de hemoglobina del preoperatorio y postoperatorio inmediato son indicadores del pronóstico para las pérdidas hemáticas. De hecho, la hemoglobina preoperatoria es uno de los factores pronóstico más utilizados tanto en cirugía protésica de rodilla como de cadera. En un estudio retrospectivo⁴¹, en pacientes intervenidos de PTR y cadera, el 69% de los pacientes transfundidos presentaban una concentración plasmática de hemoglobina preoperatoria inferior a 13 g/l, mientras que si la concentración plasmática de hemoglobina estaba por encima de 15 g/dl solo un 13% fueron transfundidos. Por otro lado, si se tiene en cuenta que el 20% de los pacientes intervenidos de forma programada de artroplastia de rodilla o cadera en cirugía ortopédica presentan un cuadro de anemia⁴², nos ha de hacer plantear

una medicina orientada a la prevención para intervenir a los pacientes en mejores condiciones.

En cuanto al uso de ATX, hay controversia sobre cuál debe ser la vía de administración, la óptima dosis y el momento más adecuado de administración para obtener los mejores resultados sin la aparición de complicaciones. La dosis establecida tanto en cirugía protésica de rodilla como de cadera según los autores puede ser muy variable, entre 10 y 20 mg/kg. El ATX tiene una concentración terapéutica en sangre de 5 a 10 mg/l⁴³. La dosis endovenosa de 10 mg/kg está presente en el plasma sanguíneo durante tres horas⁴⁴. Claves, et al.⁴⁵ (2007) sugieren que la dosis de 10 mg/kg no es suficiente para prevenir el sangrado postoperatorio y aconsejan aumentarla para que llegue a ser efectiva. Ahora bien, si administramos una dosis de 20 mg/kg, conseguiremos mantener el ATX en plasma durante ocho horas, incrementándose el potencial de complicaciones tromboembólicas. Al establecer la dosis para cada paciente, siempre debemos pensar en la posibilidad de realizar un cálculo erróneo. Por lo tanto, muchos autores creen que lo más aconsejable y fácil es administrar una dosis estándar que nos evitará cometer errores importantes.

La vía de administración más usada del ATX en cirugía ortopédica y traumatología es la endovenosa. Otras especialidades quirúrgicas, como obstetricia/ginecología, cirugía cardíaca, otorrinolaringología, maxilofacial y es-tomatología, suelen administrarlo por vía oral e incluso por vía tópica, consiguiendo también una reducción de las pérdidas hemáticas cercanas al 50%⁴⁶⁻⁵⁰.

En general, los estudios publicados muestran que, a distintas dosis y tiempo o momento de administración, se consigue disminuir las pérdidas hemáticas sin complicaciones asociadas, administrado en forma de *bolus* antes de la intervención tras la retirada del torniquete o bien con una sola dosis al acabar la intervención.

Por otro lado, se debe considerar el alto coste económico sanitario que supone el elevado número de transfusiones que se requieren en la CPPR. Por ello, se deberían poner en contexto todos los recursos y aplicarlos adecuadamente, para lo que se hace necesario estudios que comparen las diferentes opciones terapéuticas y realicen un análisis de costes. La elaboración de un plan estratégico global también podría contribuir a conseguir el objetivo de un uso racional de los recursos. Un plan estratégico global debería contemplar diversos aspectos,

cada uno de ellos en mayor o menor medida, en función del tipo de intervención, la disponibilidad de medios y la relación riesgo-beneficio-coste:

- Selección y optimización preoperatoria de los pacientes.
- Empleo de técnicas anestésicoquirúrgicas que minimicen las pérdidas sanguíneas.
- Empleo de fármacos que reduzcan las pérdidas sanguíneas perioperatorias.
- Recuperación de las pérdidas sanguíneas intra y postoperatorias.
- Optimización postoperatoria de los parámetros hematológicos del paciente.
- Estrategia transfusional institucional que permita la toma de decisiones transfusionales de forma individualizada para cada paciente y situación clínica.

La aplicación de un protocolo hospitalario de administración de ATX como medida de ahorro transfusional en el periodo intraoperatorio en CPPR podría reducir el número de pacientes transfundidos y el gasto económico. Por este

motivo, los servicios de Anestesiología y Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT) del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) han elaborado un protocolo del uso sistemático del ATX como medida de ahorro transfusional en CPPR, y que se describe a continuación.

PROTOCOLO TRANSFUSIONAL EN CIRUGÍA DE RODILLA DEL HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU DE BARCELONA

La dosificación del ATX que se estableció en nuestro hospital se basó en la revisión de la literatura científica.

El fármaco se presenta en ampollas de 5 ml, conteniendo 500 mg (100 mg/ml) (Fig. 2). La administración de cada dosis se debe realizar en *bolus*



Figura 2. Imagen de la presentación farmacéutica de ATX.

endovenoso lento de 5 a 10 minutos, o bien en perfusión endovenosa diluida en suero fisiológico (50-100 ml) en un tiempo de 10 a 15 minutos.

Se administran dos dosis (Fig. 3):

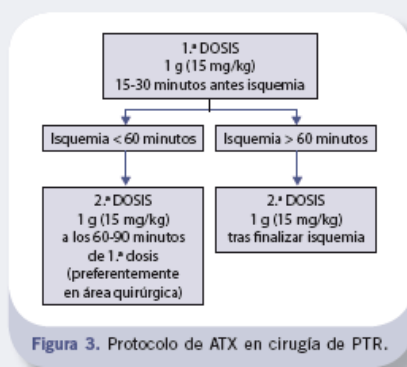


Figura 3. Protocolo de ATX en cirugía de PTR.

- Primera dosis: 15 mg/kg (estándar 1 g), que se administra entre los 15 y 30 minutos antes de proceder a la isquemia. El paciente debe estar hemodinámicamente estable. Así se consigue que el fármaco esté presente en el lugar de actuación antes de producirse la agresión quirúrgica.
- Segunda dosis: 15 mg/kg (estándar 1 g), que se ha de administrar coincidiendo con la liberación de la isquemia. Si la isquemia es inferior a 60 minutos, la segunda dosis no se

debe administrar hasta pasados 60-90 minutos de la primera dosis^{51,52}.

Además del protocolo de uso del ATX como medida de ahorro transfusional, también se realiza un plan estratégico global que contempla diversos aspectos: el tipo de intervención, la disponibilidad de medios y la relación riesgo-beneficio-coste (Fig. 3).

- Tipo de intervención: se prioriza el empleo de técnicas anestésicoquirúrgicas que minimizarán las pérdidas sanguíneas.
- Disponibilidad de medios:
 - Se recogen las pérdidas sanguíneas intra y postoperatorias hasta las 48 horas poscirugía.
 - Se establece el seguimiento postoperatorio de los parámetros hematológicos del paciente.
 - Se prioriza seguir la estrategia transfusional institucional. Esto debe permitir la toma de decisiones transfusionales de forma individualizada para cada paciente y según su situación clínica.

CONTRAINDICACIONES DEL ATX

Según la revisión de la bibliografía se establecieron unos criterios de contraindicación para la administración del ATX:

- Alergia conocida al fármaco.
- Antecedentes compatibles con enfermedad tromboembólica.
- Accidente vascular cerebral.
- Infarto agudo de miocardio.
- Trombosis venosa profunda.
- Tromboembolismo pulmonar.
- Vasculopatía arterial periférica.
- Pacientes con tratamiento anticoagulante.
- Pacientes portadores de prótesis cardiovasculares.
- Alteraciones de la coagulación protrombóticas.
- Tratamiento con fármacos anticonceptivos.

Nota: Al ser solo dos administraciones, no es necesario reducir la

dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

El Hospital de la Santa Creu i Sant Pau tiene establecido un protocolo transfusional en los pacientes intervenidos de CPPR. A continuación se resume el mismo.

CRITERIOS DE TRANSFUSIÓN

A todos los pacientes se les aplica el protocolo transfusional que nuestro hospital dispone. Este protocolo transfusional se publicó en marzo de 2005⁵³.

A continuación, se recogen aquellos aspectos de la guía aplicables al proceso de la cirugía protésica de rodilla. Para proceder a la transfusión, se siguieron criterios:

- Hb < 8 g/dl.
- Hb < 8,5 g/dl, en paciente con cardiopatía o > 70 años.
- Hb > 8,5-9 g/dl cuando el paciente:
 - No tolere la sedestación.
 - Presenta una clínica: frecuencia cardíaca > 120 lat/min y/o tensión arterial sistólica (TAS) < 20%.

CONCLUSIONES

Los estudios realizados con ATX en cirugía ortopédica muestran que es eficaz y seguro si se utiliza

adecuadamente. Protocolizar el uso de ATX hospitalario puede ser una medida útil de ahorro transfusional en el periodo intraoperatorio en CPPR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kalairajah Y, Phil M, Simpson D. Blood loss after total knee replacement. *J Bone Joint Surg.* 2005;87B:1480-2.
2. Froimson MI. Reconstrucción y prótesis de rodilla. Orthopaedic Knowledge. Update. Home Study Sillabus. Edición en español. A.O.S. 2006;8:73-84.
3. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg.* 2007;89A:780-5.
4. Cushman FD, Foley I, Kessler D, Scuderi G, Scott WN. Blood management in revision total knee arthroplasty. *Clin Orthop.* 2002;404:247-55.
5. Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br J Surg.* 1995;82:582-7.
6. Vara R, Rosell J, Mekinassi KL, Prados N, Guerrero JA. The prophylaxis of deep vein thrombosis and complication of blood transfusion by normovolaemic haemodilution in the surgery of hip arthroplasty. *French J Orthop Surg.* 1990;4:210-3.
7. Sinha A, Sinha M, Burgert S. Reinfusion of drained blood as alternative to homologous transfusion after total knee replacement. *Int Orthop.* 2001;25:237-59.
8. Cheung KW, Chiu KH. Effect of drain pressure in total knee arthroplasty. *J Orthop Surg.* 2006;14:163-6.
9. Levy O, Martinowitz U, Oran A, Tauber C, Horoszkowski H. The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after knee arthroplasty: randomized, multicenter study. *J Bone Joint Surg.* 1999;81A:1580-8.
10. Gibbons CE, Solan MC, Ricketts DM, Patterson M. Cryotherapy compared with Robert Jones bandage after total knee replacement: a prospective randomized study. *Int Orthop.* 2001;25:250-2.
11. Petäjä J, Myllynen P, Myllylä G, Vahtera E. Fibrinolysis after application of a pneumatic tourniquet. *Acta Scandinavica.* 1987;153:647-51.
12. Eschbach JW. Erythropoietin: the promise and the future. *Kidney Int suppl.* 1994;44:70-6.
13. González JA, Martín E, De la Cruz JP. Farmacocinética e indicaciones de los preparados de hierro. Anemia y transfusión en cirugía. SPICUM. 2002:67-83.
14. Jesersched R, Clar H, Aigner C. Reduction of blood loss using high-dose aprotinin in major orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg.* 2003;85B:174-7.
15. Thorpe CM, Murphy WG, Logan M. Use of aprotinin in Knee Replacement surgery. *Br J Anaesth.* 1994;73:408-10.
16. Jordan D, Delphin E, Rose E. Prophylactic e-Aminocaproic Acid (EACA) Administration minimizes blood replacement therapy during cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1995;80:827-9.
17. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med.* 1998;339:245-53.
18. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999;57:1005-32.
19. De la Puerta E. Farmacoterapia para la reducción del sangrado perioperatorio. En: Medicina transfusional perioperatoria. Díez Lobo AI. Madrid: Ergon; 2005.
20. O'Brien JG, Battistini B, Zaharia F, Plante GE, Sirois P. Effects of tranexamic acid and aprotinin, two antifibrinolytic drugs, on PAF-induced plasma extravasation in unanesthetized rats. *Inflammation.* 2000;24:411-29.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Los artículos presentados en esta memoria contribuyen a demostrar la eficacia y seguridad del ácido tranexámico para la disminución de las pérdidas hemáticas y la necesidad de transfusión de sangre alogénica en la cirugía de artroplastia total de rodilla.

La cirugía de la ATR puede provocar importantes pérdidas de sangre (pudiendo llegar a 2000 mL) en el postoperatorio. Esto fue y continua siendo motivo de preocupación tanto para el equipo quirúrgico como para los anestesiólogos, no sólo por la pérdida sanguínea, sino por las implicaciones que ésta conlleva en el estado de salud de los pacientes y por los requerimientos de sangre alogénica en el postoperatorio.

Ante la falta de consenso, muchos son los procedimientos usados para disminuir las pérdidas hemáticas en la cirugía de la ATR, utilizados bien de forma aislada o bien simultáneamente, siempre que la aplicación conjunta de varios de ellos no pongan en riesgo al paciente. Entre los diferentes procedimientos utilizados, el más efectivo y generalizado en la práctica clínica habitual para evitar el sangrado durante el acto quirúrgico en la cirugía de la ATR es el uso del torniquete colocado en el muslo del paciente. En consecuencia, el sangrado es insignificante durante el intraoperatorio. En cambio, en el postoperatorio inmediato (entendido como las 2 primeras horas tras la cirugía) es cuando el sangrado se manifiesta resultado del efecto fibrinolítico provocado por la retirada del torniquete²⁴. Este sangrado puede ser abundante.

En los últimos años, se podría decir que en nuestro entorno cada centro hospitalario en donde se realizan cirugías de la ATR ha intentado establecer diferentes protocolos de

actuación cuya finalidad es evitar la TSA. Estos protocolos de actuación son heterogéneos, y varían desde protocolos individualizados para cada paciente (tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio), a protocolos institucionales donde en toda ATR se procede igual (como es el caso del HSCSP). Por otro lado, es importante mencionar que durante la asamblea de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) celebrada en 2010 mediante la resolución 63.12, se impulsó a tomar todas las medidas necesarias para "la evaluación de los donantes y el aplazamiento , la extracción, verificación , tratamiento, almacenamiento , transporte y uso de los productos de la sangre , y el funcionamiento de los organismos reguladores con el fin de garantizar que el control reglamentario en el ámbito de la calidad y seguridad de los productos de la sangre a través de toda la cadena de transfusión cumplieran con las normas reconocidas internacionalmente". A partir de ese momento, en todos los estados miembros de la O.M.S se han desarrollado a nivel estatal y europeo para las distintas especialidades quirúrgicas, una serie de programas multidisciplinarios y multimodales para el manejo integral de los pacientes, con el objetivo de reducir el uso de las TSA innecesarias y mejorar la calidad de la atención, a todo esto se le conoce como el "*Patient Blood Managment*"(Manejo de la Sangre en el Paciente)^{53,92}.

Previo a la aparición del "*Patient Blood Managment*", en nuestro hospital, en el año 2006 ante la preocupación por el sangrado postoperatorio, el alto porcentaje de TSA en la cirugía de la ATR primaria y de revisión, y por las recientes expectativas bibliográficas del ATX en el control del sangrado postoperatorio (incluido en las recomendaciones del "*Patient Blood Managment*")⁹², se creó un grupo de trabajo con miembros del servicio de COT (el doctorando fue miembro de este grupo de trabajo), de anestesiología y del banco de sangre que se encargaron de diseñar el "protocolo asistencial de tratamiento con ATX

intravenoso para los pacientes que se intervenían de ATR primarias y de revisión en el HSCSP” (explicado en el apartado 3.3.1 de esta memoria). A partir del año 2006, este protocolo se instauró en nuestro centro, conllevando su uso en la práctica habitual desde esa fecha. Este protocolo asistencial de tratamiento con ATX intravenoso se ha seguido en todos los trabajos de esta tesis doctoral.

Durante la elaboración del protocolo asistencial mencionado se constató la falta de ensayos clínicos bien diseñados que evaluaran la eficacia y seguridad del ATX en la cirugía de la ATR de una manera fehaciente. Este hecho significó el punto de partida para la realización de los trabajos de investigación base de esta tesis doctoral.

El primer trabajo de esta memoria trata de un ensayo clínico (denominado ATRHEMOS), titulado “Eficacia y seguridad de la cola de fibrina y el ácido tranexámico para prevenir las pérdidas sanguíneas postoperatorias en la cirugía de la artroplastia total de rodilla primaria: Ensayo clínico con asignación aleatoria”. En este ensayo clínico se evaluó la eficacia y seguridad del ATX administrado por vía intravenosa y de acuerdo al protocolo asistencial establecido en el hospital en pacientes intervenidos de ATR. Se incluyeron un total de 172 pacientes (147 mujeres y 25 hombres) con una media de edad de 73,5 años. El grupo tratado con ATX intravenoso se comparó con el grupo control (pacientes tratados con hemostasia habitual). Se entiende por hemostasia habitual la coagulación de los vasos sangrantes durante la cirugía sin la aplicación de otra técnica.

La administración de ATX intravenoso redujo clínicamente y estadísticamente las pérdidas hemáticas por los drenajes como las pérdidas hemáticas totales y el porcentaje de pacientes que necesitaron ser transfundidos con sangre alogénica en comparación con la

hemostasia habitual. Los resultados de este ensayo clínico demostraron que el ATX, utilizado según el protocolo asistencial del HSCSP, es eficaz y seguro.

Además, en este primer ensayo clínico, el grupo de pacientes tratados con ATX intravenoso también se comparó con otros 2 grupos de pacientes tratados con cola de fibrina humana y bovina. La cola de fibrina humana fue "fabricada" por el Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña (grupo de tratamiento con cola de fibrina humana). La cola de fibrina bovina ensayada corresponde a la comercializada con el nombre de Tissucol® (grupo de tratamiento con cola de fibrina bovina). La administración de ATX intravenoso también redujo las pérdidas hemáticas totales y el porcentaje de pacientes transfundidos en comparación a los tratamientos activos (colas de fibrina). Esta diferencia entre los grupos de tratamiento también fue estadísticamente significativa. En contra, no se obtuvieron diferencias entre los grupos tratados con colas de fibrina (humana y bovina) y la hemostasia habitual. Aunque en este estudio no se observó que las colas de fibrina fueran mejor que la hemostasia habitual, este tratamiento había demostrado ser efectivo al reducir el sangrado en la cirugía de la ATR primaria^{45,45}, al estimular la cicatrización de la herida y, consecuentemente, al reducir la formación de adherencias y mejorando la movilidad⁴⁶. Una explicación a este resultado podría encontrarse en que algunas colas de fibrina comercializadas incluyen en su formulación el ATX. Las dos colas de fibrina (cola de fibrina humana fabricada por el banco de sangre y cola de fibrina comercializada (Tissucol®) utilizadas como grupos control de tratamiento activo, no incluye ATX en su formulación. Por tanto, nuestros resultados ponen en evidencia si la eficacia de las colas de fibrina comercializadas se deben a la cola de fibrina '*per se*' o se debe al efecto del ATX incluido en sus formulaciones.

A pesar de los buenos resultados en eficacia y seguridad del ATX intravenoso de este primer trabajo de investigación en la cirugía de la ATR primaria, los propios resultados aportaron pruebas que el 30% de los pacientes seleccionados no pudieron ser incluidos en el ensayo clínico por estar el ATX intravenoso contraindicado (de acuerdo al protocolo asistencial de nuestro hospital) en relación al posible efecto trombótico. Es decir, una parte importante de la población (1 de cada 3 pacientes, aproximadamente) que se intervenía de la cirugía de la ATR primaria no se podía beneficiar de la eficacia del ATX intravenoso. Ante este escenario, surgió la idea de encontrar otra vía de administración del ATX que fuera tan eficaz como la intravenosa, y que pudiera ser administrada a todos los pacientes intervenidos de ATR primaria sin causar acontecimientos adversos: aplicar el ATX tópicamente en las cirugías de ATR primarias. Se planteó la siguiente hipótesis "el ATX administrado por vía tópica es tan efectivo como el ATX administrado por vía intravenosa. Además, la cantidad de ATX que llegaría al torrente sanguíneo tras su administración por vía tópica es despreciable". El poder administrar el ATX por vía tópica comportaba, *'a priori'*, la posibilidad de poder tratar a aquellos pacientes en que el ATX intravenoso estaba contraindicado. Es cierto que en ese momento se desconocía si el ATX administrado por la vía tópica en la cirugía de la ATR se absorbía a nivel articular. Tampoco había estudios fiables que hubieran evaluado su farmacocinética y su posible efecto trombótico tras la administración tópica. Aunque debíamos ser cautos en cuanto a su utilización en esta cirugía, la administración de ATX por vía tópica había demostrado su efectividad y seguridad en el control del sangrado en otros tipos de cirugías: en el área maxilofacial⁹³ (extracciones dentarias); en otorrinolaringología⁹⁴ (tratamiento de la epistaxis), en cirugía ginecológica^{95,96} (hemorragias ginecológicas); y en cirugía cardíaca⁹⁷ donde las pérdidas hemáticas suelen ser importantes. De hecho, ésta fue la

especialidad pionera en el uso de antifibrinolíticos tópicos⁹⁸, siendo la administración tópica de ATX utilizada habitualmente⁹⁹. Todo ello fue la base para llevar a cabo el segundo ensayo clínico de esta memoria.

El segundo trabajo de esta memoria trata de un ensayo clínico (denominado TRANEXTOP), cuyo título en la publicación es "El ácido tranexámico tópico e intravenoso reduce las pérdidas sanguíneas versus la hemostasia habitual: Ensayo clínico, multicéntrico, con asignación aleatoria". En este ensayo clínico se evaluó la eficacia y seguridad del ATX administrado por vía intravenosa (de acuerdo al protocolo asistencial del hospital) y por vía tópica. Su objetivo fue aportar pruebas sobre las 2 vías de administración del ATX: vía tópica y vía intravenosa. Ambas vías de administración se compararon con la hemostasia habitual en la cirugía de la ATR primaria. Por motivos de seguridad, y ante la falta de evidencias del perfil de efectos adversos tras la administración tópica de ATX, se consideró prudente excluir a todos aquellos pacientes que el ATX intravenoso estaba contraindicado de acuerdo al protocolo asistencial del HSCSP.

El ensayo clínico TRANEXTOP se diseñó en el año 2010, momento en el que no había estudios comparativos publicados sobre la efectividad de la administración tópica e intravenosa de ATX. Desde entonces hasta la actualidad, varios ensayos clínicos¹⁰⁰⁻¹⁰⁹ han sido publicados y han comparado las dos vías de administración en la cirugía de la ATR primaria.

Referente a la dosis y a la posología de ATX intravenoso, se siguió el protocolo asistencial del HSCSP: dos dosis de 1g, una administrada antes de la cirugía y la segunda después de la retirada del torniquete. Referente a la dosis y a la posología de ATX tópico, se decidió administrar una dosis única de 1g de ATX tópico al finalizar la intervención quirúrgica. El ATX tópico se administró mediante una jeringa y difusor diseñado '*ad hoc*' para este ensayo clínico, aplicándose en los tejidos periarticulares alrededor del implante protésico y en el tejido celular subcutáneo. Se consideró que una dosis única de 1 g era la más adecuada en base a que una dosis pequeña de ATX sería más segura e igual de eficaz que una dosis más alta.

Se incluyeron un total de 150 pacientes (102 mujeres y 48 hombres) con una media de edad de 72,9 años. Los resultados de este segundo ensayo clínico aportaron pruebas sobre la eficacia y seguridad del ATX tópico. La administración de 2 g de ATX intravenoso y 1 g de ATX tópico fueron tratamientos eficaces y seguros para reducir las pérdidas hemáticas y la necesidad de TSA después de una cirugía de la ATR primaria en comparación con la hemostasia habitual. La eficacia del ATX administrado por vía intravenosa fue superior a la eficacia del ATX administrado por vía tópica, aunque no se obtuvo una significación estadística. Nuestros resultados están en línea con los resultados de estudios publicados en el momento de la redacción del protocolo de este ensayo clínico (TRANEXTOP)¹¹⁰ o con posterioridad. A diferencia de nuestros resultados, la eficacia publicada del ATX por vía tópica es similar a la eficacia del ATX por intravenosa^{100,102,104,105,107} o incluso superior^{103,111}. La gran variabilidad en las dosis utilizadas de ATX tópico en estos estudios (entre 250 mg y 3 g) podría explicar en parte esta diferencia en la eficacia.

En el primer artículo publicado sobre la eficacia del ATX tópico intraarticular en la cirugía de la ATR primaria¹¹⁰, se administró una dosis única de 1,5 g o de 3 g. La reducción del volumen total de pérdidas hemáticas del 20% (1,5 g) y del 25% (3 g) respecto a la hemostasia habitual, respectivamente, sugieren un efecto dosis-dependiente del ATX tópico, a mayor dosis mayor efectividad. Por otro lado, un metaanálisis sobre el ATX tópico en la cirugía de la ATR primaria¹¹² concluyó que la administración de 2 g es más efectiva que dosis más bajas administradas en términos del porcentaje de pacientes que requerían TSA. Estas dosis son mayores a la utilizada en este segundo ensayo clínico. Todo ello, sugiere que si se hubiera usado la misma dosis que en el grupo de ATX intravenoso (2 g) en el grupo de pacientes que recibieron ATX tópico, posiblemente el porcentaje de pacientes transfundidos hubiera sido inferior.

En este ensayo clínico (TRANEXTOP), el ATX por vía tópica se administró mediante una jeringa con difusor (en espray) y directamente sobre todas las estructuras alrededor de la articulación y los tejidos blandos al igual que otros autores hicieron posteriormente^{101,113}. Esta forma de aplicación con la articulación abierta facilita la distribución a todos los tejidos periarticulares. En cambio, otros autores lo han aplicado inyectándolo en la articulación después del cierre de la herida^{100,114-117}; o inundando la articulación antes del cierre de la herida^{110,118}, o a través del tubo de drenaje^{119,120}. Estas formas de aplicación del ATX tópico pueden estar relacionadas con una mala distribución del fármaco. Además, algunos autores diluyeron el ATX para su administración tópica en una solución salina de 80 mL¹²¹ a 100 mL^{110,122,123}. En nuestro estudio, el ATX no se diluyó, y se aplicó un volumen total de 10 mL (1 g). Este volumen fue suficiente para conseguir una buena cobertura de todos los tejidos blandos. Consideramos que esto es determinante para conseguir una buena eficacia en la administración tópica, ya que

dependiendo del volumen total administrado, pueden producirse pérdidas del fármaco por 'desbordamiento' antes del cierre de la herida¹²³.

El tercer trabajo de esta tesis doctoral consistió en un estudio de cohortes retrospectivo cuyo título en la publicación es, "Efectividad del ácido tranexámico en artroplastia total de rodilla de revisión", que también aportó pruebas sobre la efectividad y seguridad del ATX intravenoso en pacientes intervenidos de cirugía protésica de revisión de rodilla de acuerdo con el protocolo asistencial de nuestro hospital. Debido a que el número de pacientes intervenidos de prótesis de revisión de rodilla es bajo para hacer un estudio prospectivo en un periodo de tiempo razonable, se consideró que sería más viable realizar este trabajo como un diseño de estudio observacional retrospectivo.

Si bien en la cirugía de ATR primaria el sangrado puede ser abundante, en la cirugía de revisión protésica de rodilla éste es mucho mayor, pudiendo llegar a porcentajes de pacientes que requieren TSA del 50%¹²⁴. En nuestro estudio los resultados indican que el ATX intravenoso redujo el porcentaje de TSA en un 22% respecto a los pacientes que no fueron tratados con ATX intravenoso. Además, el ATX intravenoso disminuyó las pérdidas totales de sangre de una manera clínica y estadísticamente significativa. Este fue el primer artículo publicado en la bibliografía médica sobre la efectividad y seguridad del ATX en la cirugía de revisión de la ATR. Posterior a este trabajo, se publicaron 2 artículos^{77,78} que ratificaron nuestras conclusiones.

En resumen, estos 3 trabajos aportan pruebas de nivel 1b y 2b (*'Oxford Center for the Evidence'*) sobre la eficacia y seguridad del ATX administrado de forma intravenosa y tópica. Es decir, aportan suficientes fundamentos para aconsejar que el ATX sea utilizado en la práctica clínica de la cirugía de la ATR con un grado de recomendación 'A' (el más alto). Asimismo, los resultados de estos 3 trabajos validan el protocolo asistencial del tratamiento con ATX intravenoso del HSCSP, implementado en el 2006, tanto para cirugías de ATR primarias como de revisión. Además, se aportan datos para aconsejar la utilización tópica del ATX en la cirugía de la ATR.

Además, los 3 trabajos mencionados, que constituyen el cuerpo de esta tesis doctoral, durante el período de realización de esta memoria, el doctorando publicó 4 artículos relacionados con el uso del ATX en cirugía de la ATR, que se incluyen en esta memoria como documentación de soporte relacionada. Las 2 primeras publicaciones (cuarto y quinto trabajo de esta tesis doctoral) aportan pruebas sobre factores predictivos que pueden estar implicados en el sangrado postoperatorio: la anemia preoperatoria y la presión en los drenajes quirúrgicos. Las otras 2 publicaciones son artículos de revisión sobre el ATX en COT (sexto documento de esta tesis doctoral) y el ATX en la cirugía de la ATR (séptimo documento de esta tesis doctoral).

El cuarto trabajo de esta tesis doctoral consistió en un estudio retrospectivo, titulado "la transfusión de sangre en las artroplastias de miembros inferiores podría reducirse drásticamente si los cirujanos ortopédicos fueran conscientes de la anemia preoperatoria".

Se incluyeron de forma consecutiva un total de 276 pacientes (72% mujeres y 28% hombres) con una edad media de 72 años, intervenidos en nuestro hospital de cirugía protésica total de rodilla (172 pacientes) y de cirugía protésica total de cadera (102 pacientes). Se excluyeron a los pacientes intervenidos de cirugía protésica de revisión tanto de ATR como ATC, artroplastias tumorales, artroplastias de cadera parciales (unipolares o bipolares), artroplastias de rodilla unicompartmentales o patelo-femorales y las ATC bilaterales. El objetivo fue estudiar el impacto de la anemia preoperatoria sobre el porcentaje de pacientes que requirieron TSA.

Un 12% de los pacientes que se intervenían de ATR y ATC se intervinieron presentando anemia preoperatoria. La anemia preoperatoria fue el principal factor de riesgo (estadísticamente significativo) para que un paciente fuera transfundido. El porcentaje de pacientes que requirieron una TSA fue superior en la cirugía de la ATC que en la cirugía de la ATR, 46% y 22%, respectivamente. Esta diferencia de requerimientos transfusionales, inferior en la ATR, se relacionó directamente con la administración del ATX. En este tipo de cirugías, de acuerdo al protocolo asistencial del hospital, se administraba ATX a diferencia de las cirugías por ATC. Asimismo, se observó que se podría haber reducido drásticamente la necesidad de requerimientos de TSA en las artroplastias de miembros inferiores, si los cirujanos ortopédicos hubiesen sido conscientes de la anemia preoperatoria de sus pacientes. Retrasar un tiempo la cirugía para tratar y mejorar la anemia, e intervenir en condiciones óptimas respecto a la anemia, hubiese tenido un impacto en la reducción de la necesidad de TSA. Entonces, la estrategia más eficaz¹²⁵ para la prevención de la anemia preoperatoria es sin duda su identificación y tratamiento siempre que sea posible, y siempre antes del proceso quirúrgico.

El indicador analítico para la detección de la anemia es la cifra de concentración plasmática de la Hb. Este indicador es determinante como factor de riesgo para conocer la probabilidad para recibir una TSA en el postoperatorio. Según la OMS, la anemia se define como la concentración plasmática de Hb en sangre <13 g/dL en hombres y <12 g/dL para las mujeres. Si bien nosotros identificamos que un 12% de pacientes se intervenían con un cuadro anémico, otros autores cifran este porcentaje entre el 20% y el 40% de los pacientes intervenidos de forma programada de ATR o ATC^{126,52}, o hasta un 69% de pacientes intervenidos ATR y ATC (estudio retrospectivo)⁵². En nuestro estudio, un 50% de los pacientes que se intervenían de artroplastia con una concentración plasmática de Hb preoperatoria <13 g/dL recibieron una TSA. Este resultado está en línea con otros autores¹²⁷. Cabe destacar, que actualmente aplicando los programas del "*Patient blood Management*" (comentado anteriormente), ante un paciente con anemia se aconseja realizar una política de restricción transfusional. Hace pocos años la TSA parecía ser una necesidad indiscutible en todo paciente con anemia. Pero, actualmente, se supone que evitando la administración de concentrados de sangre en los pacientes anémicos se disminuye el riesgo, no despreciable, de producir efectos adversos (o complicaciones)⁵³. Asimismo, hay que tener en cuenta que la sangre alogénica es un producto caro y escaso y no exento de complicaciones.

El quinto trabajo de esta tesis doctoral trata de ensayo clínico, cuyo título en la publicación es "Baja frente a alta presión de los drenajes de aspiración después de la artroplastia total de rodilla: ensayo clínico, a doble ciego, controlado con asignación aleatoria". El objetivo de este ensayo clínico fue evaluar la eficacia de los drenajes de aspiración a baja presión continua en comparación con los drenajes cerrados de

aspiración a alta presión en la cirugía de la ATR. Éste fue el primer estudio realizado en el tiempo (el año 2005) de esta tesis doctoral. El protocolo asistencial de tratamiento con ATX del HSCSP se implementó en el año 2006 durante la inclusión de pacientes de este ensayo clínico, por tanto el ATX sólo se aplicó en algunos pacientes incluidos en el ensayo clínico.

Se incluyeron un total de 169 pacientes intervenidos de ATR con una edad media de 73 años (128 mujeres y 41 hombres). Ochenta y cuatro pacientes fueron asignados aleatoriamente para el grupo de drenaje experimental (se disminuyó manualmente la presión de absorción del drenaje) y 85 para el drenaje habitual (a la presión habitual del drenaje comercializado). La disminución de la presión de absorción de los drenajes no consiguió reducir el volumen de sangrado recogido en comparación a los drenajes habituales (alta presión) en la cirugía de la ATR. Brevemente, la finalidad de los drenajes es reducir la incidencia de hematomas postquirúrgicos, favorecer la curación de la herida y evitar las infecciones¹²⁸. Los drenajes se usan y se han usado durante muchos años para la recogida de la sangre retenida en los tejidos periarticulares. Sin embargo, actualmente su efectividad se ha puesto en duda y su uso es controvertido, especialmente en la cirugía de la ATR. Esta nueva actitud se ha visto reforzada por los resultados obtenidos por algunos autores¹²⁹ que no han relacionado el abandono del uso de los drenajes con un aumento de las complicaciones. Esto ha llevado a que ciertos cirujanos ortopédicos hayan dejado de utilizarlos. De todas formas, son escasos los ensayos clínicos que confirmen estos resultados, y especialmente, en cirugía de la ATR.

En los estudios de investigación clínica que componen esta memoria se han utilizado drenajes en todos los pacientes intervenidos de la ATR, como es la práctica habitual desde el inicio de estas cirugías en el HSCSP. El objetivo de utilizar drenajes es la de

proteger a los pacientes de posibles complicaciones relacionadas con el sangrado como la infección, el dolor postquirúrgico y el edema de la extremidad. Asimismo, en caso de un sangrado elevado, la posibilidad de poder cerrar el drenaje puede facilitar la compresión del vaso sangrante y así parar la hemorragia. Una vez controlado el sangrado, el drenaje puede volver a abrirse, sin que ello comporte un aumento de la morbilidad en los pacientes^{130,131}.

Por otro lado, y en relación a la tesis doctoral, tal como se ha comentado al final de la introducción de esta memoria, el primer resultado sobre el potencial terapéutico del ATX intravenoso corresponde al subgrupo de pacientes tratados con ATX en este ensayo clínico. Estos resultados prometedores sobre la efectividad del ATX en cirugía de la ATR, resultados no buscados en este ensayo clínico, fueron la base de la tesina del doctorando.

El sexto documento de esta tesis doctoral es un artículo de revisión cuyo título es "Ácido tranexámico en cirugía ortopédica". Este artículo fue solicitado por los editores de la revista de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (S.E.C.O.T.) como tema de actualización sobre el uso del ATX en COT.

Sólo destacar de este artículo de revisión en el ámbito de la traumatología, un ensayo clínico⁶⁶, con asignación aleatoria, en el que participaron 274 hospitales en 40 países y se incluyeron 20.000 pacientes que sufrieron un traumatismo con una pérdida sanguínea importante. Los resultados de este ensayo clínico demostraron que 1g de ATX

administrado en 10 minutos seguido de una perfusión de ATX de 120 mg/h durante 8 h reducía de manera estadísticamente significativa la mortalidad por todas las causas y la mortalidad debida al sangrado en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Por último, el séptimo documento de esta tesis doctoral también es un artículo de revisión cuyo título es "Ácido tranexámico en cirugía protésica de rodilla: Actualización". En este artículo se revisan los procedimientos utilizados para el ahorro transfusional, tanto farmacológicos como no farmacológicos, en COT y especialmente la utilidad del ATX en la cirugía de la ATR. En este artículo se publicó el protocolo asistencial de tratamiento con ATX intravenoso de nuestro hospital.

Referente a la seguridad del ATX, en los 5 trabajos de investigación clínica que se presentan en esta memoria no se recogieron acontecimientos adversos relacionados con el uso del ATX intravenoso. Este resultado está en línea con los diferentes metanálisis publicados durante el periodo de tiempo que esta tesis doctoral se ha estado gestando¹³²⁻¹³⁴. Igualmente, acorde a la ficha técnica del ATX (Amchafibrin®)⁶⁴, su administración intravenosa está relacionado con una baja incidencia de efectos adversos no "graves" como náuseas, vómitos y diarreas. Aunque no se referencia que el ATX esté relacionado con un aumento de la incidencia de complicaciones tromboembólicas, se recomienda que se debe valorar cuidadosamente su utilización en pacientes con historia de enfermedad tromboembólica, no recomendando su uso en aquellos pacientes con este antecedente. Esta baja, o prácticamente nula, incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el ATX podría estar relacionado con la dosis y la posología utilizadas. En concreto, en

todos los trabajos de esta memoria se utilizó dos dosis de 1g intravenoso. La primera dosis se administró antes del inicio de la cirugía y la segunda una vez finalizada la intervención quirúrgica. Igualmente, respecto al ATX tópico, la ausencia de acontecimientos adversos también podría explicarse, más aún, por la dosis y la posología utilizada: dosis única de 1g. Por tanto, se puede concluir que la utilización del ATX intravenoso, según el protocolo establecido en el HSCSP, y la utilización de 1g de ATX administrado por vía tópica, es segura a la dosis y posología mencionadas. Otra posible explicación a la baja frecuencia de acontecimientos adversos relacionados con ATX podría estar en la poca investigación clínica llevada a cabo con este fármaco.

Tal como se ha comentado, los resultados presentados en esta memoria aportan pruebas sobre una relación beneficio-riesgo favorable al uso del ATX en la cirugía de la ATR y, por tanto, se aconseja su utilización conforme a lo establecido en el protocolo terapéutico asistencial del HSCSP. Ahora bien, acorde con su ficha técnica⁶⁴, el ATX no tiene la indicación en COT. Desde una perspectiva legal (en el momento de redactar esta tesis doctoral), la utilización del ATX en la cirugía de la ATR es *'off label'* ("fuera de indicación", es decir, en condiciones diferentes a las autorizadas). En consecuencia, legalmente, su utilización en la cirugía de la ATR no estaría recomendada. Sólo comentar que según lo dispuesto en el real decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, en el capítulo III «Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas», artículo 13 «Requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en España», éste dice *«la utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las*

situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario». Los trabajos presentados en esta memoria se han realizado según lo establecido en el protocolo terapéutico asistencial del ATX en la cirugía de la ATR del HSCSP implementado en el año 2006. Por otro lado, el ATX está considerado un “medicamento huérfano” al tratarse de un tratamiento destinado a una enfermedad grave, o que produce incapacidades, y cuya comercialización resulta poco probable (no comercial) sin medidas de estímulo. De hecho, el ATX es un medicamento no desarrollado ampliamente por la industria farmacéutica por razones financieras, aunque responda a necesidades de salud pública. Cabe mencionar que los ensayos clínicos realizados en esta tesis fueron financiados mediante becas públicas del Ministerio de Salud y Política Social (“Ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente”) y los trabajos observacionales fueron financiados por el propio servicio de COT. A pesar de las pruebas aportadas en esta memoria, es muy probable que el laboratorio que comercializa el ATX en España no reivindique su utilización en COT ante la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

En línea a lo mencionado, según lo establecido recientemente para el manejo de los pacientes en el control del sangrado y dentro del marco del '*Patient blood Management*', el uso del ATX se ha incluido dentro de la metodología denominada GRADE ('*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*'). Esta metodología GRADE formula recomendaciones con la finalidad de conseguir la mayor eficacia y seguridad ante las estrategias perioperatorias utilizadas en las distintas especialidades quirúrgicas. Este método recomienda el uso del ATX en COT con el grado 2A.

Por ello, estos grupos no recomiendan el uso generalizado de ATX para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional en COT, sugiriendo su utilización en casos seleccionados, basándose en que se necesitan más estudios de seguridad antes de establecer una recomendación definitiva para estos fármacos⁵³. En resumen, ante este escenario y ante la falta de una guía terapéutica institucional o de las sociedades científicas de COT europea, española o catalana, es aconsejable que cada centro, donde se va a utilizar o utiliza el ATX en COT, diseñe un protocolo terapéutico asistencial como el establecido en nuestro centro. Además, es aconsejable que cuando se administre ATX a un paciente, siguiendo la normativa legal vigente, quede anotada en la historia clínica una frase como la siguiente "se administra ATX siguiendo el protocolo terapéutico asistencial del centro y el paciente firma el consentimiento".

LIMITACIONES

Diferentes limitaciones han de ser tenidas en cuenta en el momento de establecer las conclusiones.

1.- Una limitación metodológica presente en todos los ensayos clínicos realizados en esta memoria consistió que éstos no fueron cegados a los investigadores y al personal responsable de recoger las pérdidas hemáticas, debido principalmente a dificultades logísticas y económicas. Esto podría sobreestimar los resultados obtenidos. Sin embargo, esta limitación queda minimizada dado que las variables principales, volumen de sangrado y porcentaje de pacientes que requirieron una TSA, son o cuantitativas o fácilmente evaluables.

2.- Otra limitación metodológica común en los 2 ensayos clínicos base de esta tesis doctoral estuvo en que ambos ensayos clínicos fueron diseñados para comparar los tratamientos experimentales con la hemostasia habitual, es decir, no fueron diseñados para comparar los grupos experimentales (ATX intravenoso y tópico, colas de fibrina) entre sí. Por tanto, sólo se pudo realizar un análisis exploratorio entre los tratamientos experimentales. Se necesita llevar a cabo ensayos clínicos que sean diseñados para comparar el ATX con la cola de fibrina y para comparar las dos vías de administración del ATX entre sí.

3.- Si bien en los 2 ensayos clínicos presentados como base de esta tesis doctoral se calculó el tamaño de la muestra '*a priori*' (y se incluyó el número previsto al final de los

estudios), el total de pacientes tratados con ATX intravenoso fue de 93 pacientes, y de 50 pacientes con ATX tópico. Este tamaño de la muestra final podría sobreestimar los resultados obtenidos, sobre todo los relativos a seguridad del fármaco. Por tanto, se necesitarían más estudios de seguridad con un mayor número de pacientes antes de establecer una recomendación definitiva en la cirugía de la ATR primaria.

4.- El diseño observacional y retrospectivo del tercer trabajo base de esta tesis doctoral en cirugía de revisión de rodilla podría sobreestimar los resultados obtenidos. No obstante, estos resultados están en línea con los obtenidos en los dos ensayos clínicos base de esta memoria.

TRABAJOS FUTUROS DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Los resultados obtenidos constituyen los primeros de una línea de investigación viva. Nuevas dudas, nuevas preguntas han surgido a lo largo de estos años de duro trabajo y tras la interpretación de los resultados. Realizar estudios de investigación encaminados a dar respuesta a las mismas completaría o reforzaría la utilización de ATX en la cirugía de la ATR. A continuación se enumeran las mismas:

- 1.- La favorable relación beneficio riesgo del ATX en la cirugía de la ATR queda demostrada con los trabajos de esta memoria, validando el protocolo terapéutico asistencial del HSCSP, pero ¿la dosis y posología utilizadas es la ideal?, ¿se podría optimizar?. En el momento actual, no existe un consenso sobre cuál es la vía de administración óptima, ni sobre qué dosis es la más segura y eficaz, ni sobre que pauta (posología) es la más adecuada; ni cuál es el momento más adecuado para la administración del ATX.

Realizar estudios de farmacocinética del ATX tras su administración intravenosa y tópica, aportaría información que nos permitiría mejorar (o no) la dosis y posología. Además, nos permitiría conocer si el ATX se absorbe (hay concentraciones plasmáticas) tras su administración tópica.

Sólo comentar que asociado al ensayo clínico TRANEXTOP (segundo trabajo de esta memoria), se realizó un estudio farmacocinético a un subgrupo de 24 pacientes. Lamentablemente, no se pudieron obtener resultados de la concentración plasmática de ATX debido a 'errores' de laboratorio incomprensibles para el doctorando.

- 2.- En el postoperatorio inmediato es cuando se produce la mayor pérdida de sangre. Respecto a la administración tópica de ATX, no se conoce cuánto fármaco se podría "perder" en la sangre sobrante recogida mediante los drenajes. Conocer este dato, nos aportaría información que permitiría mejorar (o no) la dosis y posología.
- 3.- En la actualidad, los recursos que pueden ser destinados al gasto sanitario son limitados, por lo que es necesario racionalizar y priorizar la asignación de estos recursos a las opciones que presenten mayores ventajas económicas, siempre y cuando la salud de los pacientes no se vea amenazada.

La realización de estudios de fármaco-economía aportaría información valiosa para conocer cuál es la eficiencia del ATX en la cirugía de la ATR (y/o COT) en el ahorro de TSA frente a las diferentes alternativas terapéuticas disponibles en el mercado. Así, se contribuiría a determinar que opciones terapéuticas se deberían emplear de forma rutinaria.

- 4.- Los resultados obtenidos sobre la eficacia y seguridad del ATX administrado por vía tópica, sugieren que esta vía de administración es prometedora en el control del sangrado en la cirugía de la ATR, y pudiera ser la vía de administración alternativa a la vía intravenosa. No obstante, dado que un solo ensayo clínico no es suficiente para aconsejar la utilización del ATX por vía tópica en vez de la vía intravenosa; más

ensayos clínicos, con asignación aleatoria, y controlados son necesarios, cuyo objetivo sea conocer la eficacia y seguridad del ATX tópico.

5.- La tendencia actual sobre el uso de los drenajes ha cambiado en los últimos años, y apunta a la disminución en el tiempo de permanencia de los mismos y a retardar el tiempo de su apertura una vez terminada la intervención, incluso muchos cirujanos han dejado de utilizarlos. En el ensayo clínico ATRHEMOS utilizamos 2 drenajes colocados, uno articular y otro subcutáneo, permaneciendo colocados entre 48 y 36 horas. En cambio, en el estudio TRANEXTOP, variamos la técnica colocándose un sólo drenaje articular que se dejó cerrado durante la primera hora postoperatoria y se retiró a las 24 horas. La intención de dejar un solo drenaje articular y cerrado durante 1 hora radicaba en optimizar el efecto a nivel local del ATX sobre el sangrado postquirúrgico inmediato. Hacen falta estudios que aporten pruebas sobre el impacto del número de drenajes, el tiempo de permanencia, el sangrado quirúrgico y si se optimiza la eficacia del ATX.

6.- Actualmente, en el servicio de COT del HSCSP se están realizando 2 ensayos clínicos, en los que el doctorando participa activamente, donde se evalúa el sangrado postoperatorio con la administración de ATX tópico comparado con otros fármacos de aplicación tópica y con la hemostasia habitual.

El primer ensayo clínico titulado, "Prevención del sangrado postoperatorio: Ensayo clínico, multicéntrico, con asignación aleatoria, controlado, paralelo, que evalúa la eficacia del ATX y la cola de fibrina en fracturas subcapitales de fémur. Estudio TRANEXFER", recién finalizado el reclutamiento de los pacientes. Está pendiente de

publicación y servirá para la realización de la tesis doctoral al Dr. Marcos Jordán Sales.

El segundo ensayo clínico titulado, "Prevención del sangrado postoperatorio en cirugía de resección masiva de tumores óseos: Ensayo clínico multicéntrico, con asignación aleatoria, abierto, paralelo de tres brazos de tratamiento, que evalúa la eficacia del ATX tópico versus Evicel® tópico y hemostasia habitual." que en la actualidad está en fase de inclusión de pacientes. Estudio coordinado por la Dra. Ana Peiró Ibáñez.

CONCLUSIONES

Las conclusiones alcanzadas en los trabajos de investigación que conforman la presente tesis doctoral son las siguientes:

1.- ÁCIDO TRANEXÁMICO INTRAVENOSO EN LA CIRUGÍA DE LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA PRIMARIA

- El ácido tranexámico intravenoso administrado según el protocolo asistencial del “Hospital de la Santa Creu i Sant Pau” ha demostrado ser **eficaz** al reducir el sangrado total y el porcentaje de pacientes que requirieron de transfusión de sangre alogénica comparado con la hemostasia habitual en el periodo del postoperatorio en la cirugía de la artroplastia total de rodilla primaria
- El ácido tranexámico intravenoso administrado según el protocolo asistencial del “Hospital de la Santa Creu i Sant Pau” ha demostrado ser **seguro** al no haberse recogido acontecimientos adversos, ni al haberse asociado a signos o síntomas relacionados a complicaciones tromboembólicas en el periodo del postoperatorio en la cirugía de la artroplastia total de rodilla primaria.

2- ÁCIDO TRANEXÁMICO INTRAVENOSO EN LA CIRUGÍA DE LA CIRUGÍA DE REVISIÓN DE LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA

- El ácido tranexámico intravenoso administrado según el protocolo asistencial del “Hospital de la Santa Creu i Sant Pau” parece ser **eficaz** y **seguro** al reducir el sangrado total y el porcentaje de pacientes que requirieron de transfusión de sangre alogénica comparado con la hemostasia habitual en el periodo del postoperatorio en la en la cirugía de revisión de la artroplastia total de rodilla.

3- ÁCIDO TRANEXÁMICO TÓPICO EN LA CIRUGÍA DE LA ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA PRIMARIA

- El ácido tranexámico administrado por vía tópica a la dosis de 1 g al final del proceso quirúrgico ha demostrado ser **eficaz** al reducir el sangrado total y el porcentaje de pacientes que requirieron una transfusión de sangre alogénica en el periodo del postoperatorio en la cirugía de la artroplastia total de rodilla primaria comparada con la hemostasia habitual, y **seguro** al no haberse relacionado con acontecimientos adversos.

4.- OTRAS CONCLUSIONES

- A) Las pruebas aportadas en los trabajos de esta tesis doctoral validan el protocolo asistencial de tratamiento con ácido tranexámico intravenoso en la cirugía de la artroplastia total de rodilla primaria y en la cirugía de revisión de la artroplastia total de rodilla del "Hospital de la Santa Creu i Sant Pau", protocolo asistencial implementado en el año 2006.
- B) Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral cuestionan la eficacia atribuida a las colas de fibrina, al no observarse una reducción en el sangrado total y en el porcentaje de pacientes que requirieron una transfusión de sangre alogénica en el periodo del postoperatorio en la cirugía de la artroplastia total de rodilla primaria comparada con la hemostasia habitual.
- C) La anemia preoperatoria es el principal factor de riesgo para que un paciente requiera de transfusión de sangre alogénica en el periodo del postoperatorio. Por tanto, si se tuviera presente el estado anémico del paciente en el preoperatorio, se podría reducir drásticamente las necesidades transfusionales en las cirugías de las artroplastias totales de las extremidades inferiores.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Moran CG, Horton TC. Total knee replacement: the joint of the decade. A successful operation, for which there's a large unmet need. BMJ. 2000; 320:820.
- 2 NIH Consensus Panel. NIH Consensus Statement on total knee replacement December 8-10, 2003. J Bone Joint Surg (Am). 2004; 86:1328-35.
- 3 Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria (FENIN). [Consultado 10 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.fenin.es>
- 4 Saleh KJ, Santos ER, Ghomrawi HM, Parvizi J, Mulhall KJ. Socioeconomic issues and demographics in total knee arthroplasty revision. Clin Orthop Relat Res. 2006; 446:15-21.
- 5 Froimson MI. Reconstrucción y prótesis de rodilla. Orthopaedic Knowledge. Update. Home Study Sillabus. Edición en español. AOOS. 2006; 8:73-84.
- 6 Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. J Bone Joint Surg (Am). 2007; 89:780-5.
- 7 Howell DS, Treadwell BV, Trippel SB. Etiopathogenesis of osteoarthritis. Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management. Philadelphia: Saunders; 1992; 233-52.

-
- 8 Buckwalter JA, Martin J, Mankin HJ. Synovial joint degeneration and the syndrome of osteoarthritis. *Instr Course Lect.* 2000; 49:481-9.
 - 9 Sanchez Martín M.M, Vasallo Prieto JL, Vega Castrillo A. Patología degenerativa de la rodilla. *Manual de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, 2da edición, Editorial Medica Panamericana S. A. 2010: 1293-300.
 - 10 Ahlback S. Osteoarthrosis of the knee. A radiographic investigation. *Acta radiol Diagn.* 1968; 277:7-72.
 - 11 Hernigou PH, Bedevielle D, Bebeyre J, Goutallier D. Proximal tibial osteotomy for osteoarthritis with varus deformity. *J Bone Joint Surg (Am).* 1987; 69:332-54.
 - 12 Insall, JN. Historical development, classification, and characteristics of knee prostheses. In: *Surgery of the knee*, 2nd ed., Insall JN (Ed), Churchill Livingstone, New York. 1993.
 - 13 Stulberg SD, Loan P, Sarin V. Computer-assisted navigation in total knee replacement: results of an initial experience in thirty-five patients. *J Bone Joint Surg (Am).* 2002; 84:90-8.
 - 14 Ariza J, Euba G, Murillo O. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26:380-90.
 - 15 Phillips J E, Crane T P, Noy M, Elliott T S, Grimer R J. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg (Br).* 2006; 88:943-8.

-
- 16 Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill J J, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. Clin Orthop. 2008; 466:1710-5.
 - 17 Jämsen E, Varonen M, Huhtala H, Lehto M U, Lumio J, Konttinen Y T, Moilanen T. Incidence of prosthetic joint infections after primary knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2010; 25:87-92.
 - 18 Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR; Infectious diseases society of America. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2013; 56:1-25.
 - 19 Turpie AGG. Thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery: state of art. european instructional course lectures 9. Edited by George Bentley, Springer. 2009: 29-38.
 - 20 Rayan F, Konan S, Haddad FS. A review of periprosthetic fractures around total knee arthroplasties. Curr Orthop. 2008; 22:52-61.
 - 21 Kalairajah Y, Phil M, Simpson D. Blood loss after total knee replacement. J Bone Joint Surg (Br). 2005; 87:1480-2.
 - 22 Cushner FD, Foley I, Kessler D, Scuderi G, W. Scott WN. Blood management in revision total knee arthroplasty. Clin Orthop. 2002; 404:247-55.
 - 23 Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. Br J Anaesth. 2003; 90:596-9.

-
- 24 Petäjä J, Myllynen P, Myllylä G, Vahtera E. Fibrinolysis after application of a pneumatic tourniquet. *Acta Scandinavica*. 1987; 153:647-51.
 - 25 Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*. 1962; 51:224-32.
 - 26 Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br J Surg*. 1995; 82:582-7.
 - 27 Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D. Desmopressin use for minimizing perioperative blood transfusion. *Cochrane Database System Rev* 2004; 1: CD001884.
 - 28 Kotzé A, Carter LA, Scally AJ. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. *Br J Anaesth*. 2012; 108:943-52.
 - 29 Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, Fries D, Görlinger K, Haas T, Imberger G, Jacob M, Lancé M, Llau J, Mallett S, Meier J, Rahe-Meyer N, Samama CM, Smith A, Solomon C, Van der Linden P, Wikkelsø AJ, Wouters P, Wyffels P. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anesthesiol*. 2013; 30:270-382.
 - 30 Vamvakas EC, Blajchman MA. Blood still kills: six strategies to further reduce allogeneic blood transfusion-related mortality. *Transfusion medicine reviews*. 2010; 24:77-124.

-
- 31 Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogenic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma*. 2003; 54:908-14.
 - 32 Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hébert PC; ABLE Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion*. 2006; 46:2014-27.
 - 33 Prieto M, Banchs RJ. Riesgos de la transfusion sanguínea alogénica. *Tratado de medicina transfusional perioperatoria*. Elsevier, 1ª edició, 2010.
 - 34 Schreiber B, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The Risk of Transfusion. Transmitted viral infections. *NEJM*. 1999; 340:438-47.
 - 35 Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare G. M. T. What is really dangerous: anaemia or transfusion?. *British Journal of Anaesthesia*. 2011; 107:41-59.
 - 36 Guia d'indicacions per a la transfusió a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Comissió de Procediments Diagnòstics i Terapèutics. Grup de Treball sobre Transfusions. Barcelona. Marzo 2005.
 - 37 Vara R, Rosell J, Mekinassi KL, Prados N, Guerrero JA. The prophylaxis of deep vein thrombosis and complication of blood transfusion by normovolaemic haemodilution in the surgery of hip arthroplasty. *French J Orthop Surg* 1990; 4:210-13.
 - 38 Sinha A, Sinha M, Burgert S. Reinfusion of drained blood as alternative to homologous transfusion after total knee replacement. *Int Orthop*. 2001; 25:237-59.

-
- 39 Cieliński Ł, Kusz D, Hajduk G, Wojciechowski P, Igielski M, Gebuś M, Kusz B. Retransfusion of shed blood collected in drains after total knee replacement. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2010; 12:144-54.
- 40 Cheung KW, Chiu KH. Effect of drain pressure in total knee arthroplasty. *J Orthop Surg.* 2006; 14:163-6.
- 41 Gibbons CE, Solan MC, Ricketts DM, Patterson M. Cryotherapy compared with Robert Jones bandage after total knee replacement: a prospective randomized study. *Int Orthop.* 2001; 25:250-2.
- 42 Eschbach JW. Erythropoietin: the promise and the Facuss. *Kidney Int.* 1994; 44:70-6.
- 43 González JA, Martín E, De la Cruz JP. Farmacocinética e indicaciones de los preparados de hierro. Anemia y transfusión en cirugía. *SPICUM.* 2002:67-83.
- 44 Levy O, Martinowitz U, Oran A, Tauber C, Horoszkowski H. The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after knee arthroplasty: randomized, multicenter study. *J Bone Joint Surg (Am).* 1999; 81:1580-8.
- 45 Stütz H, Hempelmann G. The use of autologous fibrin glue to reduce perioperative. *Orthopädische Praxis.* 2004; 40: 696-701.
- 46 Everts PAM, Devilee RJJ, Oosterbos CJM, Mahoney CV. Schattenkerk ME, Knappe JTA, Zundert AV. Autologous platelet gel and fibrin sealant enhance the efficacy of total knee arthroplasty: improved range of motion, decreased length of stay and a

-
- reduced incidence of arthrofibrosis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007; 15:888-94.
- 47 Jesersched R, Clar H, Aigner C. Reduction of blood loss using high-dose aprotinin in major orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg (Br).* 2003; 85:174-7.
- 48 Thorpe CM, Murphy WG, Logan M. Use of aprotinin in knee replacement surgery. *Br J Anaesth.* 1994; 73:408-10.
- 49 Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto SN, Umemoto T. Aprotinin increases mortality as compared with tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009; 9:98-101.
- 50 Jordan D, Delphin E, Rose E. Prophylactic e-Aminocaproic Acid (EACA) Administration minimizes blood replacement therapy during cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1995; 80:827-9.
- 51 Beathe WS, Karkouti K, Wijasundera DN. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2009; 110:574-81.
- 52 Salido JA, Marín LA, Gómez LA, Zorrilla P, Martínez C. Preoperative haemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: analysis of predictive factors. *J bone Joint Surg (Am).* 2002; 84:216-20.
- 53 Canillas F, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA, Pavía-Molina J, Gómez-Luque A, Muñoz M. "Patient blood management" in orthopaedic surgery. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2015; 59:137-49.

-
- 54 Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 4:CD002042.
- 55 Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999; 57:1005-32.
- 56 O'Brien JG, Batisttini B, Zaharia F, Plante GE, Sirois P. Effects of tranexamic acid and aprotinin, two antifibrinolytic drugs, on PAF-induced plasma extravasation in unanesthetized rats. *Inflammation.* 2000; 24:411-29.
- 57 Anderson L, Nilsson IM, Nihehn JE, Hedner U, Granstrand B, Melander B. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminoethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scand J Haematol.* 1965; 2:230-47.
- 58 Isseta, C, Susen S, Charpentier F, May MA, Albadalejo P. Comment prévenir et traiter les complications hémorragiques induites par certains AAP per- et postopératoires? En "Agents antiplaquetaires et période périopératoire. Conférence d'experts. La collection de la SFAR. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Paris 2002.
- 59 Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand.* 1976; 47:486-88.
- 60 Casati V, Bellotti F, Gerli C. Tranexamic acid administration after cardiac surgery, a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology.* 2001; 94:8-14.

-
- 61 Benoni G, Lethagen S, Fredin H. The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty. *Thrombosis Res.* 1997; 85:195-206.
- 62 Ellis MH, Fredman B, Zohar E, Ifrach N, Jedeikin R. The effect of tourniquet application, tranexamic acid, and desmopressin on the procoagulant and fibrinolytic systems during total knee replacement. *J Clin Anesth.* 2001; 13:509-13.
- 63 Isetta C, Fisher F, Garraffo R. Plasma antifibrinolytic activity after two injections of two dosage of tranexamic acid. *Br J Anaesth.* 1997; 78:2-35.
- 64 Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Amchafibrin 500 mg solución inyectable [consultado 4 Jul 2015]. Disponible en: <http://aemps.es/cima/pdfs/es/ft/53939/FT53939.pdf>.
- 65 Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, et al. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2013 May;60:263.
- 66 CRASH-2 trial collaborators. 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; 376:23-32.
- 67 Lipsky AM, Abramovich A, Nadler R, Feinstein U, Shaked G, Kreiss Y, Glassberg E. Tranexamic acid in the prehospital setting: Israel defense forces' initial experience. *Injury.* 2014; 45:66-70.

-
- 68 Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3:CD001886.
- 69 Benoni G, Fredin H, Knebel R, Nilsson P. Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind study in 40 primary operations. *Acta Orthop Scand*. 2001; 72:442-8.
- 70 Yamasaki S, Masuhara K, Fuji T. Tranexamic Acid Reduces Postoperative Blood Loss in Cementless total Hip Arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2005; 87:766-70.
- 71 Rajesparan K, Biant LC, Ahmad M, Field RE. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2009; 91:776-83.
- 72 Ho KM, Ismail H. Use of intravenous Tranexamic Acid to Reduce Allogeneic Blood Transfusion in Total Hip and Knee Arthroplasty. A Meta-analysis. *Anaesth Intensive Care*. 2003; 31:529-37.
- 73 Brian J, Chase E, Rosenstein AD. The use of tranexamic acid in revision total hip arthroplasty: a pilot study. *Current Orthopaedic Practice*. 2009; 20:152-6.
- 74 Hsu CH, Lin PC, Kuo FC, Wang JW. A regime of two intravenous injections of tranexamic acid reduces blood loss in minimally invasive total hip arthroplasty: a prospective randomised double-blind study. *Bone Joint J*. 2015; 97:905-10.
- 75 Wei Z, Liu M. The effectiveness and safety of tranexamic acid in total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of 2720 cases. *Transfus Med*. 2015; 25:151-62.

-
- 76 Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, Vela E, Puig L, Escolano F. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. *Transfusion*. 2008; 48:519-25.
- 77 Smit KM, Naudie DD, Ralley FE, Berta DM, Howard JL. One dose of tranexamic acid is safe and effective in revision knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013; 28:112-5.
- 78 Samujh C, Falls TD, Wessel R, Smith L, Malkani AL. Decreased blood transfusion following revision total knee arthroplasty using tranexamic acid. *J Arthroplasty*. 2014; 29:182-5.
- 79 Neilipovitz DT, Murto K, Hall L, Barrowman NJ, Splinter WM. A Randomized trial of Tranexamic Acid to Reduce Blood Transfusion for Scoliosis Surgery. *Anaesth Analg*. 2001; 93:82-7.
- 80 Sethna NF, Zurakowski D, Brustowicz RM, Bacsik J, Sullivan LJ, Shapiro F. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery. *Anaesthesiology*. 2005; 102:727-32.
- 81 Raksakietisak M, Sathitkarnmanee B, Srisaen P, Duangrat T, Chinachoti T, Rushatamukayanunt P, Sakulpacharoen N. Two doses of tranexamic acid reduce blood transfusion in complex spine surgery: A prospective randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Jul 22. [Epub ahead of print].
- 82 Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: A systematic review of randomized trials. *Thromb Res*. 2009; 123:687-96.

-
- 83 Lozano M, Basora M, Peidro L, Merino I, Segur JM, Pereira A, Salazar F, Cid J, Lozano L, Mazzara R, Macule F. Effectiveness and safety of tranexamic acid administration during total knee arthroplasty. *Vox Sang*. 2008; 95:39-44.
- 84 Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion*. 2005; 45:1302-7.
- 85 Gill JB, Rosenstein A. The use of antifibrinolytic agents in total hip arthroplasty: A meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2006; 21:869-73.
- 86 Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, Samama CM, Molliex S. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery?. *Anesthesiology*. 2006; 105:1034-46.
- 87 Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and metaanalysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2011; 93:39-46.
- 88 Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason JM. Tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and metaanalysis. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2011; 93:1577-85.
- 89 Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2012; 94:1153-9.

-
- 90 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. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2001; 83:702-5.
- 91 Zohar E, Fredman B, Ellis MH, Ifrach N, Stern A, Jedeikin R. A comparative study of the postoperative allogeneic blood-sparing effects of tranexamic acid and of desmopressin after total knee replacement. *Transfusion*. 2001; 41:1285-89.
- 92 Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R, Lasocki S, Richards T, Slappendel R, Spahn DR. Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth*. 2012; 109:55-68.
- 93 Carter G, Goss A, Lloyd J, Tocchetti R. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: randomised prospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61:1432-5.
- 94 Athanasiadis T, Beule AG, Wormald PJ. Effects of topical antifibrinolytics in endoscopic sinus surgery: a pilot randomized controlled trial. *Am J Rhinol*. 2007; 21:737-42.
- 95 Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ*. 1996; 313:579-82.
- 96 Sekhavat L, tabatabaie A, Dalili M, Farajkhoda T, Tafti AD. Efficacy of tranexamic acid reducing blood loss after cesarean section. *J Matern Neonatal Med*. 2009; 22:72-5.

-
- 97 Esfandiari BR, Bistgani MM, Kabiri M. Low dose tranexamic acid effect on post-coronary artery bypass grafting bleeding. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2013; 21:669-74.
 - 98 Tatar H, Çiçek S, Demirkiliç U, Ozal E, Süer H, Oztürk O, I iklar H. Topical use of aprotinin in open heart operations. *Ann Thorac Surg.* 1993; 55:659-61.
 - 99 Koster A, Faraoni D, Levy JH. Antifibrinolytic Therapy for Cardiac Surgery: An Update. *Anesthesiology.* 2015 May 7. [Epub ahead of print].
 - 100 Hedge C, Wasnik S, Kulkarni S, Pradhan S, Shetty V. Simultaneous bilateral computer assisted total knee arthroplasty: the effect of intravenous or intraarticular tranexamic acid. *J Arthroplasty.* 2013; 28:1888-91
 - 101 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. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470:2605-12.
 - 102 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. *J Arthroplasty.* 2014; 29:1080-83.
 - 103 Seo JG, Moon YW, Park SH, Kim SM, Ko KR. The comparative efficacies of intra-articular and intravenous. tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013; 21:1869-74.
 - 104 Gomez-Barrena E, Ortega-Andreu M, Padilla-Eguiluz NG, Pérez- Chrzanowska H, Figueredo-Zalve R. Topical intra-articular compared with intravenous tranexamic

-
- acid to reduce blood loss in primary total knee replacement: a double-blind, randomized, controlled noninferiority clinical trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96:1937-44.
- 105 Huang Z, Ma J, Shen B, Pei F. Combination of intravenous and topical application of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *J Arthroplasty*. 2014; 29:2342-46.
- 106 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. *Knee*. 2014; 21:987-93.
- 107 Soni A, Saini R, Gulati A, Paul R, Bhatti S, Rajoli SR. Comparison between intravenous and intra-articular regimens of tranexamic acid in reducing blood loss during total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29:1525-7.
- 108 Sabatini L, Atzori F. Topical intra-articular and intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in total knee arthroplasty. *Ann Transl Med*. 2015; 3:18.
- 109 Hamlin BR, DiGioia AM, Plakseychuk AY, Levison TJ. Topical versus intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015; 30:384-6.
- 110 Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, Syed KA, Muhammad Ovais Hasan S, De Silva Y, Chung F. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2010; 92:2503-13.

-
- 111 Nawabi DH. Topical tranexamic acid was noninferior to intravenous tranexamic acid in controlling blood loss during total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2015; 97:343.
- 112 Panteli M, Papakostidis C, Dahabreh Z, Giannoudis PV. Topical tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Knee*. 2013; 20:300-9.
- 113 Alshryda S, Mason J, Vaghela M, Sarda P, Nargol A, Maheswaran S, Tulloch C, Anand S, Logishetty R, Stothart B, Hungin AP. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total knee replacement a randomized controlled trial (TRANX-K). *J Bone Joint Surg (Am)*. 2013; 95:1961-8.
- 114 Sa-Ngasoongsong P, Channoom T, Kawinwonggowit V, Woratanarat P, Chanplakorn P, Wibulpolprasert B, Wongsak S, Udomsubpayakul U, Wechmongkolgorn S, Lekpittaya N. Postoperative blood loss reduction in computer-assisted surgery total knee replacement by low dose intra-articular tranexamic acid injection together with 2-hour clamp drain: a prospective triple-blinded randomized controlled trial. *Orthop Rev (Pavia)*. 2011; 3:12.
- 115 Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y, Kubo S, Matsumoto T, Matsushita T, Chin T, Iguchi T, Kurosaka M, Kuroda R. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2011; 35:1639-45.
- 116 Digas G, Koutsogiannis I, Meletiadis G, Antonopoulou E, Karamoulas V, Bikos C. Intra-articular injection of tranexamic acid reduce blood loss in cemented

-
- total knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015 Jul 14. [Epub ahead of print].
- 117 Ishii Y, Noguchi H, Sato J, Tsuchiya C, Toyabe S. Effect of a single injection of tranexamic acid on blood loss after primary hybrid TKA. *Knee*. 2015; 22:197-200.
- 118 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. *J Arthroplasty*. 2014; 29:889-94.
- 119 Roy SP, Tanki UF, Dutta A, Jain SK, Nagi ON. Efficacy of intra-articular tranexamic acid in blood loss reduction following primary unilateral total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012; 20:2494-501.
- 120 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. *J Orthop Surg Res*. 2012; 7:32.
- 121 Gilbody J, Dhotar HS, Perruccio AV, Davey JR. Topical tranexamic acid reduces transfusion rates in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29:681-4.
- 122 Chimento GF, Huff T, Ochsner JL, Meyer M, Brandner L, Babin S. An evaluation of the use of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013; 28:74-7.
- 123 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. *J Arthroplasty*. 2014; 29:889-94.

-
- 124 Huff TW, Sculco TP. Management of bone loss in revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007; 22:32.
- 125 McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*. 200; 912:444-54
- 126 Saleh E, McClelland DBL, Hay A, Semple D, Walsh TS. Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potencial impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth*. 2007; 99:801-8.
- 127 Minoda Y, Sakawa A, Fukuoka S, Tada K, Takaoka K. Blood management for patients with hemoglobin level lower than 130 g/L in total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004; 124:317-19.
- 128 Cobb JP. Why use drains?. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1990; 72:993-95.
- 129 Parker MJ, Roberts C. Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
- 130 Upadhyay S, Raza HK. Letter to the Editor: Intra-articular injection of tranexamic acid to reduce blood loss after total knee arthroplasty. *J Orthop Surg*. 2014; 22:443-4.
- 131 Kiely N, Hockings M, Gambhir A. Does temporary clamping of drains following knee arthroplasty reduce blood loss? A randomised controlled trial. *Knee*. 2001; 8:325-7.

- 132 Tan J, Chen H, Liu Q, Chen C, Huang W. A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty. *J Surg Res.* 2013; 184:880-87.
- 133 Gandhi R, Evans HM, Mahomed SR, Mahomed NN. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res Note.* 2013; 6:184.
- 134 Fu DJ, Chen KN, Yang L. Meta-analysis to the effect of tranexamic acid on blood loss in total knee arthroplasty. *Orthopedic Journal of China.* 2012; 20:1172-7