

Nuria Pérez Jimeno

Eficacia del uso tópico del ácido tranexámico en un programa de ahorro de sangre en artroplastia de cadera

Departamento

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es

HERRERA RODRÍGUEZ, ANTONIO
MATEO AGUDO, JESÚS JAVIER

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

EFICACIA DEL USO TÓPICO DEL ÁCIDO
TRANEXÁMICO EN UN PROGRAMA DE AHORRO
DE SANGRE EN ARTROPLASTIA DE CADERA

Autor

Nuria Pérez Jimeno

Director/es

HERRERA RODRÍGUEZ, ANTONIO
MATEO AGUDO, JESÚS JAVIER

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2019

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



TESIS DOCTORAL

**"EFICACIA DEL USO TÓPICO DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO EN UN
PROGRAMA DE AHORRO DE SANGRE EN ARTROPLASTIA
TOTAL DE CADERA"**

NURIA PÉREZ JIMENO

Zaragoza, 2018

El Prof. D. Antonio Herrera Rodríguez, Catedrático Emérito de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

INFORMA:

Que el presente trabajo, titulado: "Eficacia del uso tópico del ácido tranexámico en un programa de ahorro de sangre en artroplastia total de cadera" de Dña. Nuria Pérez Jimeno, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta, con una extensa revisión bibliográfica sobre el tema para elaborar la discusión y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a 3 de Septiembre de dos mil dieciocho.



Fdo. Prof. D. Antonio Herrera Rodríguez

Director de la Tesis Doctoral

El Dr. D. Jesús Javier Mateo Agudo, Jefe de Sección de la Unidad de Cadera del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

INFORMA:

Que el presente trabajo, titulado: "Eficacia del uso tópico del ácido tranexámico en un programa de ahorro de sangre en artroplastia total de cadera" de Dña. Nuria Pérez Jimeno, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta, con una extensa revisión bibliográfica sobre el tema para elaborar la discusión y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a 3 de Septiembre de dos mil dieciocho.

Fdo. Dr. D. Jesús Javier Mateo Agudo

Co-Director de la Tesis Doctoral

A mis padres, Juan Andrés y María Sierra,

por su apoyo incondicional.

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todos nuestros pacientes y familias del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, sin los que no hubiera sido posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Prof. D. Antonio Herrera Rodríguez, Director de esta Tesis Doctoral, por su magnífica tutela y gran confianza, imprescindibles para la finalización de este trabajo.

Al Dr. D. Jesús Javier Mateo Agudo, Co-Director de esta Tesis Doctoral, por su gran apoyo y enorme dedicación, esenciales para la realización de este estudio.

Al Prof. D. Manuel Muñoz Gómez de la Universidad de Málaga, por su inestimable ayuda en el manejo e interpretación de los datos hematológicos empleados en este trabajo.

A Teresa, por su incalculable colaboración en la recopilación de historias clínicas.

Al Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por formarme como residente. Gracias por todo lo aprendido en lo profesional y en lo personal.

Al Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Obispo Polanco de Teruel, por acogerme en mis primeros años de adjunta. Gracias por vuestra paciencia y tranquilidad.

A mis padres, Juan Andrés y María Sierra, por apoyar continuamente mis sueños. Gracias por confiar y creer en mi siempre.

A David y Natalia, por vuestra amistad incondicional. Gracias por estar no solo en los buenos momentos.

En memoria a Ana, siempre estarás conmigo.

ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATX	Ácido tranexámico
BV	Volumen estimado de sangre corporal
CEICA	Comité de Ética en la Investigación de la Comunidad de Aragón
CH	Concentrado de hematíes
EBL	(Estimated blood loss) Pérdida estimada de sangre
ETE	Enfermedad / Evento tromboembólico
Hb	Hemoglobina
Hb_e	Punto más bajo de hemoglobina durante el ingreso
Hb_i	Hemoglobina antes de la cirugía
Hb_{loss}	Hemoglobina perdida con el sangrado
Hto	Hematocrito
IMC	Índice de Masa Corporal
INR	Razón Normalizada Internacional
LCC	Luxación congénita de cadera
NACF	Necrosis avascular de cabeza femoral
OMS	Organización Mundial de la Salud
postIQ	Posterior a la intervención quirúrgica
preIQ	Previo a la intervención quirúrgica
PTC	Prótesis total de cadera
TE	Tromboembolismo
TP	Tiempo de Protrombina
TTPa	Tiempo de Protrombina Parcial activado
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

ÍNDICE

ÍNDICE	1
CAPÍTULO 1. ELECCIÓN DEL TEMA	3
CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN	
2.1. ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA	7
2.2. NECESIDADES TRANSFUSIONALES. RIESGOS DE LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA	9
2.3. MEDIDAS DE AHORRO DE SANGRE	11
2.4. PROTOCOLO DE AHORRO DE SANGRE DE NUESTRO HOSPITAL	20
2.5. ÁCIDO TRANEXÁMICO	21
CAPÍTULO 3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	
3.1. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	31
3.2. HIPÓTESIS DE ESTUDIO	32
CAPÍTULO 4. MATERIAL Y MÉTODOS	
4.1. MODELO DE ESTUDIO	34
4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO	34
4.3. SUJETOS DE ESTUDIO	34
4.4. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	37
4.5. MATERIALES	39
4.6. VARIABLES DE ESTUDIO	40
4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	44
CAPÍTULO 5. RESULTADOS	
5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	46
5.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL	55
5.3. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	74
CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN	
6.1. DE LOS OBJETIVOS	81
6.2. DE LA METODOLOGÍA	83
6.3. DE LOS RESULTADOS	86
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES	90
CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA	92
ANEXOS	109

1. ELECCIÓN DEL TEMA

La prótesis total de cadera es un procedimiento quirúrgico muy exitoso, bien estandarizado y seguro. Pero sigue presentando ciertos problemas como la pérdida de sangre asociada. Desde el comienzo de mi residencia me fascinó la cirugía de cadera y me percaté de la alta importancia de la prevención de la anemia perioperatoria, de ahí la elección de este tema para el desarrollo de mi Tesis Doctoral.

El Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza introdujo las primeras medidas de ahorro de sangre en el año 2000. Fue primordial la aplicación de este tipo de medidas debido al número no desdeñable de accidentes y reacciones transfusionales, el problema de la inmunomodulación con influencia en el porcentaje de infecciones postoperatorias, el ahorro económico y los problemas de escasez de sangre alogénica.

La primera medida de ahorro de sangre consistió en la introducción de criterios restrictivos de transfusión. Posteriormente, se trató de buscar alternativas a la transfusión de sangre alogénica y se introdujo la autotransfusión para la cirugía electiva. En ese contexto, y como tratamiento preoperatorio de estos pacientes se adoptó la estimulación de la eritropoyesis con hierro intravenoso, ácido fólico y vitamina B₁₂. Durante los años 2003-2005, se llevaron a cabo estudios en el Servicio sobre la eficacia de la estimulación de la eritropoyesis en pacientes con fractura de cadera. Los problemas asociados a la autodonación (la anemización preoperatoria, los problemas de programación quirúrgica y, sobre todo, el alto número de unidades no utilizadas) llevaron al abandono de esta medida entre los años 2011-2012. Pero se conservó la estimulación de la eritropoyesis a la vista de los excelentes resultados sobre el ahorro de sangre en la fractura de cadera.

Con todas estas medidas se consiguió reducir la incidencia de transfusión alogénica en la cirugía de prótesis total de cadera desde cifras del 70% a alrededor del 45%.

Desde el año 2008 se empezó a utilizar de forma irregular el ácido tranexámico intravenoso perioperatoriamente, aunque no se llegó a sistematizar su uso. En los años siguientes aparecen las primeras publicaciones sobre los efectos beneficiosos y la seguridad del ácido tranexámico tópico, que llevaron a considerar su uso sistemático en la cirugía

protésica de cadera y rodilla. Por ello, a partir del año 2012, la Unidad de Cadera incluyó esta medida en su protocolo de ahorro de sangre.

La introducción del uso sistemático de ácido tranexámico tópico parecía reducir las necesidades transfusionales, sin embargo carecíamos de estudios que cuantificaran su impacto en nuestro protocolo de ahorro de sangre. Para comprobar la eficacia de esta nueva medida, se planificó generar una cohorte de pacientes tratados con ácido tranexámico tópico que incluyera todas las cirugías primarias de prótesis total de cadera efectuadas en el año 2012. Este grupo se podría comparar con otra cohorte similar formada por cirugías primarias de artroplastia total de cadera realizadas inmediatamente antes de la introducción del ácido tranexámico tópico.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA

La artroplastia total de cadera consiste en la sustitución completa de la articulación de la cadera por materiales sintéticos biocompatibles. Las indicaciones de dicho procedimiento incluyen todas aquellas enfermedades o situaciones que interfieren con el normal funcionamiento de la articulación como pueden ser: artrosis, artritis inflamatoria, secuelas de enfermedad de Perthes, coxartrosis secundaria por displasia de cadera, osteonecrosis, tumores y fracturas (1). El número de implantes realizados sigue incrementándose con los años, debido tanto al aumento de la edad de la población como al éxito del procedimiento, y se calcula que se colocan alrededor de 500.000 prótesis totales de cadera anualmente en todo el mundo (2, 3).

Su principal indicación es el dolor intenso y crónico que no cede con tratamiento conservador, que suele ir acompañado de fracaso funcional de la articulación. El objetivo, en todos los casos, es el alivio del dolor y la mejora de la función articular. La decisión quirúrgica debe tomarse teniendo en cuenta tanto los riesgos como los beneficios potenciales. La comprensión tanto del procedimiento como de los resultados esperados es una parte muy importante de este proceso que permitirá al paciente tener una expectativa realista de los resultados (3, 4). La prótesis total de cadera es uno de los procedimientos ortopédicos más exitosos que se realizan hoy en día porque consigue, de forma predecible, disminuir el dolor, mejorar la función y, sobre todo, la calidad de vida de los pacientes con patología degenerativa o inflamatoria de cadera (1).

La artroplastia total de cadera, cementada o no, comprende fundamentalmente dos partes: un componente femoral o vástago, que se introduce en el canal medular del fémur y en cuyo extremo libre se adapta una cabeza esférica; y un componente acetabular que articula con la cabeza esférica del vástago femoral. A su vez, el componente acetabular no cementado está formado por dos elementos: una cúpula hemiesférica metálica, o anillo acetabular, que se fija en el acetábulo óseo; y un núcleo, o inserto, que se encaja en la cúpula metálica de soporte. La cabeza esférica del componente femoral articula con el inserto del componente acetabular constituyendo el denominado par de fricción (1).

La evolución histórica de la artroplastia de cadera ha venido dictada por la necesidad de resolver los problemas y complicaciones asociados al uso del implante: aflojamiento de los componentes, fallo del implante, desgaste del par de fricción, inestabilidad, infección o fracturas periprotésicas. De la fijación cementada inicial se pasó a diseños no cementados que buscan la osteointegración de los componentes. Los avances en la ciencia de los materiales han permitido obtener componentes y pares de fricción de mayor calidad. Todos estos esfuerzos se han dirigido a un objetivo primordial, que es mejorar la longevidad del implante (5).

La sustitución total de cadera es un procedimiento quirúrgico agresivo que requiere exponer superficies óseas amplias, por las que se produce un sangrado relevante (6, 7). La anemia postquirúrgica es una consecuencia directa del sangrado perioperatorio, pudiendo desencadenar sucesos potencialmente graves para la salud del paciente, retrasar su recuperación e incrementar su estancia hospitalaria.

2.2. NECESIDADES TRANSFUSIONALES. RIESGOS DE LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

Pese a una correcta hemostasia y una adecuada técnica quirúrgica, las pérdidas sanguíneas tras una artroplastia total de cadera superan los 1000 ml (8, 9). Entre el 11 y el 67% de las cirugías de prótesis de cadera requieren transfusiones de sangre postoperatorias (10, 11). Cuando la anemia se instaura de forma aguda, como ocurre en la pérdida hemática perioperatoria, la transfusión de sangre alogénica ha sido el método más frecuentemente utilizado para restaurar de manera rápida y efectiva los niveles de hemoglobina. Esta elevada utilización de la transfusión sanguínea se justifica por el aumento de la morbimortalidad asociada a la anemia aguda, especialmente en los pacientes de edad avanzada, que tienen una menor capacidad de respuesta de sus mecanismos compensadores (12-15).

Sin embargo, como es conocido, la transfusión sanguínea homóloga no debe considerarse como una terapia exenta de riesgos o efectos secundarios. Entre los riesgos clásicos figuran la transmisión de enfermedades víricas y bacterianas, además de las reacciones transfusionales, sean o no de origen inmunológico (16). La transfusión sanguínea en los países desarrollados nunca ha sido tan segura como en la actualidad con respecto a la transmisión de enfermedades víricas, como son el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1:1.468.000-1:1.470.000), y las hepatitis B (1:31.000-1:205.000) o C (1:1.935.000-1:3.100.000). También ha disminuido mucho la posibilidad de contaminación bacteriana de las unidades de sangre, que se asocia con sepsis postransfusionales. Pero en los últimos tiempos, han surgido casos de transmisión de paludismo, enfermedad de Chagas y leishmaniasis. Además del riesgo de transmisión de enfermedades mediadas por priones, como la variante humana de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ), de la cual se describió el primer caso en el año 2004 (17, 18).

Para conseguir la calidad y seguridad de la sangre existente en nuestro entorno se le debe someter a numerosas pruebas serológicas de gran especificidad. Este hecho, junto a la

introducción de programas universales de leucorreducción ha provocado un aumento muy considerable en su coste y ha disminuido su disponibilidad (19).

Así mismo, en los últimos años, se ha descrito un estado de inmunomodulación producida por la transfusión de sangre alogénica, que estaría asociado a un aumento en la morbimortalidad (especialmente aumentos en las infecciones postoperatorias y problemas en la cicatrización de las heridas quirúrgicas) en los pacientes transfundidos, respecto de los que no lo han sido, lo que incrementaría las estancias y costes hospitalarios.

La literatura corrobora que los pacientes transfundidos presentan mayores porcentajes de infección postoperatoria que los no transfundidos, siendo más evidente en la cirugía traumatológica que en la cirugía ortopédica programada (20). Otros estudios muestran a la transfusión de sangre alogénica como único factor significativo de predicción de problemas en la cicatrización de las heridas debido a la disminución en los niveles de factores proangiogénicos esenciales para la cicatrización de las heridas, como la interleucina-8 (21), así como de la producción de eritropoyetina endógena (22).

A las complicaciones descritas del uso de sangre homóloga, debe unirse la escasez de la misma, que obliga en algunas ocasiones a la suspensión de intervenciones quirúrgicas programadas por falta de sangre.

2.3. MEDIDAS DE AHORRO DE SANGRE

Debido a todos los potenciales riesgos referidos en el punto anterior, hemos asistido, durante las últimas décadas, a un intenso trabajo investigador orientado al desarrollo de medidas de ahorro de sangre, búsqueda de alternativas a la transfusión de sangre alogénica y tratamiento de la anemia postoperatoria.

2.3.1 CRITERIOS TRANSFUSIONALES RESTRICTIVOS

Para desarrollar una óptima estrategia transfusional, es necesario definir los niveles de hemoglobina que marcan el límite por debajo del cual estaría indicado transfundir y por encima del cual no. La diferente tasa transfusional que se observa en la literatura es debida a los diferentes criterios transfusionales, en su mayoría liberales.

Se consideran criterios transfusionales restrictivos, por oposición a los criterios transfusionales liberales, aquellos en los que no se transfunde si no aparecen síntomas de anemia aguda, tales como: hipotensión, taquicardia, taquipnea, mareo y/o fatiga (17); o si presentan valores de hemoglobina inferiores a 7-8 g/dl, o 9 g/dl en pacientes cardiopatas.

La adopción de criterios transfusionales restrictivos aporta un ahorro de concentrados de hematíes, que pueden reservarse para su utilización en otros pacientes, pero además disponemos de estudios que muestran mejores resultados en pacientes sometidos a criterios transfusionales restrictivos (23, 24).

Un ensayo clínico aleatorizado, de calidad, que compara los resultados de pacientes sometidos a criterios transfusionales restrictivos frente a criterios transfusionales liberales fue el ensayo TRICC (Transfusion Requirements in Critical Care), llevado a cabo en pacientes críticos. En estos pacientes, sin antecedentes de patología cardiaca, la aplicación de criterios transfusionales restrictivos tendía a aumentar la supervivencia a los 30 días, aunque este aumento únicamente adquirió significación estadística en los pacientes más jóvenes y menos graves (25). Los resultados de este ensayo, y de otros dos realizados con más de 100 pacientes, que mostraron resultados similares (26, 27), llevaron a Hill (28), en un

metaanálisis realizado para la Cochrane, a concluir que la adopción de criterios transfusionales restrictivos es recomendable en pacientes que no presenten enfermedades cardíacas graves.

En otros estudios con pacientes cardiopatas (29, 30), se concluye que la práctica transfusional restrictiva, con un umbral de transfusión fijado en un nivel de hemoglobina de 7 g/dl, atendiendo a la supervivencia, es al menos tan efectivo, y podría resultar superior, a una estrategia transfusional liberal con un umbral de transfusión fijado en 10 g/dl. Otro trabajo (31) realizado en pacientes que iban a ser sometidos a artroplastia total de rodilla o cadera con antecedentes de isquemia miocárdica concluyó que la utilización de criterios transfusionales restrictivos, con umbrales de hemoglobina de 8 g/dl, no se asocia a un aumento de la patología cardíaca ni a otro tipo de morbilidad postoperatoria ni a incremento de estancia hospitalaria.

Los estudios en pacientes con fractura de cadera son escasos. Carson (32) realizó un pequeño ensayo clínico aleatorizado en el que comparó la aplicación de criterios transfusionales restrictivos frente a liberales en 80 pacientes. En este trabajo no se encontraron diferencias entre las dos alternativas, incluso los pacientes incluidos en el grupo de criterios transfusionales restrictivos tendían a presentar menor morbilidad. Sin embargo las conclusiones quedaron limitadas por el pequeño tamaño muestral. En trabajos recientes, realizados en pacientes con fractura de cadera, se encontró que la actitud restrictiva hacia la transfusión de sangre es una opción efectiva y segura. Pero son estudios con seguimiento a corto plazo, en los que se indica la necesidad de aumentar casuística y periodo investigador para incrementar la potencia de los mismos (33).

Por tanto, los criterios transfusionales restrictivos están respaldados por la evidencia y figuran en las principales guías de práctica clínica de procesos quirúrgicos (34, 35). También las legislaciones de distintos países, como el nuestro, defienden estos criterios y los promueven (36, 37). En lo que se refiere a pacientes ancianos, de edad superior a 80 años, la mayoría de las recomendaciones aconsejan transfundir únicamente si existe clínica de anemia aguda o presencia de valores de hemoglobina inferior a 8 g/dl (17, 35).

2.3.2. TRANSFUSIÓN DE SANGRE AUTÓLOGA

La transfusión de sangre autóloga (autotransfusión) soluciona importantes problemas asociados a la transfusión alogénica. Se eliminan las posibles complicaciones de carácter inmunológico, desaparece el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas y disminuye el consumo de unidades de sangre donadas para uso general. Sin embargo, no se controlan muchas de las posibles complicaciones no inmunológicas asociadas a la transfusión de sangre.

Donación de sangre autóloga preoperatoria

Los programas de donación de sangre autóloga preoperatoria disminuyen de forma efectiva el riesgo de transfusión alogénica. Los resultados del metaanálisis de Carless (38) que analiza las diferentes estrategias de ahorro de sangre homóloga basadas en la reinfusión de sangre autóloga, indican que la autotransfusión preoperatoria globalmente reduce en un 63% la probabilidad de recibir transfusión de sangre alogénica variando en función del tipo de cirugía y de la existencia o no de un protocolo de transfusión.

Feagan (39) también observa una disminución de la tasa de transfusión de sangre alogénica en artroplastia primaria de rodilla desde un 24,5% hasta un 15,3%. Sin embargo, destaca que los pacientes incluidos en un programa de autodonación presentan mejores condiciones médicas basales que aquellos que no están incluidos. La inclusión en el programa exige unas condiciones médicas y analíticas mínimas (nivel de hemoglobina previo a la predonación igual y mayor de 11 g/dl) que suponen un menor riesgo de transfusión de sangre homóloga. Por tanto, esta técnica de ahorro de sangre no se aplicaría en aquellos pacientes que no cumplan dichas condiciones mínimas siendo preciso desarrollar otras alternativas de ahorro de sangre.

Además, en nuestra experiencia, la autotransfusión preoperatoria requiere una adecuada programación de la cirugía para evitar la caducidad de las unidades predonadas, ya que tienen un tiempo máximo de almacenaje de 35 días. Por lo que es necesaria una buena coordinación entre los Servicios (Hematología, Anestesia-Reanimación y Servicios

Quirúrgicos) implicados en el proceso. Un inconveniente importante de la predonación es que implica la posibilidad de presentar niveles de concentración de hemoglobina preoperatorios inferiores y en consecuencia incremento del riesgo de anemia perioperatoria. En el extremo opuesto, otro inconveniente de la autodonación es la necesidad de desechar un número importante de unidades de sangre no utilizada.

Hemodilución normovolémica

La hemodilución normovolémica consiste en la extracción de un volumen de sangre del paciente y la sustitución del mismo por soluciones coloidales naturales (albúmina humana) o sintéticas (dextranos, gelatinas o almidones). De este modo se reduce la masa eritrocitaria, y ante una hemorragia, se pierde fundamentalmente plasma o su sustituto (solución diluyente), y se evita la pérdida de masa eritrocitaria, la cual será reinfundida tras la cirugía.

Aunque esta técnica es defendida frente a la autotransfusión predepósito por algunos autores (40, 41), y cuenta con amplia implantación en algunos países tales como Alemania o Estados Unidos, no existe bibliografía extensa en cirugía no programada. La principal limitación de esta técnica se encuentra en los pacientes con fractura de cadera, ya que la mayoría presentan anemia preoperatoria lo que limita el volumen de sangre a extraer. Su eficacia en cirugía electiva tiende a anularse cuando se asocian otras medidas de ahorro de sangre (38, 42).

Recuperadores de sangre

La recuperación intraoperatoria se basa en la aspiración de sangre del campo quirúrgico, procesamiento y reinfusión mediante un dispositivo automatizado conocido como autotransfusor o "cell saver" (43).

La recuperación postoperatoria consiste en la recuperación, procesamiento y reinfusión posterior de la sangre procedente de los drenajes postoperatorios. Aunque se han publicado trabajos en su contra, la recuperación de sangre postoperatoria ha demostrado

ser eficaz en la reducción del riesgo de recibir transfusión tras cirugía protésica de cadera, aunque no reduce el número de unidades transfundidas (44-46). Sin embargo, en estudios en los que los pacientes han sido incluidos en un programa de donación de sangre autóloga preoperatoria, el beneficio añadido que se obtiene de esta técnica es menor.

2.3.3. ESTIMULACIÓN DE LA ERITROPOYESIS

Hierro oral

El tratamiento de elección de la anemia ferropénica es el hierro oral, en concreto el sulfato ferroso (47). Debe administrarse preferentemente en ayunas. Su absorción mejora en un medio ácido, por lo que el ácido ascórbico la potencia. Las tetraciclinas, los inhibidores de la bomba de protones y los antiácidos interfieren en su absorción. Está contraindicado en casos de enfermedad inflamatoria gastrointestinal, de úlcus gástrico o duodenal y de hemorragia digestiva alta. Puede provocar una dispepsia a los 30-60 minutos de la toma, siendo este efecto dosis-dependiente.

La administración de hierro oral está indicada en pacientes incluidos en un programa de autodonación preoperatoria y en pacientes tratados con eritropoyetina preoperatoria. La administración preoperatoria de hierro oral se ha mostrado eficaz para mejorar las cifras de hemoglobina en pacientes programados para cirugía de prótesis de cadera y rodilla (48, 49). Aunque su eficacia es muy inferior a la administración de hierro intravenoso. En cambio, en el contexto de una fractura, su absorción estaría disminuida, por lo que pierde su utilidad en favor de la vía intravenosa. Tampoco es eficaz para el tratamiento de la anemia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía protésica de cadera y rodilla (50, 51).

Hierro intravenoso

Las indicaciones del hierro intravenoso son la intolerancia o contraindicación al tratamiento con hierro oral, la mala absorción intestinal, las pérdidas incontroladas de sangre y el déficit funcional de hierro.

La aparición del hierro sacarosa con un mejor perfil de seguridad que su predecesor, el hierro dextrano, que se asociaba con un alto índice de complicaciones (25%) y un riesgo de shock anafiláctico de un 2%, ha permitido una expansión en su utilización y la aparición de nuevas indicaciones (52).

La buena tolerancia clínica del hierro sacarosa es debida a que su estructura molecular es muy similar a la de la ferritina. Su inicio de acción es rápido, a los 5 minutos de la administración ya está disponible en la médula ósea, y prolongado en el tiempo, su acción máxima tiene lugar a los 15-30 días de la administración. Su eliminación renal es escasa.

Los efectos secundarios son escasos (menos del 0,5%) y leves, tales como: dolor a la administración, flebitis, sabor metálico e hipotensión, que se relaciona con la velocidad de la administración. La incidencia de reacciones adversas en el tratamiento con hierro oral puede alcanzar el 40%, lo que nos reafirma en la consideración del hierro intravenoso como un fármaco seguro y con buena tolerancia. No se ha demostrado un incremento en las tasas de infección o de mortalidad asociado a su uso (53).

El hierro intravenoso se ha utilizado para la optimización en programas de autodonación, sobre todo en casos en los que se asocia una enfermedad inflamatoria crónica, en programas de autodonación agresivos en los que se pretende obtener al menos cuatro unidades predonadas y en los que se asocia tratamiento con eritropoyetina exógena. También se ha empleado para incrementar la efectividad de la administración de eritropoyetina perioperatoria, en el tratamiento de la anemia de enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, en pacientes críticos, en cirugía urgente y en la anemia postparto (54).

En cirugía electiva de cadera, el tratamiento perioperatorio con hierro intravenoso mejora los niveles de hemoglobina y reduce la incidencia de transfusión (55).

Eritropoyetina exógena

La primera patología para la que se autorizó el uso de la eritropoyetina exógena (eritropoyetina recombinante humana) fue la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. Con el paso del tiempo, se han ido ampliando sus indicaciones. Actualmente, está aceptado su uso para el tratamiento de la anemia y prevención de transfusión de sangre alogénica en pacientes infectados por el VIH en tratamiento con zidovudina, en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico o con una neoplasia amieloide, en programas de donación autóloga preoperatoria, en procesos de cirugía ortopédica, en pacientes pediátricos y en pacientes críticos (56).

La eritropoyetina exógena solo debería administrarse en casos de cirugía electiva si se prevé un sangrado perioperatorio moderado-alto o en casos de pacientes críticos con una hemoglobina preoperatoria inferior a 13 g/dl. El objetivo terapéutico debe ser incrementar al menos 1 g/dl el nivel de hemoglobina y el tratamiento debe interrumpirse si se alcanza un nivel de hemoglobina de 15 g/dl.

La eritropoyetina humana recombinante administrada preoperatoriamente ha demostrado su eficacia frente al placebo para reducir el riesgo de transfusión de sangre alogénica en cirugía ortopédica y cardíaca (57). La máxima eficacia se consigue en pacientes con hemoglobina entre 10-13 g/dl. Su capacidad de mejorar la hemoglobina preoperatoria es independiente de la edad, resultando igual de eficaz en pacientes de edad avanzada.

Además ha demostrado su eficacia como coadyuvante de la donación autóloga preoperatoria en cirugía ortopédica y cardíaca. La mejor relación coste-beneficio se consigue en las intervenciones potencialmente más sangrantes que requieran múltiples unidades autólogas (más de tres), ya que permite conseguir las unidades de sangre autólogas preoperatorias deseadas manteniendo un adecuado nivel de hemoglobina preoperatoria (56, 58).

El tratamiento con eritropoyetina debe complementarse con el aporte de hierro, para evitar una estimulación de la eritropoyesis deficitaria en hierro. La forma de

administración, oral o intravenosa, dependerá del momento en que tenga lugar el tratamiento, antes o después de la cirugía, de la capacidad de absorción de hierro oral y de la existencia de patología gástrica que pueda contraindicar su tratamiento.

Los efectos secundarios tras su administración son escasos en el paciente quirúrgico, sin embargo suele excluirse del protocolo de tratamiento con eritropoyetina a pacientes con patología cardiovascular grave, hipertensión arterial no controlada y antecedentes de enfermedad tromboembólica (59).

2.3.4. ANTIFIBRINOLÍTICOS

Aprotinina

La aprotinina ha demostrado disminuir el sangrado periquirúrgico en cirugía cardiaca y cirugía hepática. En cirugía ortopédica su uso está condicionado por el riesgo elevado de reacción anafiláctica en casos de reexposición y por el riesgo de trombosis derivado de su efecto antifibrinolítico. Ha sido utilizada en cirugía protésica de cadera unilateral, bilateral y de revisión, en cirugía protésica de rodilla, en cirugía de raquis, en cirugía tumoral y en recambios protésicos sépticos. Estos estudios demuestran una disminución del sangrado entre el 25 y el 60%, siendo más acusada en procesos en los que la pérdida hemática es mayor.

Se recomienda limitar su uso a los casos en los que se estime un sangrado elevado (como son las artroplastias bilaterales y de revisión), o para pacientes en los que otras estrategias de ahorro de sangre no son aplicables (testigos de Jehová) (60).

En el año 2007, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) suspendió la comercialización de la aprotinina por la elevada tasa de mortalidad asociada a su uso, que se detectó en un estudio canadiense sobre la reducción del sangrado en cirugía cardiaca (61).

Ácido tranexámico

El ácido tranexámico es un inhibidor de la fibrinólisis. Su utilización en cirugía protésica de cadera y rodilla ha demostrado una disminución del sangrado perquirúrgico, una disminución de unidades de sangre transfundidas y un menor número de pacientes expuestos a sangre alogénica. Su utilización, al igual que la aprotinina, está condicionada por la posibilidad de un aumento del riesgo de trombosis. Aunque en una revisión para la Cochrane, se ha mostrado más eficaz y con menos posibilidades de complicaciones trombóticas que otros antifibrinolíticos (62).

El empleo intravenoso del ácido tranexámico está desarrollado y avalado, sin embargo su uso tópico, todavía esta en estudio (60).

2.4. PROTOCOLO DE AHORRO DE SANGRE DE NUESTRO HOSPITAL

Desde hace más de 12 años, el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza ha ido incorporando diversas medidas para reducir la exposición de los pacientes a la transfusión de sangre alogénica. En el pasado se utilizaron medios como la donación autóloga preoperatoria o los recuperadores postoperatorios, ambos ya abandonados. Actualmente contamos con un Protocolo de Ahorro de Sangre, basado en la actualización del Documento Sevilla (63), que se aplica de manera sistemática a todos los pacientes que van a ser intervenidos de artroplastia total de cadera o rodilla. El protocolo consta de:

- Criterios transfusionales restrictivos:
 - Anemia aguda con síntomas independientemente del nivel de hemoglobina.
 - Hemoglobina inferior a 10 g/dl en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y/o insuficiencia vascular grave.
 - Hemoglobina inferior a 8 g/dl en pacientes sin factores de riesgo.
- Medidas farmacológicas para la estimulación de la eritropoyesis:
 - Hierro intravenoso (Venofer®): 200 mg cada 48 horas (máximo 600 mg a la semana) al menos 3 dosis.
 - Ácido fólico (Acfol® 5 mg): 1 comprimido vía oral cada 24 horas durante la estancia hospitalaria.
 - Vitamina B12 (Optovite® 1000 gammas): 1 ampolla intramuscular (dosis única).
 - Epoetina alfa 40.000 UI subcutáneas (Eprex®) en el preoperatorio siempre y cuando la hemoglobina del paciente sea menor de 13 g/dl (dosis única).

2.5. ÁCIDO TRANEXÁMICO

La cirugía ortopédica mayor electiva se asocia a menudo con pérdida de sangre, lo que requiere la necesidad de transfusión sanguínea. Hasta el 37% de los pacientes sometidos a una artroplastia total de cadera y el 25% en los que se coloca una artroplastia total de rodilla precisan transfusión de sangre por anemia postoperatoria (64). Se estima que la pérdida de sangre promedio durante una artroplastia total de cadera puede estar entre 1000 y 2000 ml (65). Así mismo, la artroplastia total de rodilla puede resultar en una pérdida postoperatoria de hasta 2000 ml de sangre (66).

Una posible opción farmacológica para prevenir el sangrado quirúrgico en cirugía ortopédica electiva, como se ha expuesto en un apartado previo, es el uso de ácido tranexámico. El ácido tranexámico fue descubierto en 1962 por dos grupos investigadores independientes (67, 68). Los investigadores encontraron que la forma trans de 4-(aminometil)-ciclohexano-carbónico tenía propiedades antifibrinolíticas. Como derivado sintético de la lisina con un peso molecular de 157 g/mol, el ácido tranexámico ejerce su efecto antifibrinolítico por una interacción reversible con el plasminógeno y la proteasa activa, plasmina (69).

Uno de los primeros estudios aleatorios que examinan la eficacia del ácido tranexámico en la reducción de la pérdida de sangre después de una artroplastia total es el de Hiippala (70), publicado en 1997. En su estudio, 75 pacientes sometidos a una artroplastia total de rodilla fueron asignados al azar para recibir suero fisiológico o ácido tranexámico intravenoso. El grupo de ácido tranexámico mostró una reducción significativa en la pérdida de sangre y el número medio de unidades transfundidas sin aumento de eventos tromboembólicos venosos.

2.5.1. FARMACOLOGÍA

Se ha demostrado que el incremento de la actividad fibrinolítica contribuye a una mayor pérdida de sangre durante una artroplastia total (71). El ácido tranexámico contrarresta el proceso fibrinolítico mediante el bloqueo indirecto de la degradación de la

fibrina. Específicamente, el ácido tranexámico se une competitivamente a los sitios de unión de la lisina con el plasminógeno, pero lo hace de una manera reversible. Esto evita la unión de fibrina al complejo activador plasminógeno-plasmina, y por lo tanto la degradación de la fibrina se bloquea (72, 73).

El mecanismo de acción del ácido tranexámico ha sido dilucidado a través de su uso en el angioedema hereditario. En 1970, dos ensayos aleatorizados, doble ciego y cruzados mostraron una disminución en el número y la gravedad de los ataques de angioedema en pacientes tratados con ácido tranexámico (74, 75). El ácido tranexámico contrarresta la activación continua de los sistemas fibrinolíticos, previene la acumulación de vasopéptidos, y reduce el número y la gravedad de los ataques de angioedema (76, 77).

La vía de administración más común para el ácido tranexámico, en los estudios publicados en relación con la artroplastia total, es la intravenosa. Andersson (78) informó que en pacientes sanos que recibieron una dosis intravenosa de 10 mg/kg de ácido tranexámico, la concentración de plasma era más alta una hora después de la inyección, con un 30% de excreción en la orina después de una hora, 55% a las 3 horas y 90% después de 24 horas. La vida media del ácido tranexámico intravenoso se estima que es de entre 80 y 120 minutos (78, 79). El ácido tranexámico penetra rápidamente en el fluido sinovial y membranas serosas, igualándose la concentración en el líquido sinovial con la del plasma a los 15 minutos de la administración intravenosa (80).

La administración tópica intraarticular y/o en los tejidos blandos periarticulares es otra vía habitual de administración en la artroplastia total. Una de las ventajas del uso tópico es su mínima absorción sistémica. Wong (81) mostró que los niveles plasmáticos del ácido tranexámico tópico eran un 70% más bajos que una dosis equivalente de ácido tranexámico intravenoso. Los niveles medios en plasma después de una aplicación de dosis tópica baja (1,5 g) y alta (3 g) fueron 4,5 y 8,5 mg/l, respectivamente, mientras que el nivel en plasma una hora después de 10 mg/kg de ácido tranexámico intravenoso fue 18 mg/l (81, 82).

Tras la administración oral e intramuscular, el ácido tranexámico es rápidamente absorbido con concentraciones plasmáticas máximas a las 2-3 y 0,5 horas, respectivamente. La biodisponibilidad sistémica del ácido tranexámico oral es del 33% aproximadamente (83).

Después de la administración, la distribución tisular del ácido tranexámico es más alta en el hígado, los riñones y los pulmones. Dado que la excreción renal es la principal vía de eliminación, la dosis en pacientes con insuficiencia renal tiene que ser ajustada (84). Como resultado, McIntyre y Owen (85) recomiendan los siguientes ajustes de dosis: tasa de filtración glomerular mayor de 50 ml/min - 50% de la dosis, tasa de filtración glomerular entre 10-50 ml/min - 25% de la dosis, tasa de filtración glomerular menor de 10 ml/min - 10% de la dosis y para los pacientes en diálisis - 25% de la dosis. Sin embargo, la dosis en la insuficiencia hepática no necesita ajuste, ya que el hígado metaboliza sólo una pequeña cantidad del ácido tranexámico administrado (84).

2.5.2. EFECTOS COLATERALES

El ácido tranexámico ejerce un efecto antiinflamatorio en el bloqueo de la fibrinólisis y en la atenuación de los factores desencadenantes que pueden activar el sistema del complemento, las citoquinas, las respuestas inmunes celulares y la respuesta fibrinolítica (86). En un ensayo aleatorizado, doble ciego, dosis-dependiente, Jiménez (87) evaluó el efecto del ácido tranexámico intravenoso en la respuesta inflamatoria en pacientes que se sometieron a un bypass cardiopulmonar electivo. Un total de 80 pacientes recibió una dosis única de 40 mg/kg de ácido tranexámico intravenoso antes del bypass y placebo después del mismo, y otros 80 pacientes recibieron doble dosis de 40 mg/kg de ácido tranexámico intravenoso antes y después del bypass. Este estudio encontró que la prolongada inhibición de la fibrinólisis por una doble dosis de ácido tranexámico redujo el sangrado, la respuesta inflamatoria y la fibrinólisis. Además, el grupo con ácido tranexámico a doble dosis mostró disminución de los niveles de interleucina-6 y D-dímero.

2.5.3. SEGURIDAD

El ácido tranexámico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad y alergia al fármaco, historia de trombosis venosa o arterial, riesgo intrínseco para la trombosis o tromboembolia, insuficiencia renal aguda, hemorragia subaracnoidea y antecedente de convulsiones (88).

Debido al riesgo potencial de aparición de trombosis asociado al uso de ácido tranexámico, muchos estudios excluyeron a los pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos. Sin embargo, este aumento del riesgo no se ha descrito en los ensayos clínicos aleatorizados. Por ejemplo, un estudio aleatorizado, controlado con placebo, evaluó los efectos del ácido tranexámico intravenoso en pacientes politraumatizados con riesgo de hemorragia potencialmente mortal. Un total de 20.211 pacientes politraumatizados fueron asignados al azar dentro de las 8 horas de la lesión a un grupo con ácido tranexámico (dosis de carga de 1 g de ácido tranexámico intravenoso, después 1 g cada 8 horas) y a otro grupo con placebo. El ensayo no excluyó a los pacientes con riesgo de trombosis. El grupo de ácido tranexámico mostró una reducción del riesgo de muerte por hemorragia sin aumento aparente de eventos vasculares oclusivos fatales y no fatales, y no hubo aumento de eventos tromboembólicos venosos (89).

En un estudio retrospectivo de cohortes sobre 872.416 procedimientos de artroplastia total de cadera y rodilla efectuados en Estados Unidos, Poeran (90) determina la efectividad y seguridad de diferentes dosis de ácido tranexámico intravenoso. El ácido tranexámico redujo la necesidad de transfusiones, y no se asoció con un mayor riesgo de complicaciones perioperatorias, incluyendo eventos tromboembólicos venosos y fallo renal agudo.

2.5.4. ÁCIDO TRANEXÁMICO INTRAVENOSO EN LA ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA Y RODILLA

Múltiples estudios han demostrado que la administración intravenosa de ácido tranexámico es eficaz y segura, en las dosis evaluadas, en la artroplastia total.

En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, Ekbäck (91) evaluó el efecto del ácido tranexámico intravenoso en pacientes sometidos a una artroplastia total de cadera. Los 20 pacientes del grupo control recibieron solución salina normal y a otros 20 pacientes se les administró dos dosis en bolo de 10 mg/kg de ácido tranexámico intravenoso (la primera dosis se administró al inicio de la cirugía y la segunda dosis 3 horas más tarde). Una vez administrada la primera dosis, se inició una infusión continua de 1 mg/kg/h de ácido tranexámico. Este estudio encontró una reducción significativa en el sangrado intraoperatorio y postoperatorio en el grupo de ácido tranexámico. En otro estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, Johansson (92) investigó el efecto de un solo bolo de 15 mg/kg de ácido tranexámico intravenoso al inicio de la artroplastia total de cadera. Un grupo de 53 pacientes recibió solución salina y otro de 47 pacientes recibió ácido tranexámico intravenoso. El grupo de ácido tranexámico demostró una reducción significativa tanto en la pérdida de sangre como en la necesidad de transfusión postoperatoria en comparación con el grupo control. No hubo aumento de eventos tromboembólicos venosos en el grupo de ácido tranexámico.

En otro estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, Good (93) evaluó el efecto del ácido tranexámico intravenoso sobre la pérdida de sangre en la artroplastia total de rodilla. A 24 pacientes se les administró solución salina normal y a otros 27 pacientes 10 mg/kg de ácido tranexámico intravenoso justo antes de la liberación del torniquete y 3 horas más tarde. El ácido tranexámico disminuyó la pérdida total de sangre en un 30% y redujo la necesidad de transfusiones. No hubo diferencias en las tasas de complicaciones entre ambos grupos.

Cid y Lozano (94) publicaron un metaanálisis sobre nueve ensayos controlados aleatorizados para examinar el uso del ácido tranexámico intravenoso administrado antes de la liberación del torniquete en la artroplastia total de rodilla en relación a la pérdida de sangre postoperatoria y las tasas de transfusión. El uso de ácido tranexámico redujo significativamente la tasa de transfusión. Por desgracia, no estudiaron el riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas. En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, Álvarez (95) evaluó la eficacia del ácido tranexámico intravenoso en pacientes sometidos a una prótesis total de rodilla. Cuarenta y nueve pacientes del grupo control

recibieron solución salina normal y 46 pacientes recibieron 10 mg/kg de ácido tranexámico intravenoso antes de la liberación del torniquete, complementados con 1 mg/kg/h de infusión durante 6 horas después de la operación. El grupo de ácido tranexámico mostró una reducción significativa en cuanto a la pérdida de sangre y los requerimientos de transfusión. No hubo diferencias significativas en eventos tromboembólicos venosos entre ambos grupos.

2.5.5. ÁCIDO TRANÉXAMICO TÓPICO EN LA ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA Y RODILLA

La eficacia y seguridad de la administración tópica o intraarticular de ácido tranexámico se han estudiado en menor medida que la administración intravenosa en la artroplastia total.

En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, Alshryda (96) comparó el ácido tranexámico tópico con la administración de solución salina normal en 161 pacientes sometidos a una artroplastia total de cadera. Un total de 81 pacientes recibieron solución salina normal y 80 pacientes recibieron 1 g de ácido tranexámico tópico. El grupo de ácido tranexámico tenía un nivel de hemoglobina postoperatoria superior y una disminución significativa en la tasa de transfusión del 32,1% al 12,5%. La incidencia de trombosis venosa profunda fue idéntica (n=2) en ambos grupos. En un estudio retrospectivo reciente, Chang (97) evaluó la aplicación de ácido tranexámico tópico en la artroplastia total de cadera. A 154 pacientes se les administró 0,5 g de ácido tranexámico tópico al cierre de la artrotomía, en comparación con 234 pacientes que recibieron una solución tópica de cóctel de agentes analgésicos y antibióticos. El grupo de ácido tranexámico tenía niveles de hemoglobina postoperatoria superiores y una disminución del 50% en las tasas de transfusión, sin ningún incremento concomitante de eventos tromboembólicos venosos.

En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, Wong (81) comparó la administración de dosis bajas (1,5 g) y altas (3 g) de ácido tranexámico tópico con solución salina normal en 99 pacientes sometidos a una artroplastia total de rodilla. En este estudio, 35 pacientes recibieron solución salina normal, 31 pacientes recibieron 1,5 g de ácido tranexámico tópico

y 33 pacientes recibieron 3 g de ácido tranexámico tópico. El ácido tranexámico tópico se aplicó en las superficies articulares abiertas, después de que todos los componentes fueran cementados y se dejaba actuar durante 5 minutos. Tanto las dosis bajas como altas de ácido tranexámico tópico redujeron de forma significativa la pérdida de sangre y los requerimientos de transfusión, con una absorción sistémica mínima y ningún aumento de eventos tromboembólicos venosos.

Gilbody (98) evaluó retrospectivamente la efectividad y seguridad del ácido tranexámico tópico en pacientes sometidos a una artroplastia total de cadera y rodilla. A 86 pacientes intervenidos de artroplastia total de cadera y a 69 pacientes operados de artroplastia total de rodilla se les administró 3 g de ácido tranexámico tópico en la herida, y se comparó con 88 pacientes intervenidos de artroplastia total de cadera y 61 pacientes operados de artroplastia total de rodilla que no recibieron ácido tranexámico tópico. Los pacientes que recibieron ácido tranexámico tenían reducciones significativas en la pérdida de la hemoglobina y sangre y un descenso significativo en las tasas de transfusión (de 19,3% a 2,3% en los pacientes con artroplastia total de cadera y de 13,1% a 0% en pacientes con artroplastia total de rodilla), sin ningún aumento de eventos tromboembólicos venosos. En una reciente revisión sistemática y metaanálisis de ácido tranexámico tópico en artroplastia total de cadera y rodilla, Alshryda (99) incluyó 14 ensayos controlados aleatorizados para evaluar el efecto del ácido tranexámico tópico en la pérdida de sangre y las tasas de transfusión. El uso de ácido tranexámico tópico redujo significativamente la tasa de transfusión de sangre tanto en la artroplastia total de cadera como de rodilla, y la tasa de episodios tromboembólicos venosos fueron similares a los encontrados en el grupo control.

2.5.6. COMPARACIÓN DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO INTRAVENOSO CON EL TÓPICO EN LA ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA Y RODILLA

Varios estudios sobre el uso de ácido tranexámico intravenoso y tópico en la artroplastia total confirman su eficacia y seguridad en comparación con los grupos control.

En un reciente ensayo aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, Gómez-Barrena (100) evaluó la eficacia y seguridad del ácido tranexámico tópico en comparación con el ácido

tranexámico intravenoso en la artroplastia total de rodilla. Treinta y nueve pacientes recibieron 3 g de ácido tranexámico tópico frente a 39 pacientes que recibieron dos dosis de ácido tranexámico intravenoso de 15 mg/kg (una dosis antes de la liberación del torniquete y la otra dosis 3 horas después de la cirugía). La tasa de transfusión fue del 0% en ambos grupos, y no se observaron diferencias significativas en la pérdida de sangre ni en eventos tromboembólicos venosos.

2.5.7. ANÁLISIS DE COSTE

Varios estudios han demostrado que el ácido tranexámico es una importante medida de ahorro de costes gracias a la reducción de los gastos asociados a la transfusión. Además, se ha demostrado que es más rentable que otras medidas de ahorro de sangre (92, 101-106).

La cantidad ahorrada varía según la institución y depende de los costes de la transfusión, los costes de farmacia asociados al ácido tranexámico y el régimen utilizado. En un estudio, el uso de ácido tranexámico intravenoso aumentó los costes de farmacia en una media de 140\$ por paciente, pero esto fue compensado con una reducción en las tasas de transfusión de 21,6% a 8,9%, lo que dio lugar a un ahorro directo de costes del hospital de 879\$ (107). En otro estudio similar, el ácido tranexámico tópico redujo los costes de los bancos de sangre compensando el aumento de los costes de farmacia lo que resultó en un ahorro de 1500\$ por paciente (108). Las transfusiones se han relacionado con un aumento de complicaciones en pacientes intervenidos de artroplastia total de cadera y rodilla (109), lo que contribuiría a aumentar el ahorro producido por el uso de ácido tranexámico, aunque este valor es difícil de estudiar y cuantificar.

Además de la disminución de los costes de transfusión, otros factores relacionados con la mejora de los niveles de hemoglobina en el postoperatorio pueden proporcionar beneficios económicos reales. Estos beneficios incluyen la mejora de la resistencia y la tolerancia a la actividad, el tiempo ganado para la rehabilitación del paciente cuando hay menor necesidad de transfusión, una estancia hospitalaria más corta, alta hospitalaria de los pacientes a su domicilio en lugar de a instituciones de asistencia especializada y la disminución de las tasas de reingreso. Algunos estudios retrospectivos han demostrado que,

tras la introducción de protocolos de ácido tranexámico, la duración de la estancia hospitalaria se redujo hasta en un 1 día para la artroplastia total de cadera y 1,2 días para la artroplastia total de rodilla (98, 110). Otro estudio constató estancias hospitalarias más cortas en pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla asociados al empleo de ácido tranexámico, pero no se encontraron diferencias en las tasas de alta hospitalaria a domicilio frente a instituciones de asistencia especializada (111). Un estudio sí que detectó un aumento del 9,3% en la tasa de alta hospitalaria a domicilio después de la introducción de un protocolo de ácido tranexámico (105). Además, un ensayo controlado aleatorio sobre el uso de ácido tranexámico tópico en la artroplastia total de cadera y rodilla mostró una tendencia a la reducción de reingresos en los 30 primeros días (112).

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1.1. OBJETIVOS PRIMARIOS

- Cuantificar la reducción en la incidencia de transfusiones de sangre determinada por la incorporación del ácido tranexámico tópico al protocolo de ahorro de sangre en la artroplastia total primaria de cadera.
- Constatar que el uso de ácido tranexámico tópico no se asocia a aumento de complicaciones postoperatorias, especialmente de tipo tromboembólico.

3.1.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Cuantificar la reducción de la pérdida de hemoglobina y de la pérdida estimada de sangre en el postoperatorio con el empleo de ácido tranexámico tópico.
- Determinar si el uso de ácido tranexámico tópico reduce el índice transfusional.
- Comprobar si los tratamientos anticoagulantes previos modifican el efecto conseguido por el ácido tranexámico tópico.

3.2. HIPÓTESIS DE ESTUDIO

3.2.1. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

La incorporación del uso tópico de ácido tranexámico a un protocolo de ahorro de sangre, en la artroplastia total primaria de cadera, limita la pérdida postoperatoria de hemoglobina permitiendo reducir la incidencia de transfusión en un 50%, sin que aumente el número de complicaciones tromboembólicas.

3.2.2. HIPÓTESIS NULA

La incorporación del uso tópico de ácido tranexámico a un protocolo de ahorro de sangre, en la artroplastia total primaria de cadera, no limita la pérdida postoperatoria de hemoglobina por lo que no reduce la incidencia de transfusión y además, puede aumentar la frecuencia de complicaciones tromboembólicas.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. MODELO DE ESTUDIO

Para demostrar la hipótesis propuesta elegimos un modelo de estudio del tipo observacional analítico, seleccionando dos cohortes históricas de pacientes operados de artroplastia total primaria de cadera por la Unidad de Cadera del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. El empleo sistemático de ácido tranexámico tópico se introdujo en dicha Unidad el día 9 de enero de 2012. Por tanto, todos los pacientes intervenidos de artroplastia total primaria de cadera entre esa fecha y el 21 de diciembre de 2012, se incluyeron en el estudio. Esta cohorte se comparó con otra formada por los pacientes operados de artroplastia total primaria de cadera entre el 12 de enero y el 21 de diciembre de 2011, cuando todavía no se utilizaba ácido tranexámico tópico.

4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para poner a prueba la hipótesis de estudio se recogieron, en ambos grupos, una serie de variables representativas de la pérdida hemática provocada por el procedimiento quirúrgico, de las necesidades transfusionales, de las complicaciones y de la estancia hospitalaria.

Las variables de ambos grupos se compararon estadísticamente para determinar los efectos del uso tópico del ácido tranexámico.

Las variables de cada uno de los pacientes se recogieron mediante revisión de historias clínicas.

4.3. SUJETOS DE ESTUDIO

4.3.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Las dos cohortes seleccionadas para el estudio están constituidas por todos los pacientes sometidos a cirugía primaria de prótesis total de cadera, en la Unidad de Cadera del Hospital Universitario Miguel Servet, durante el periodo de un año natural.

La cohorte de control la integraron los pacientes intervenidos en el año previo a la introducción del uso tópico sistemático de ácido tranexámico (2011). La cohorte de tratamiento la formaron los pacientes intervenidos en el año en que se introdujo dicho tratamiento (2012).

Todos los pacientes de ambos grupos fueron tratados por el mismo equipo de cirujanos, con pautas comunes para la preparación preoperatoria, técnica quirúrgica, tipo de implantes y manejo postoperatorio. Ambos grupos se sometieron al mismo programa de ahorro de sangre utilizado en la Unidad de Cadera, diferenciándose únicamente en el uso o no de ácido tranexámico tópico.

Se consideraron criterios de exclusión: la alergia conocida al ácido tranexámico, la epilepsia, las enfermedades que producen estados de hiper o hipocoagulabilidad (Tabla 1), la cirugía protésica de cadera de revisión, la prótesis total de cadera indicada por fractura, el incumplimiento no justificado del protocolo de ahorro de sangre y la imposibilidad de recoger alguna de las variables de estudio en la revisión de historias clínicas. La anticoagulación farmacológica no fue criterio de exclusión porque su efecto se revierte antes de la cirugía.

	Primarias	Secundarias
Hipercoagulabilidad (trombofilia)	Mutación del factor V de Leiden Mutación 20.210 de la protrombina Deficiencia de proteína C y proteína S Deficiencia de antitrombina Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos Niveles elevados de factor VIII Hiperhomocisteinemia Desordenes mieloproliferativos Hemoglobinuria paroxística nocturna Alteraciones de la fibrinólisis Defectos combinados	Neoplasia activa Quimioterapia (L-asparginasa, talidomida) Trombocitopenia inducida por heparina Síndrome nefrótico Coagulación intravascular diseminada Púrpura trombocitopénica trombótica Enfermedad de células falciformes Consumo de anticonceptivos orales Terapia con estrógenos Embarazo y postparto Enfermedad inflamatoria intestinal Síndrome de Buerger Síndrome de Behçet Lupus eritematoso sistémico Infección por VIH
Hipocoagulabilidad	Enfermedad de von Willebrand Hemofilia A y B Deficiencias de otros factores de coagulación menos frecuentes	Deficiencia de vitamina K Coagulación intravascular diseminada Inhibidores de los factores de coagulación Hepatopatía crónica

Tabla 1: Enfermedades que causan trastornos en la coagulación

4.3.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA

La variable principal de nuestra hipótesis de investigación es la incidencia de transfusión, por lo que planteamos la comparación de los porcentajes de 2 muestras. La fórmula (113) utilizada para calcular el tamaño de la muestra fue:

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2p_c(1-p_c)} - Z_{\beta} \sqrt{p_t(1-p_t) + p_c(1-p_c)}}{p_t - p_c} \right]^2$$

Siendo p_c y p_t las probabilidades de recibir transfusión en la cohorte de control y en la cohorte de tratamiento respectivamente. Para un error α de 0,05 (Z_{α} 1,96) y un error β de 0,2 (Z_{β} unilateral cola inferior, Z_{β} -0,84). La incidencia de transfusión en la cohorte de control era del 36% y, considerando que el ácido tranexámico la reducirá a la mitad (18%), resultó que la muestra necesaria fue de 106 pacientes en cada cohorte.

También se tuvo en cuenta si el tamaño de la muestra resultaría suficiente para efectuar otras comparaciones entre los grupos conservando la misma significación y potencia estadística. Concretamente se evaluó el tamaño muestral para la comparación de medias de la disminución del nivel de hemoglobina (considerando 1 g/dl como diferencia clínicamente relevante, y para una desviación estándar de 1,329) y para la variación del índice transfusional (considerando 0,5 unidades de sangre como diferencia clínicamente relevante y una desviación estándar de 0,872). Para tal fin, se utilizó la fórmula (113) correspondiente a la comparación de las medias de 2 muestras independientes:

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta})\sigma}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

Aceptamos un error α de 0,05 (Z_{α} 1,96) y un error β de 0,2 (Z_{β} unilateral cola inferior, Z_{β} -0,84). Para ambas comparaciones el tamaño de la muestra, calculado previamente para la variable principal, resultó suficiente.

4.3.3. NORMAS ÉTICAS

Los datos recogidos se anonimizaron eliminando toda referencia a la identidad y número de historia de los pacientes, que fue sustituido por un número de referencia en la base de datos del trabajo. En todo caso, se tomaron las medidas necesarias para garantizar el cumplimiento de la Ley orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal (114) y de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (115).

El presente estudio ha recibido el dictamen favorable del Comité de Ética en la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) para su realización (Anexos).

4.4. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Nos propusimos recoger los datos demográficos del paciente (edad y sexo) así como de salud general (índice de masa corporal - IMC y riesgo según la Sociedad Americana de Anestesiólogos - ASA), y de la situación hematológica preoperatoria (hemoglobina - Hb, hematocrito - Hto, ratio normalizado internacional - INR, tiempo de protrombina - TP, tiempo de tromboplastina parcial activada - TTPa y recuento de plaquetas). También se indagaron las comorbilidades que pudieran afectar al sangrado y los antecedentes de eventos tromboembólicos previos, así como el uso de medicamentos anticoagulantes.

Por lo que se refiere al acto operatorio, se incluyeron todas las artroplastias totales primarias de cadera, tanto cementadas como no cementadas. Se consignó el tipo de anestesia, el tipo de implante, el uso de drenajes y su número, y la duración de la intervención. Por supuesto, se recogió el uso o no de ácido tranexámico tópico, que se administró a dosis de 2 gramos, tras el cierre de la piel, a través del tubo del redón profundo, con posterior cierre del mismo durante los primeros 30 minutos tras la intervención.

También se constató la pauta de tromboprofilaxis, comenzando a las 12 horas de la cirugía y continuándose durante los primeros 30 días del postoperatorio.

Los niveles de hemoglobina y hematocrito se registraron sistemáticamente al día siguiente de la intervención, salvo en 13 casos (6 del grupo control y 7 del grupo con ácido

tranexámico) que fueron transfundidos antes de las 24 horas considerándose la hemoglobina pretransfusional como valor postoperatorio. Para el cálculo de la pérdida estimada de sangre (Estimated Blood Loss - EBL) se empleó la fórmula descrita por Nadler (116) y Good (93):

$$\text{EBL (en ml)} = 100 \text{ ml/dl} \times \text{Hb}_{\text{loss}}/\text{Hb}_i$$

siendo Hb_{loss} la hemoglobina perdida con el sangrado (en g/dl) y Hb_i la hemoglobina del paciente antes de la cirugía (en g/dl).

Para calcular la hemoglobina perdida con el sangrado (Hb_{loss}), se aplicó la siguiente fórmula:

$$\text{Hb}_{\text{loss}} = \text{BV} \times (\text{Hb}_i - \text{Hb}_e) \times 10 \text{ dl/l}$$

donde BV es el volumen estimado de sangre corporal (en litros) y Hb_e es el punto más bajo de hemoglobina durante el ingreso (en g/dl).

Para calcular el volumen de sangre del paciente (BV), se utilizaron diferentes fórmulas según el sexo del paciente:

- para **hombres** = $(0,3669 \times H^3) + (0,03219 \times W) + 0,6041$
- para **mujeres** = $(0,3561 \times H^3) + (0,03308 \times W) + 0,1833$

siendo H la altura (en metros) y W el peso (en kilogramos).

Por tanto, la fórmula final empleada para calcular la pérdida estimada de sangre fue la siguiente:

$$\text{EBL (en ml)} = 1000 \text{ ml/l} \times \text{BV} \times (\text{Hbi} - \text{Hbe}) / \text{Hbi}$$

Se registró el número de unidades de sangre transfundida en cada caso. Las directrices para la transfusión en la Unidad de Cadera de nuestro hospital se basan en criterios restrictivos de transfusión que son los siguientes: anemia aguda con síntomas, hemoglobina inferior a 10 g/dl en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y/o

insuficiencia vascular grave y hemoglobina inferior a 8 g/dl en pacientes sin estos factores de riesgo.

Cualesquiera otras complicaciones postoperatorias fueron recogidas, al igual que la duración de la estancia hospitalaria.

4.5. MATERIALES

Tras la selección de los pacientes a estudio, se obtuvo la información referente a las variables que en el siguiente apartado describiremos, a partir de las siguientes fuentes de información:

- Registros asistenciales de la Unidad de Cadera: Se obtuvo información sobre el número e identidad de los pacientes intervenidos de prótesis total primaria de cadera en los años 2011 y 2012.
- Historia clínica, tanto en formato electrónico como en formato papel: fue la principal fuente de información de los pacientes incluidos en el estudio.
 - Historia clínica en formato electrónico:
 - Estudio descriptivo: Valores de los parámetros hematológicos analizados en el preoperatorio.
 - Estudio de efectividad del ácido tranexámico: Valores de los parámetros hematológicos analizados en el postoperatorio inmediato.
 - Historia clínica en formato papel:
 - Estudio descriptivo: Información de las variables demográficas, salud general, características de la prótesis total primaria de cadera y tipo de profilaxis tromboembólica.
 - Estudio de efectividad del ácido tranexámico: Información de los datos referentes a la transfusión (tipo de transfusión y unidades transfundidas) así como lo referente a la estancia postquirúrgica y complicaciones hospitalarias. El débito de los drenajes se obtuvo de las gráficas de enfermería.

Para la recogida de los datos se utilizó una hoja de cálculo Microsoft® Office Excel 2009 elaborada al efecto, en la que se tabularon todas las variables de estudio.

La información recogida en formato Excel se exportó posteriormente al programa IBM SPSS Statistics v.20 para efectuar el estudio estadístico.

4.6. VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables estudiadas se numeraron correlativamente, así como también las posibles respuestas de las mismas. Todas las variables fueron independientes o aisladas, sin existir respuestas coincidentes dentro de una misma variable.

Tras valorar todos los parámetros se llevó a cabo una codificación general con 36 variables. En la hoja de cálculo para recogida de datos las variables se han agrupado en seis apartados fundamentales:

A.- DATOS DE FILIACIÓN DEL PACIENTE

1. **Sexo** (variable cualitativa dicotómica, independiente)
 - a. Hombre: 0
 - b. Mujer: 1
2. **Fecha de nacimiento** (operador para cálculo de edad)
3. **Peso** (en kg) (operador para cálculo de índice de masa corporal)
4. **Talla** (en cm) (operador para cálculo de índice de masa corporal)
5. **Riesgo ASA** (variable cualitativa ordinal, independiente)
 - a. ASA I: 1
 - b. ASA II: 2
 - c. ASA III: 3
 - d. ASA IV: 4

B.- DATOS PREVIOS DE LA COAGULACIÓN

1. **Trastornos de coagulación** (variable cualitativa dicotómica, independiente)

- a. No: 0
 - b. Si: 1
2. **Warfarina** (variable cualitativa dicotómica, independiente)
 - a. No: 0
 - b. Si: 1
3. **Evento tromboembólico previo** (variable cualitativa dicotómica, independiente)
 - a. No: 0
 - b. Si: 1
4. **Tipo de evento tromboembólico previo** (variable cualitativa policotómica, independiente)
 - a. Ninguno: 0
 - b. Trombosis venosa profunda: 1
 - c. Embolismo pulmonar: 2

C.- DATOS DE LA ANALÍTICA PRE-QUIRÚRGICA

1. **Hemoglobina** (en g/dl) (variable cuantitativa, independiente)
2. **Hematocrito** (en %) (variable cuantitativa, independiente)
3. **Plaquetas** (variable cuantitativa, independiente)
4. **TP** (variable cuantitativa, independiente)
5. **TTPa** (variable cuantitativa, independiente)
6. **INR** (variable cuantitativa, independiente)
7. **Fecha de analítica** (para control de calidad de los datos)

D.- DATOS DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

1. **Motivo de la PTC** (variable cualitativa policotómica, independiente)
 - a. Artrosis: 1
 - b. Necrosis avascular de cabeza femoral: 2
 - c. Displasia de cadera: 3
2. **Lateralidad** (variable cualitativa dicotómica, independiente)
 - a. Izquierda: 1

- b. Derecha: 2
- 3. **Fecha de la intervención quirúrgica** (operador para cálculo de edad, que representa una variable cuantitativa independiente)
- 4. **Tipo de PTC** (variable cualitativa policotómica, independiente)
 - a. No cementada: 1
 - b. Cementada: 2
 - c. Híbrida: 3
- 5. **Tipo de cotilo** (variable cualitativa dicotómica, independiente)
 - a. Hemiesférico: 1
 - b. Reconstrucción: 2
- 6. **Tipo de vástago** (variable cualitativa policotómica, independiente)
 - a. Estándar: 1
 - b. Corto: 2
 - c. Largo: 3
- 7. **Tiempo quirúrgico** (en minutos) (variable cuantitativa, independiente)
- 8. **Número de drenajes** (variable cualitativa ordinal, independiente)
 - a. Ninguno: 0
 - b. 1: 1
 - c. 2: 2
- 9. **Tipo de anestesia** (variable cualitativa policotómica, independiente)
 - a. Intradural: 1
 - b. General: 2
 - c. Epidural: 3
- 10. **Ácido tranexámico** (variable cualitativa dicotómica, independiente)
 - a. No: 0
 - b. Si: 1
- 11. **Tipo de profilaxis tromboembólica** (variable cualitativa policotómica, independiente)
 - a. Ninguna: 0
 - b. Enoxaparina sódica: 1

- c. Bemiparina sódica: 2
- d. Dabigatran etexilato mesilato: 3
- e. Rivaroxabán: 4

E.- DATOS DE LA ANALÍTICA POST-QUIRÚRGICA Y NECESIDAD DE TRANSFUSIÓN

1. **Hemoglobina** (en g/dl) (variable cuantitativa, dependiente)
2. **Hematocrito** (en %) (variable cuantitativa, dependiente)
3. **Transfusión** (variable cualitativa dicotómica, dependiente)
 - a. No: 0
 - b. Si: 1
4. **Unidades de concentrados de hematíes** (variable cualitativa ordinal, dependiente)
 - a. Ninguno: 0
 - b. 1: 1
 - c. 2: 2
 - d. 3: 3

F.- DATOS DEL SEGUIMIENTO POST-QUIRÚRGICO

1. **Débito de drenajes** (en cc) (variable cuantitativa, dependiente)
2. **Complicaciones** (variable cualitativa dicotómica, dependiente)
 - a. No: 0
 - b. Si: 1
3. **Tipo de complicaciones** (variable cualitativa policotómica, dependiente)
 - a. Ninguna: 0
 - b. Seroma: 1
 - c. Hematoma: 2
 - d. Infección superficial: 3
 - e. Infección profunda: 4
 - f. Trombosis venosa profunda: 5
 - g. Embolismo pulmonar: 6
4. **Mortalidad** (variable cualitativa dicotómica, dependiente)

- a. No: 0
 - b. Si: 1
5. **Fecha de alta** (operador para cálculo de estancia hospitalaria, variable cuantitativa dependiente)

4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La estadística descriptiva de las variables cualitativas se expresan mediante tablas y gráficos de distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se describen mediante la media y la desviación estándar.

El primer objetivo del estudio estadístico inferencial fue comprobar la homogeneidad de las dos cohortes comparando las variables independientes de cada grupo. Para comparar las variables cualitativas se empleó el test Chi cuadrado con prueba exacta de Fisher utilizando la corrección de continuidad de Yates en los casos necesarios. En el caso de las variables cuantitativas se utilizó el test t de Student, comprobándose previamente la normalidad de la variable y la igualdad de las varianzas entre ambos grupos. En el caso de que la distribución no fuera normal se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Para analizar las diferencias entre las dos cohortes en la incidencia de transfusiones, en el índice transfusional y en la incidencia de complicaciones se utilizó el test Chi cuadrado con prueba exacta de Fisher. Para las variables dependientes cuantitativas - pérdida estimada de sangre y estancia hospitalaria- se utilizó el test t de Student.

Finalmente se efectuó un análisis de regresión logística para explorar la influencia de otras variables independientes, a priori importantes sobre la incidencia de transfusión postoperatoria: edad, sexo, hemoglobina preoperatoria, riesgo ASA y duración de la intervención.

Para todos los estudios el nivel de significación estadística se consideró $p \leq 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Un total de 254 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Para el periodo del 12 de enero al 21 de diciembre de 2011, se incluyeron 129 pacientes con artroplastia total primaria de cadera, en los cuales no se administraba todavía ácido tranexámico tópico; para el periodo del 9 de enero al 21 de diciembre de 2012, se incluyeron 125 pacientes con prótesis total primaria de cadera con ácido tranexámico tópico.

En cuanto al sexo, en el grupo con ácido tranexámico, 57 de las caderas intervenidas eran hombres (45,6%) y 68 eran mujeres (54,4%); y en el grupo sin ácido tranexámico, 80 eran hombres (62%) y 49 eran mujeres (38%) (Gráfico 1).

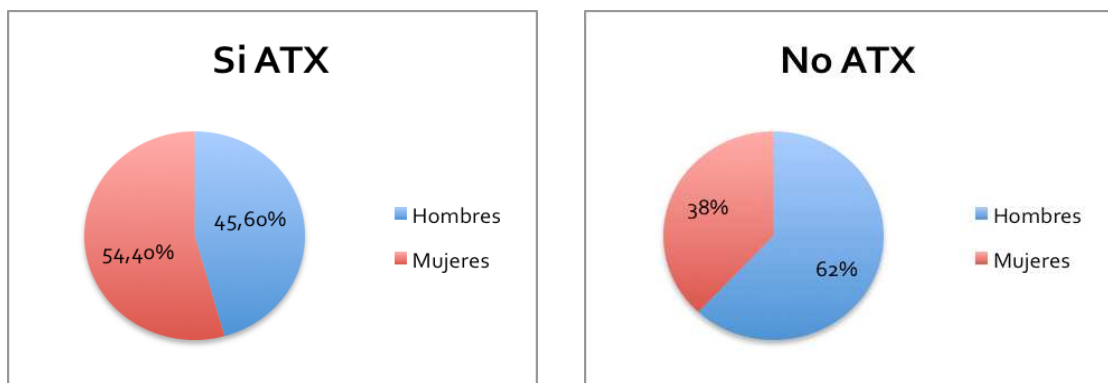


Gráfico 1: Distribución para la variable sexo

La edad media de los pacientes, para el grupo estudio fue de $67,07 \pm 11,86$ años; y para el grupo control fue de $66,78 \pm 11,61$ años (Gráfico 2).

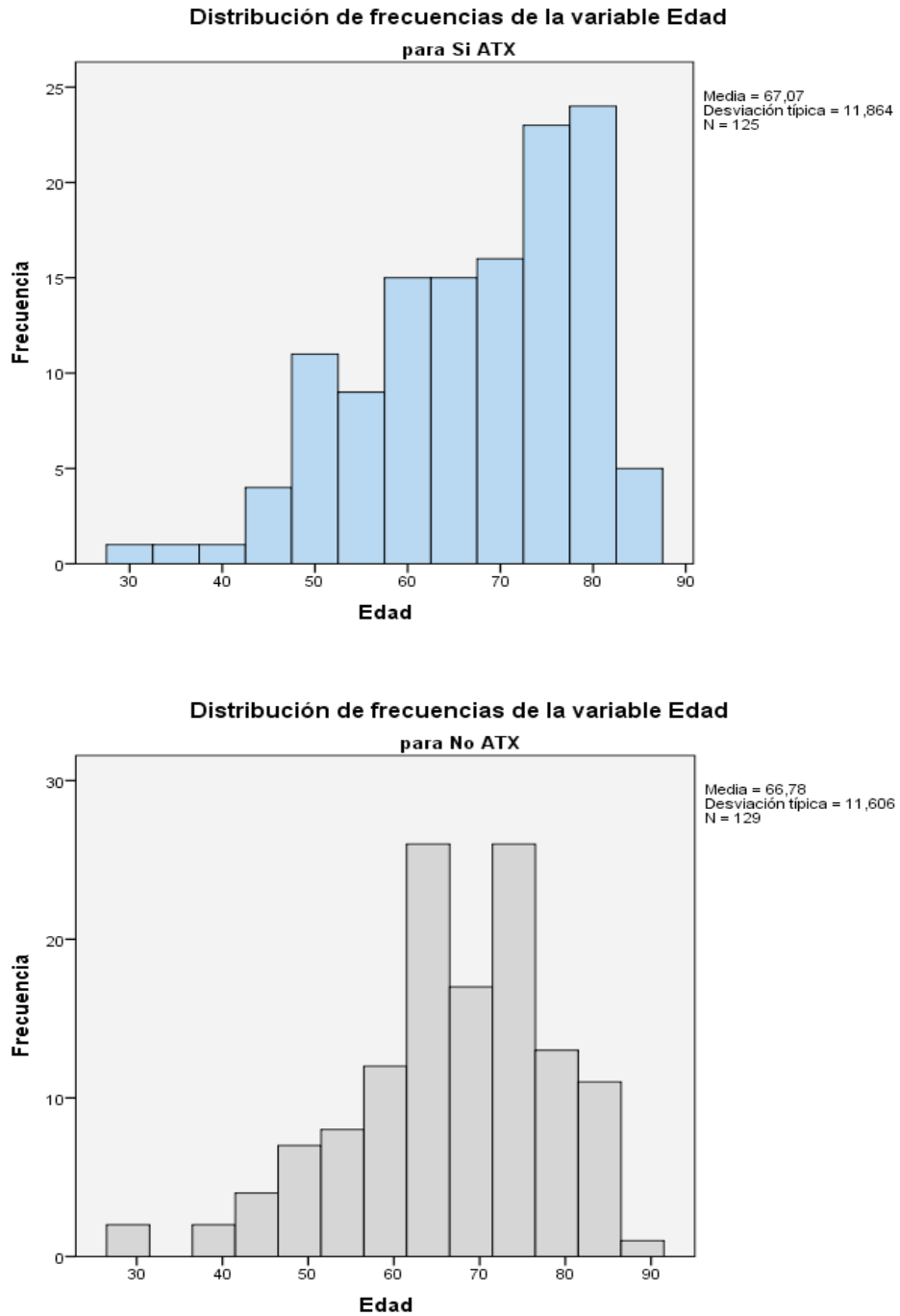


Gráfico 2: Distribución para la variable edad

En el grupo de ácido tranexámico, el peso medio previo a la cirugía fue de $76,33 \pm 14,19$ kg y la talla media fue de $163,39 \pm 10,13$ cm, siendo la media del índice de masa corporal $28,56 \pm 4,41$ kg/m². En el grupo sin ácido tranexámico, el peso medio fue de $78,58 \pm 15,22$ kg y la talla media fue de $164,14 \pm 8,71$ cm, y el índice de masa corporal medio fue de $29,09 \pm 4,69$ kg/m² (Gráfico 3).

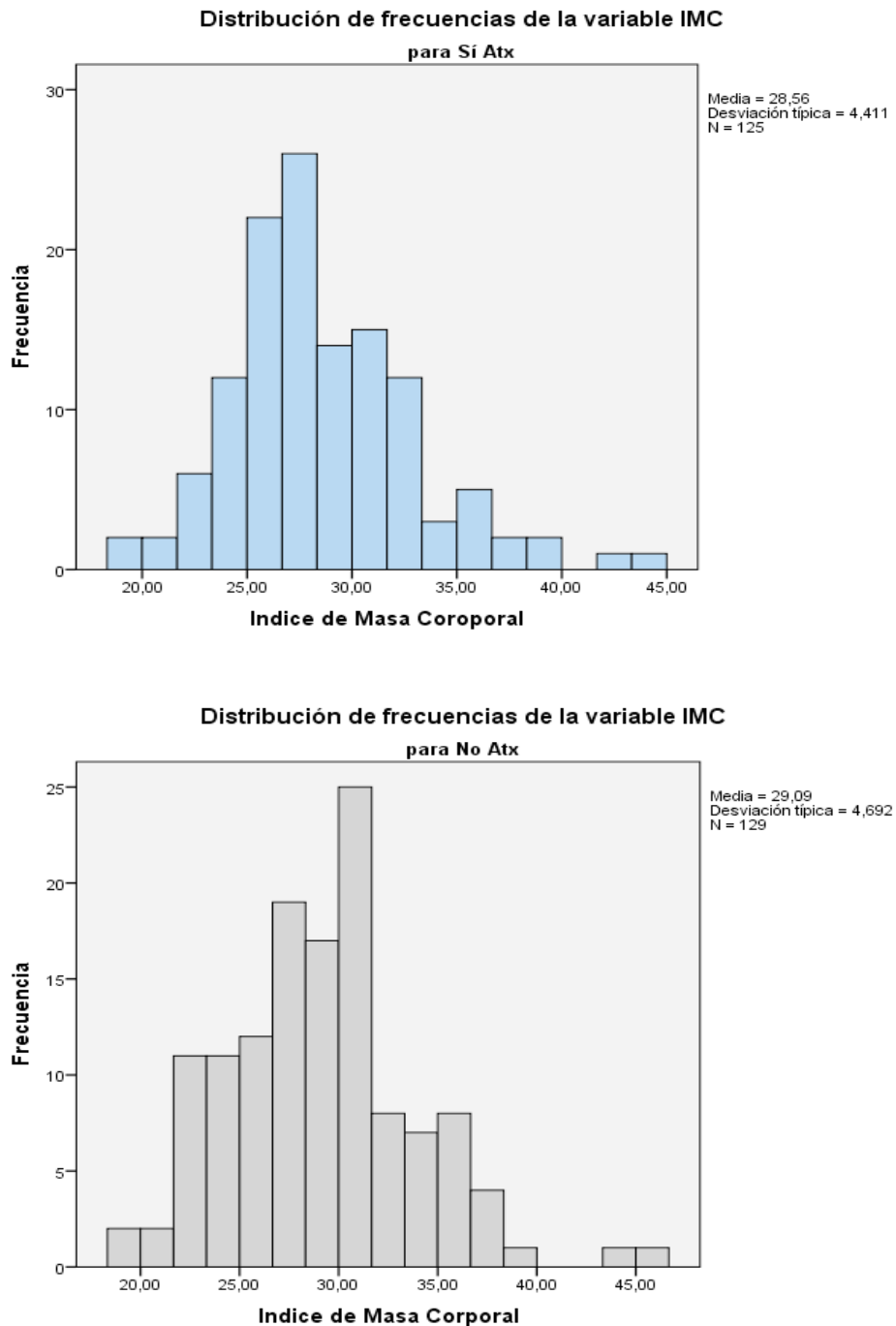


Gráfico 3: Distribución para la variable índice de masa corporal (IMC)

En el grupo estudio, un 40% de las cirugías realizadas fueron sobre el lado izquierdo (50 caderas) y el 60% restante sobre el derecho (75 caderas). En el grupo control, 58 caderas fueron izquierdas (45%) y 71 fueron derechas (55%) (Gráfico 4).

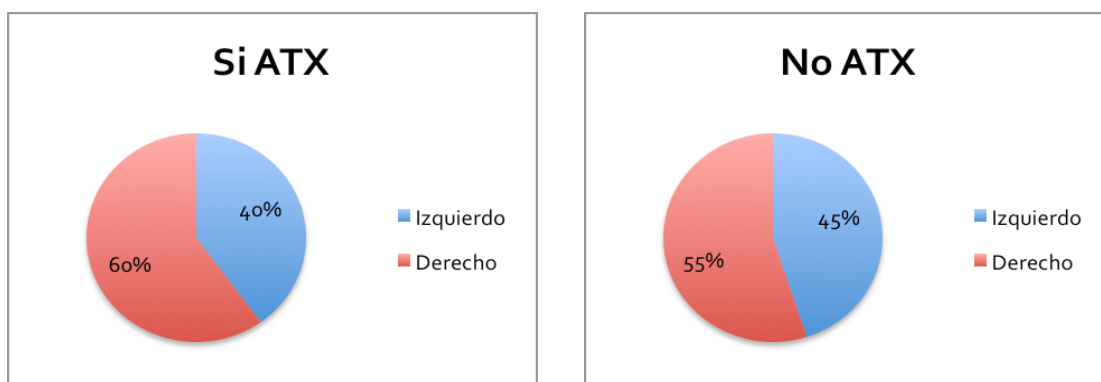


Gráfico 4: Distribución para la variable lado intervenido

Con referencia al riesgo ASA, para el grupo con ácido tranexámico, 18 pacientes obtuvieron un riesgo ASA tipo I (14,4%), 80 eran tipo II (64%), 26 eran tipo III (20,8%) y 1 era tipo IV (0,8%); y para el grupo sin ácido tranexámico, 13 sujetos fueron clasificados con riesgo ASA tipo I (10%), 94 eran tipo II (72,9%), 21 eran tipo III (16,3%) y 1 era tipo IV (0,8%) (Gráfico 5).

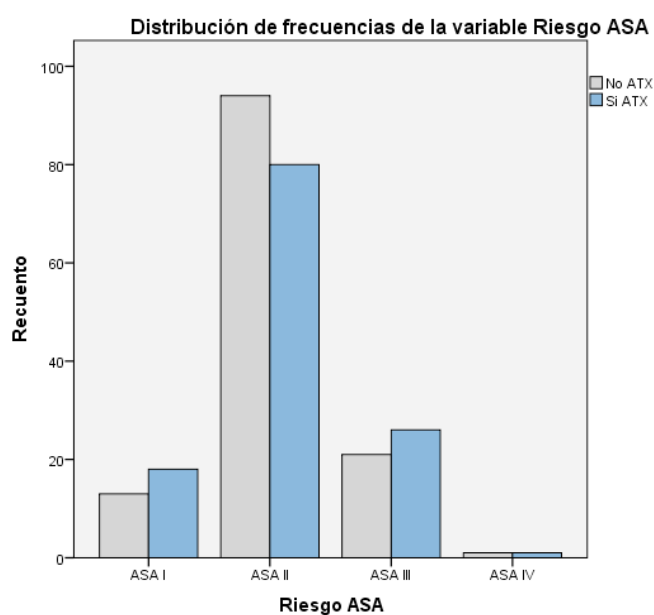


Gráfico 5: Distribución para la variable riesgo ASA

Respecto al tratamiento con warfarina, en el grupo con ácido tranexámico, 4 pacientes eran tomadores habituales de este medicamento (3,2%); y en el grupo sin ácido tranexámico, eran 5 (3,9%).

En cada uno de los grupos de estudio se halló un paciente con antecedente de evento tromboembólico previo, tratándose en ambos casos de una trombosis venosa profunda.

Entre los motivos de la artroplastia total de cadera, para el grupo con ácido tranexámico, la causa más frecuente fue la coxartrosis, presente en 109 caderas (87,2%), seguida de la necrosis avascular de cabeza femoral (12 casos, 9,6%) y de la luxación congénita de cadera (4 casos, 3,2%); para el grupo sin ácido tranexámico, la distribución fue similar, siendo 111 caderas por coxartrosis (86%), 17 por necrosis avascular de cabeza femoral (13,2%) y 1 por luxación congénita de cadera (0,8%) (Gráfico 6).

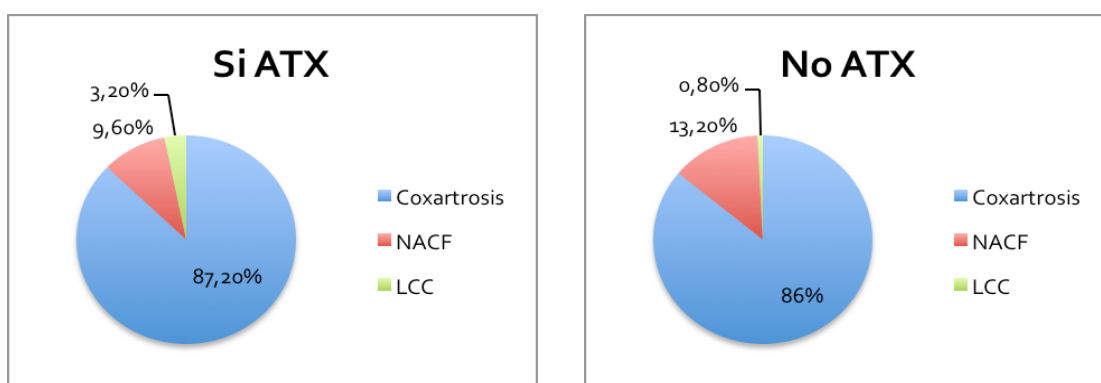


Gráfico 6: Distribución para la variable motivos de artroplastia total de cadera

Con relación a los tipos de prótesis total de cadera utilizados, en el grupo estudio, 61 caderas intervenidas fueron no cementadas (48,8%), 56 fueron cementadas (44,8%) y 8 fueron híbridas (6,4%); en el grupo control, 69 fueron no cementadas (53,5%), 55 fueron cementadas (42,6%) y 5 fueron híbridas (3,9%) (Gráfico 7). En ambos grupos, todos los cotilos implantados fueron hemisféricos. El vástago más empleado fue el estándar, en el 96,8% de las caderas operadas del grupo con ácido tranexámico (121 casos) y en el 97,7% de las del grupo sin ácido tranexámico (126 casos), quedando 4 caderas con vástago corto en el grupo estudio (3,2%) y 3 en el grupo control (2,3%).

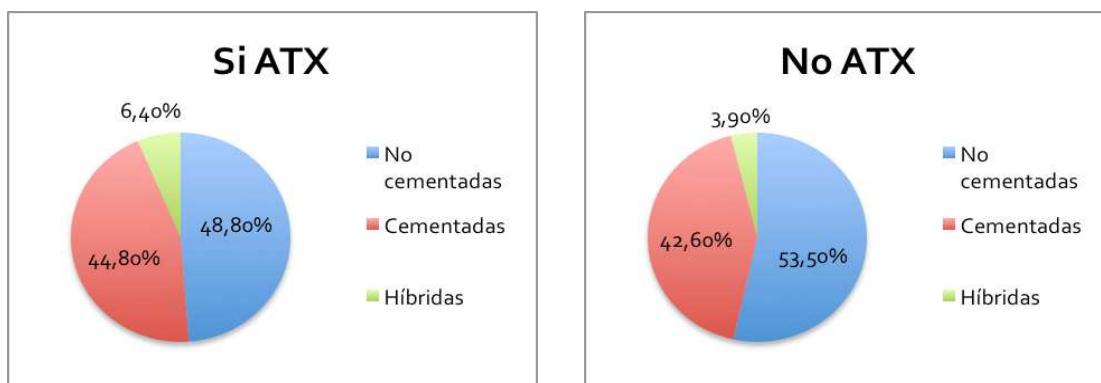


Gráfico 7: Distribución para la variable tipos de prótesis total de cadera

El tiempo quirúrgico medio, para el grupo con ácido tranexámico fue de $105,6 \pm 17,52$ minutos; y para el grupo sin ácido tranexámico fue de $105,81 \pm 20,05$ minutos.

En el grupo estudio, se colocaron 2 drenajes en 106 caderas (84,8%) y un drenaje en 19 caderas (15,2%); en el grupo control, se dejaron 2 drenajes en 103 caderas (79,8%), uno en 25 caderas (19,4%) y ninguno en una cadera (0,8%) (Gráfico 8).

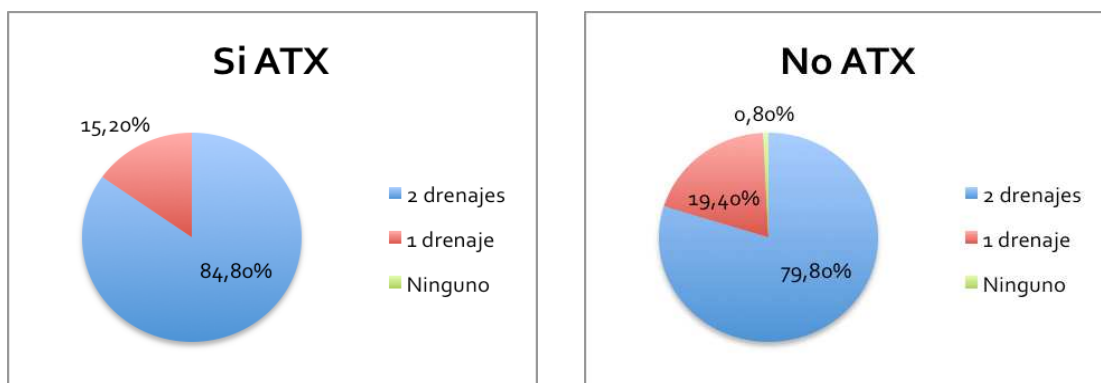


Gráfico 8: Distribución para la variable número de drenajes colocados

Al 98,4% de los pacientes del grupo estudio, se les anestesió con anestesia intradural (123 casos), y con general al 1,6% (2 casos). A todos los sujetos del grupo control se les aplicó anestesia intradural.

En cuanto al tipo de profilaxis tromboembólica empleada, para el grupo con ácido tranexámico, a 95 pacientes se les pautó enoxaparina (76%), a 20 bemiparina (16%), a 5 dabigatrán (4%) y a otros 5 rivaroxabán (4%); en el grupo sin ácido tranexámico, 49

pacientes recibieron enoxaparina (38%), 11 bemiparina (8,5%), 29 dabigatrán (22,5%) y 40 rivaroxabán (31%) (Gráfico 9).

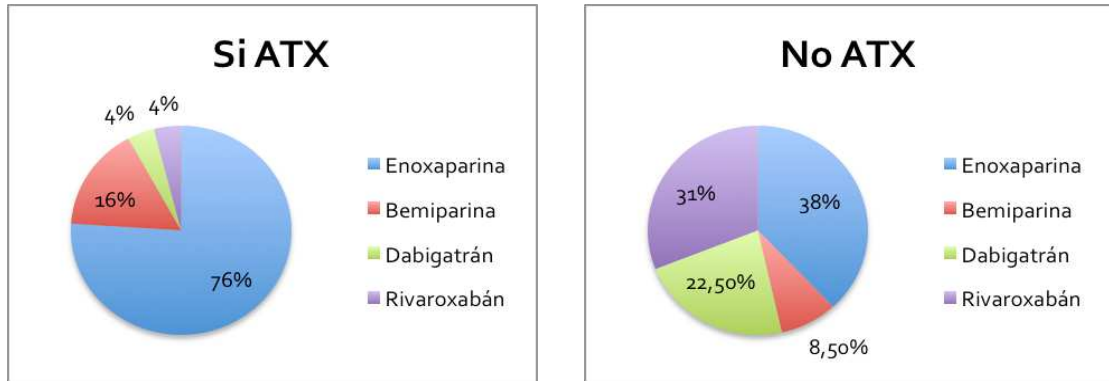
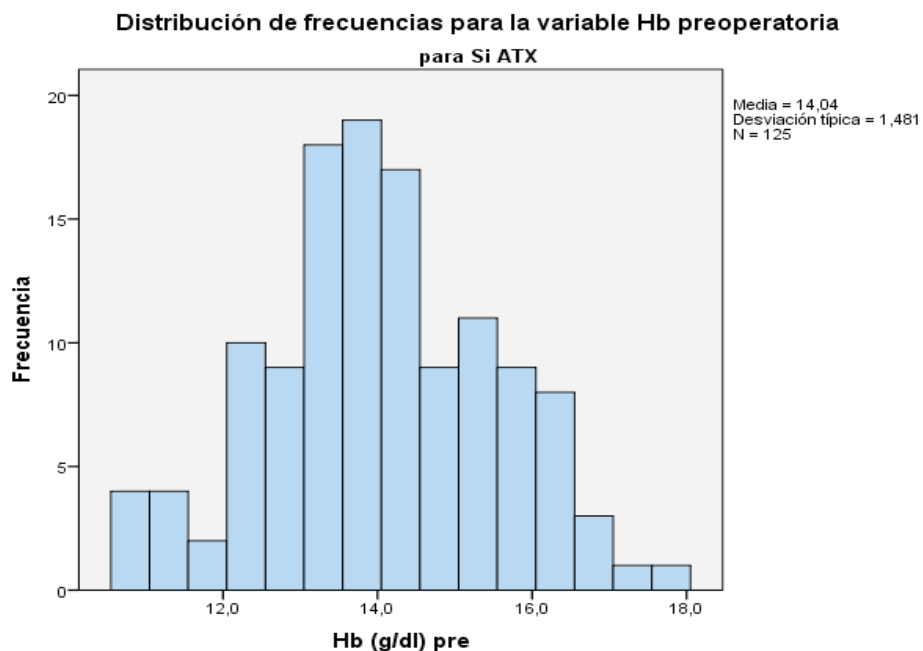


Gráfico 9: Distribución para la variable tipo de profilaxis tromboembólica

Para el grupo estudio, los niveles medios de hemoglobina y hematocrito previos a la intervención fueron de $14,04 \pm 1,48$ g/dl y de $41,73 \pm 4,28\%$ respectivamente; para el grupo control, los niveles medios de hemoglobina y hematocrito previos a la intervención fueron de $14,15 \pm 1,37$ g/dl y de $41,98 \pm 4,18\%$ respectivamente (Gráficos 10 y 11).



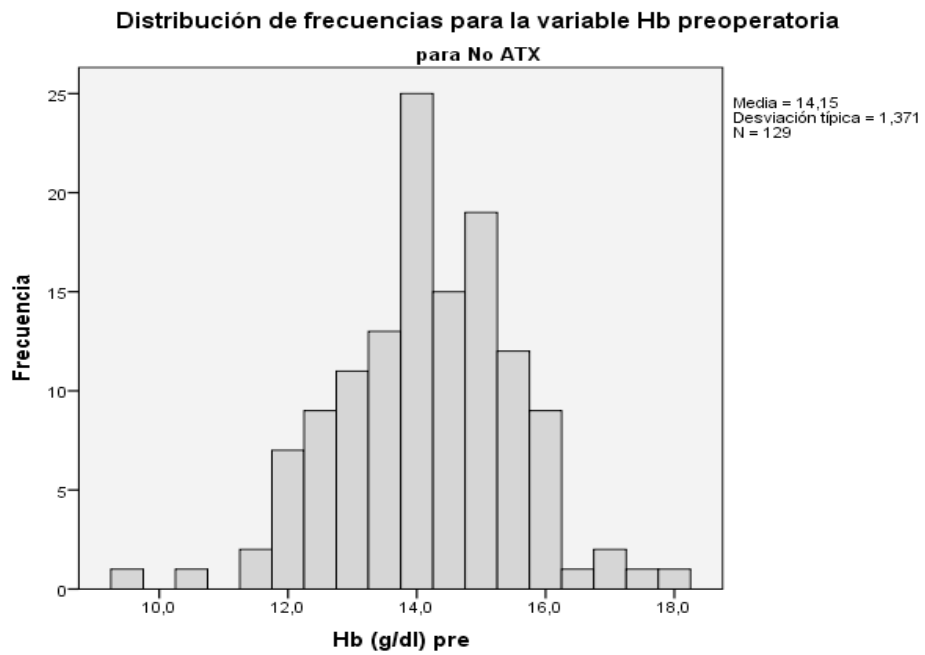
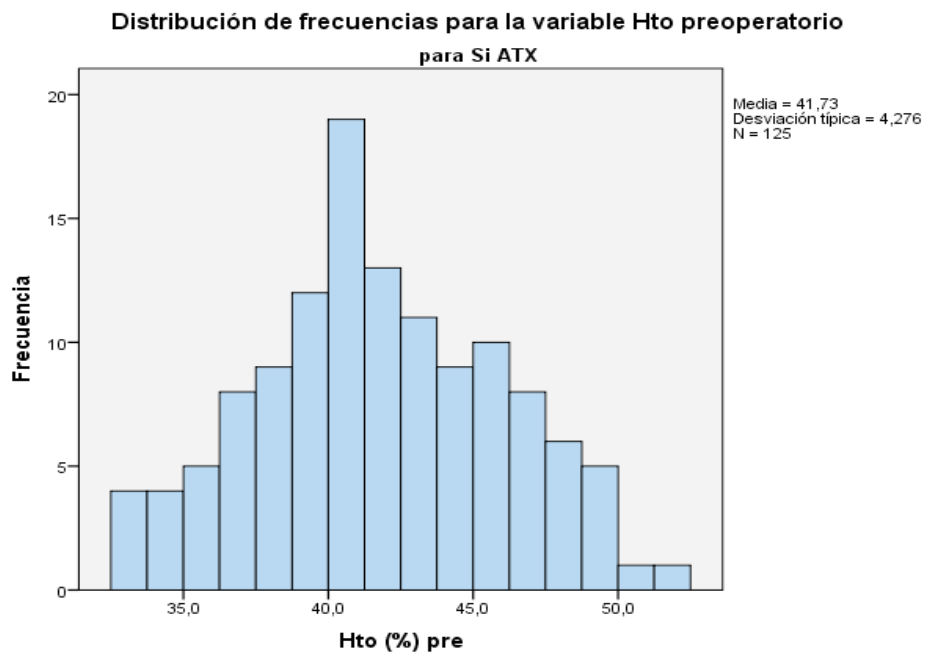


Gráfico 10: Distribución para la variable hemoglobina (Hb) preoperatoria



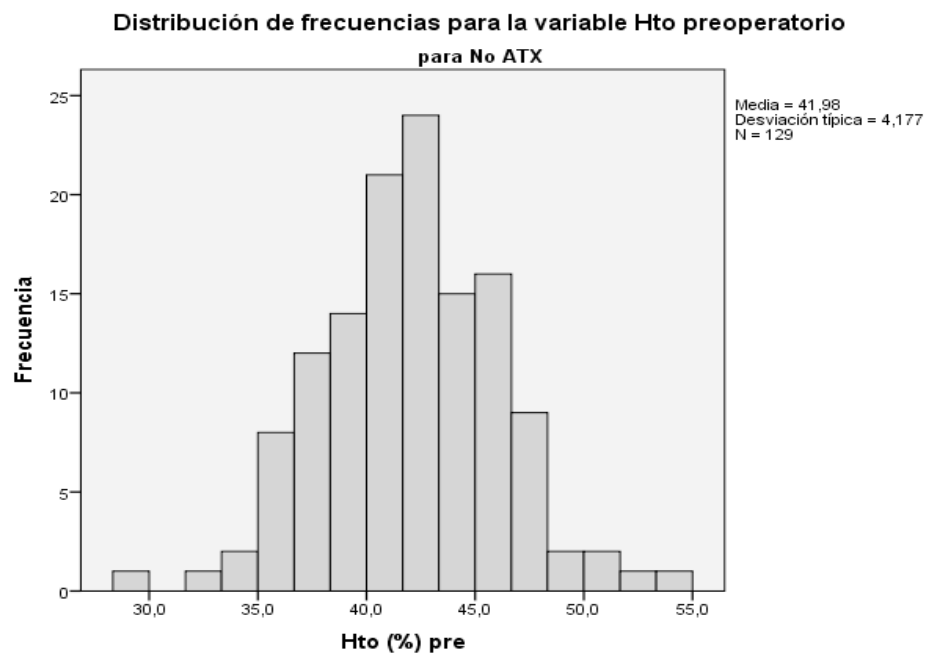


Gráfico 11: Distribución para la variable hematocrito (Hto) preoperatorio

5.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Para establecer la homogeneidad y la comparabilidad de las dos cohortes que forman este estudio, se empleó el test t de Student o el test Chi cuadrado en dependencia de la naturaleza de las variables recogidas.

5.2.1. HOMOGENEIDAD DE LAS MUESTRAS

Las cohortes de estudio y de control no presentaron diferencias estadísticamente significativas para las variables edad ($p= 0,845$) (Tabla 2), índice de masa corporal ($p= 0,358$) (Tabla 3), lado ($p= 0,424$) (Tabla 4), riesgo ASA ($p= 0,493$) (Tabla 5), tratamiento con warfarina ($p= 1$) (Tabla 6), evento tromboembólico previo ($p= 1$) (Tabla 7), motivo de artroplastia total de cadera ($p= 0,270$) (Tabla 8), tipo de prótesis total de cadera ($p= 0,568$) (Tabla 9), tipo de cotilo (hemisférico en todos los casos de ambos grupos) (Tabla 10), tipo de vástago ($p= 0,966$) (Tabla 11), tiempo quirúrgico ($p= 0,928$) (Tabla 12), número de drenajes ($p= 0,407$) (Tabla 13), tipo de anestesia ($p= 0,464$) (Tabla 14), hemoglobina ($p= 0,523$) (Tabla 15) y hematocrito ($p= 0,642$) (Tabla 16) previos a la intervención.

	Edad (años)					Valor de p
	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	
Si ATX	67,07	11,86	69	30	85	0,845
No ATX	66,78	11,60	68	29	88	

Tabla 2: Comparación de los grupos para la variable edad

	IMC (kg/m^2)					Valor de p
	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	
Si ATX	28,56	4,41	27,91	19,06	44,08	0,358
No ATX	29,09	4,69	28,73	18,66	46,06	

Tabla 3: Comparación de los grupos para la variable índice de masa corporal (IMC)

	Lado		Valor de p
	Izquierdo	Derecho	
Si ATX	50	75	0,424
No ATX	58	71	

Tabla 4: Comparación de los grupos para la variable lado intervenido

	Riesgo ASA				Valor de p
	I	II	III	IV	
Si ATX	18	80	26	1	0,493
No ATX	13	94	21	1	

Tabla 5: Comparación de los grupos para la variable riesgo ASA

	Warfarina		Valor de <i>p</i>
	Si	No	
Si ATX	4	121	1
No ATX	5	124	

Tabla 6: Comparación de los grupos para la variable tratamiento con warfarina

	ETE previo		Valor de <i>p</i>
	Si	No	
Si ATX	1	124	1
No ATX	1	128	

Tabla 7: Comparación de los grupos para la variable evento tromboembólico (ETE) previo

	Motivo PTC			Valor de <i>p</i>
	Coxartrosis	NACF	LCC	
Si ATX	109	12	4	0,270
No ATX	111	17	1	

Tabla 8: Comparación de los grupos para la variable motivo de prótesis total de cadera (PTC)

	Tipo PTC			Valor de <i>p</i>
	No cementada	Cementada	Híbrida	
Si ATX	61	56	8	0,568
No ATX	69	55	5	

Tabla 9: Comparación de los grupos para la variable tipo de prótesis total de cadera (PTC)

	Tipo cotilo		Valor de <i>p</i>
	Hemisférico	Reconstrucción	
Si ATX	125	0	
No ATX	129	0	

Tabla 10: Comparación de los grupos para la variable tipo de cotilo

	Tipo vástago			Valor de <i>p</i>
	Estándar	Corto	Largo	
Si ATX	121	4	0	0,966
No ATX	126	3	0	

Tabla 11: Comparación de los grupos para la variable tipo de vástago

	Tiempo quirúrgico (minutos)					Valor de <i>p</i>
	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	
Si ATX	105,60	17,52	100	80	180	0,928
No ATX	105,81	20,05	100	70	180	

Tabla 12: Comparación de los grupos para la variable tiempo quirúrgico

	Número de drenajes			Valor de <i>p</i>
	0	1	2	
Si ATX	0	19	106	0,407
No ATX	1	25	103	

Tabla 13: Comparación de los grupos para la variable número de drenajes

	Tipo anestesia			Valor de <i>p</i>
	Intradural	General	Epidural	
Si ATX	123	2	0	0,464
No ATX	129	0	0	

Tabla 14: Comparación de los grupos para la variable tipo de anestesia

	Hb preIQ (g/dl)					Valor de <i>p</i>
	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	
Si ATX	14,04	1,48	14	10,8	17,6	0,523
No ATX	14,15	1,37	14,2	9,5	17,9	

Tabla 15: Comparación de los grupos para la variable hemoglobina previa a la intervención (Hb preIQ)

	Hto preIQ (%)					Valor de <i>p</i>
	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	
Si ATX	41,73	4,28	41,3	32,5	51,9	0,642
No ATX	41,98	4,18	42	28,5	53,5	

Tabla 16: Comparación de los grupos para la variable hematocrito previo a la intervención (Hto preIQ)

Mostraron diferencias estadísticamente significativas las variables sexo ($p= 0,009$) (Tabla 17) y tipo de profilaxis tromboembólica ($p= <0,001$) (Tabla 18).

	Sexo		Valor de <i>p</i>
	Hombre	Mujer	
Si ATX	57	68	0,009
No ATX	80	49	

Tabla 17: Comparación de los grupos para la variable sexo

	Tipo profilaxis TE				Valor de <i>p</i>
	Enoxaparina	Bemiparina	Dabigatrán	Rivaroxabán	
Si ATX	95	20	5	5	<0,001
No ATX	49	11	29	40	

Tabla 18: Comparación de los grupos para la variable tipo de profilaxis tromboembólica (TE)

La homogeneidad de las muestras es un aspecto crítico para la validez de las inferencias que puedan hacerse posteriormente. Por ello analizamos a continuación la importancia de la asociación de estas variables independientes con las principales variables de resultado del estudio. Efectuamos análisis bivalentes de la asociación entre la variable de resultado transfusión y cada una de las variables no homogéneas (prueba Chi cuadrado), y, de forma similar, hacemos una comparación de medias para tres variables representativas del sangrado postoperatorio (caída de hemoglobina a las 24 horas, pérdida estimada de sangre y unidades de sangre transfundidas).

1. Variable independiente Sexo:

El análisis bivalente de la totalidad de la muestra genera los resultados mostrados en la Tabla 19:

Sexo	Hombre	Recuento	Transfusión		Total	Valor de <i>p</i>
			No	Sí		
		117	20	137	0,001	
		85,4%	14,6%	100,0%		
	Mujer	80	37	117		
		68,4%	31,6%	100,0%		
Total	Recuento	197	57	254		
	% dentro de sexo	77,6%	22,4%	100,0%		

Tabla 19: Comparación de la incidencia de transfusión según el sexo (Chi cuadrado)

La comparación de las variables cuantitativas representativas del sangrado postoperatorio en cada sexo arrojó los resultados mostrados en la Tabla 20.

Sangrado postoperatorio según sexo					
		Hombre	Mujer	IC95% de la diferencia	Valor de <i>p</i>
Caída de Hb a las 24h (g/dl)	Media	4,29	3,97	-0,02-0,66	0,05
	DE	1,37	1,42		
	Mediana	4,40	4,10		
	RI	1,8	1,8		
Pérdida estimada de sangre (EBL)	Media	1462,74	1167,79	186,73-403,17	<0,001
	DE	466,54	398,41		
	Mediana	1468,43	1182,66		
	RI	584,69	516,69		
Unidades sangre transfundidas	Media	0,25	0,58	0,14-0,52	0,001
	DE	0,62	0,89		
	Mediana	0	0		
	RI	0	2		

Tabla 20: Comparación del sangrado postoperatorio según el sexo (DE: desviación estándar. RI: rango intercuartílico. Valor *p* con U de Mann-Whitney)

Por tanto, el sexo tiene una asociación significativa con la incidencia de transfusión, por lo que será necesario ajustar respecto a esta variable el cálculo de la relación entre la administración de ácido tranexámico y la incidencia de transfusión. La variable sexo deberá incluirse en el análisis de regresión logística. Las variables representativas del sangrado también muestran diferencias significativas, o casi significativa en el caso de la caída de hemoglobina a las 24 horas, entre los sexos.

2. Variable independiente Tipo de Profilaxis Tromboembólica:

El tipo de profilaxis de la enfermedad tromboembólica presentó diferencias importantes entre los grupos. Se utilizaron los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán y rivaroxabán) en el 53,4% de los casos del grupo control, frente a sólo el 8% en el grupo con ácido tranexámico. Para explorar la influencia del tipo de profilaxis sobre el sangrado postoperatorio se ha estudiado al grupo control diferenciando la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (60 casos) frente a la profilaxis con anticoagulantes orales (69 casos). El análisis bivariante produce los resultados mostrados en la Tabla 21:

			Transfusión		Total	Valor de <i>p</i>
			No	Sí		
Profilaxis TE	Anticoag. oral	Recuento	48	21	69	0,581
		% dentro de profilaxis TE	69,6%	30,4%	100,0%	
	Heparina de bajo pm	Recuento	39	21	60	
		% dentro de profilaxis TE	65,0%	35,0%	100,0%	
Total	Recuento	87	42	129		
	% dentro de profilaxis TE	67,4%	32,6%	100,0%		

Tabla 21: Comparación de la incidencia de transfusión según el tipo de profilaxis tromboembólica (Chi cuadrado)

Y la comparación de las variables representativas del sangrado postoperatorio en cada categoría de profilaxis tromboembólica arrojó los resultados mostrados en la Tabla 22.

Sangrado postoperatorio según tipo de profilaxis TE					
		Heparina de bajo pm	Anticoag. oral	IC95% de la diferencia	Valor de <i>p</i>
Caída de Hb a las 24h (g/dl)	Media	4,56	4,62	-0,40-0,52	0,991
	DE	1,42	1,23		
	Mediana	4,75	4,50		
	RI	1,4	1,9		
Pérdida estimada de sangre (EBL)	Media	1455,17	1504,12	-95,47-193,38	0,906
	DE	412,32	414,46		
	Mediana	1444,09	1446,10		
	RI	504,67	548,45		
Unidades sangre transfundidas	Media	0,63	0,54	-0,40-0,20	0,547
	DE	0,90	0,85		
	Mediana	0	0		
	RI	2	1		

Tabla 22: Comparación del sangrado postoperatorio según el tipo de profilaxis tromboembólica (DE: desviación estándar. RI: rango intercuartílico. Valor *p* con U de Mann-Whitney)

Así pues no hallamos asociación significativa del tipo de profilaxis de la enfermedad tromboembólica ni con la incidencia de transfusión ni con las variables representativas del sangrado postoperatorio.

5.2.2. RESULTADOS CLÍNICOS

Comparación de las pérdidas hemáticas entre los grupos

Para el grupo estudio, como ya comentamos en el apartado de estadística descriptiva, los niveles medios de hemoglobina y hematocrito previos a la intervención fueron de $14,04 \pm 1,48$ g/dl y de $41,73 \pm 4,28\%$ respectivamente. A las 24 horas de la cirugía, la hemoglobina media fue de $10,35 \pm 1,54$ g/dl y el hematocrito medio de $30,5 \pm 4,49\%$ (Gráficos 12 y 13). Lo que supone una caída media en las primeras 24 horas tras la operación de $3,68 \pm 1,33$ g/dl en las cifras de hemoglobina y de $11,23 \pm 4,04\%$ en las de hematocrito (Gráficos 14 y 15).

Para el grupo control, los niveles medios de hemoglobina y hematocrito previos a la intervención fueron de $14,15 \pm 1,37$ g/dl y de $41,98 \pm 4,18\%$ respectivamente. A las 24 horas de la cirugía, la hemoglobina media fue de $9,55 \pm 1,46$ g/dl y el hematocrito medio de $28,17 \pm 4,53\%$ (Gráficos 12 y 13). Lo que supone una caída media en las primeras 24 horas tras la operación de $4,6 \pm 1,32$ g/dl en las cifras de hemoglobina y de $13,8 \pm 4,02\%$ en las de hematocrito (Gráficos 14 y 15).

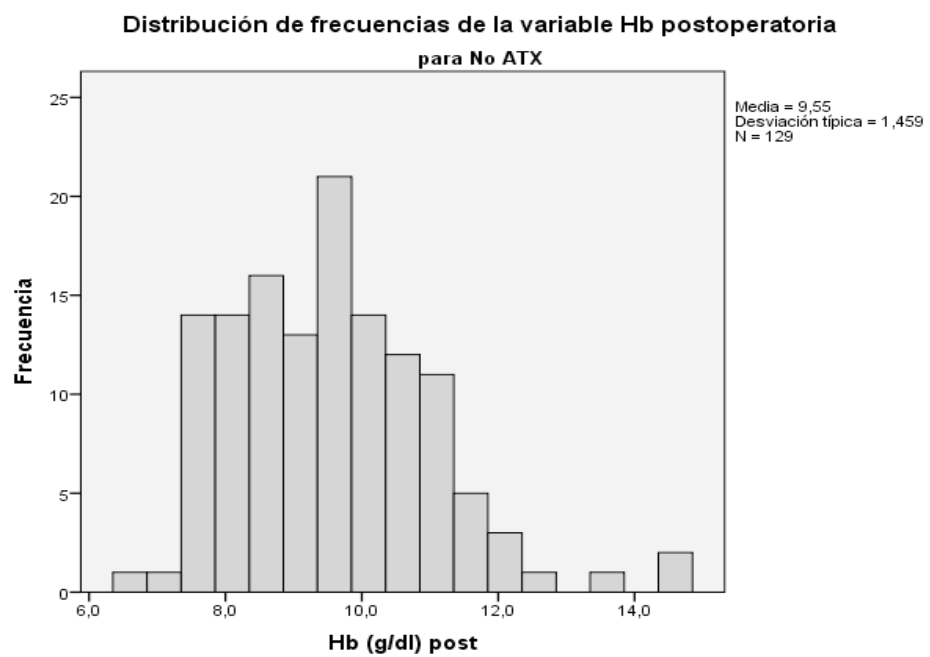
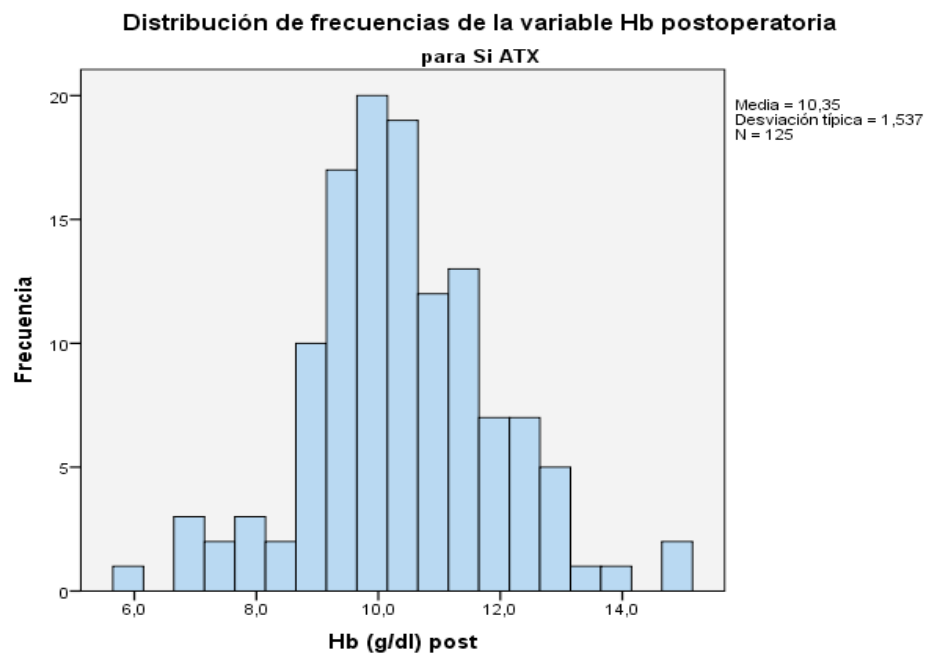


Gráfico 12: Distribución para la variable hemoglobina (Hb) postoperatoria

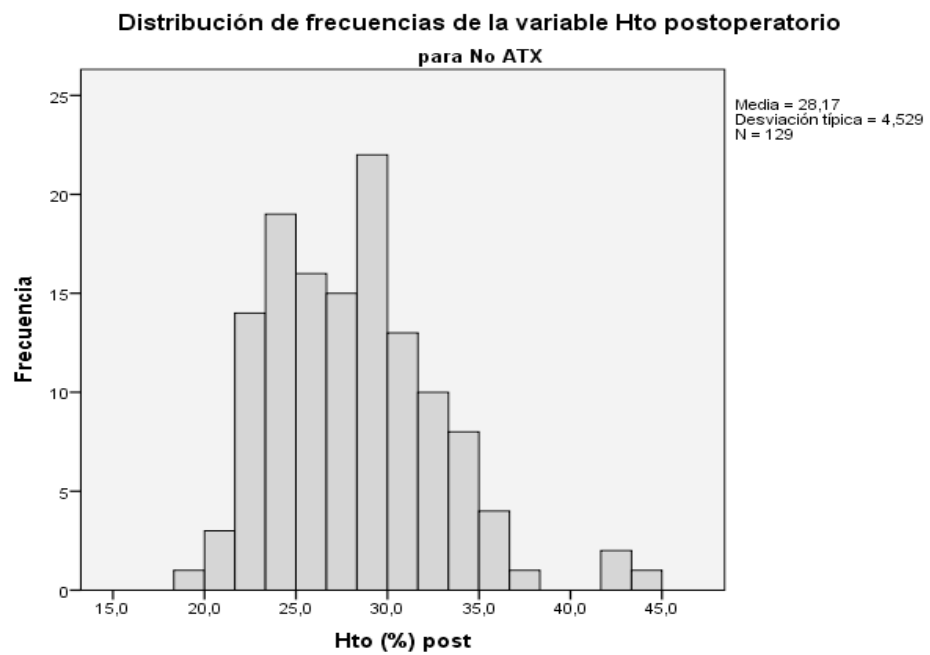
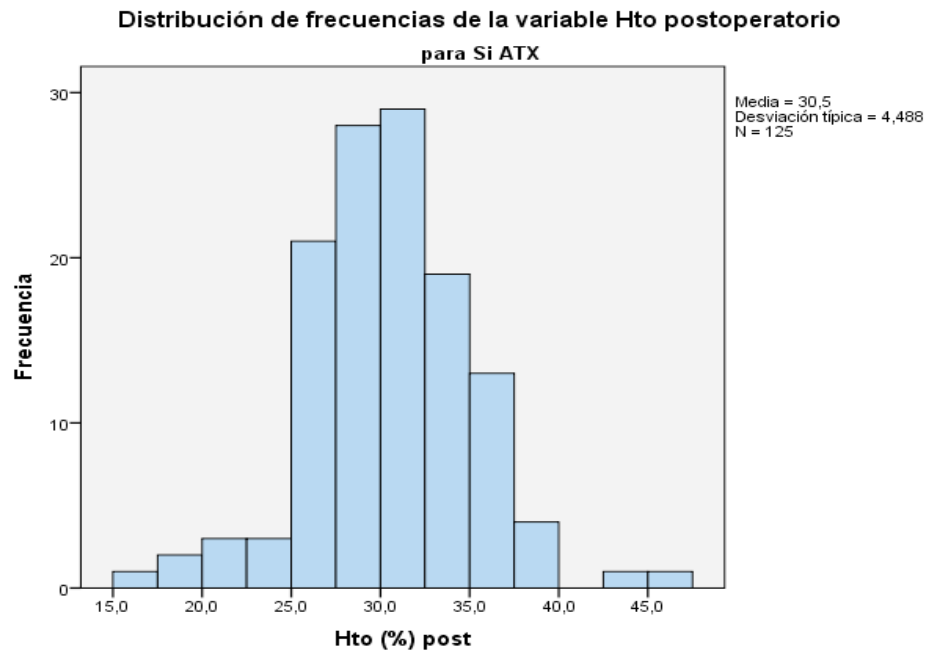


Gráfico 13: Distribución para la variable hematocrito (Hto) postoperatorio

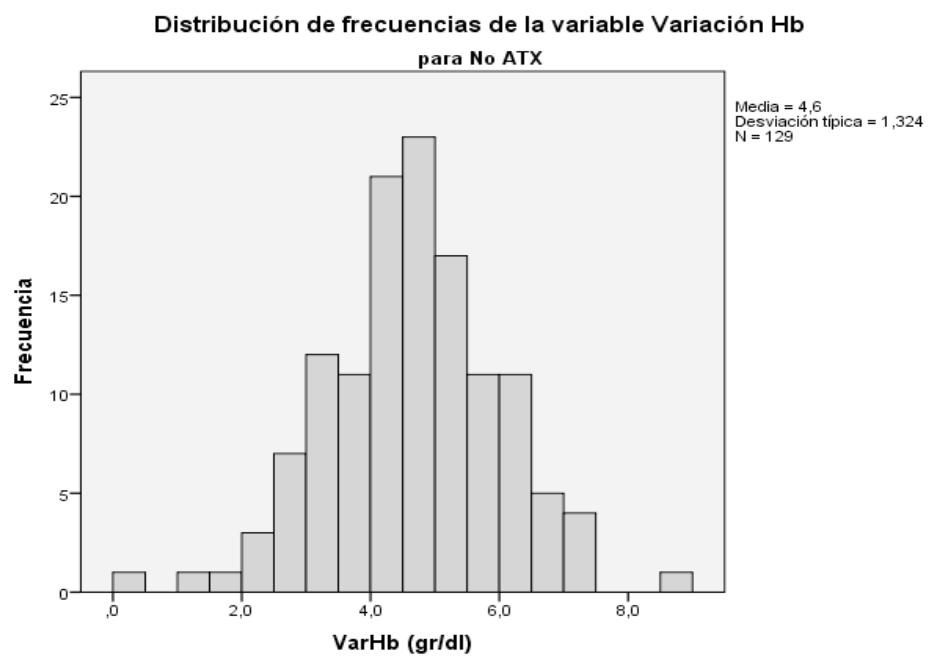
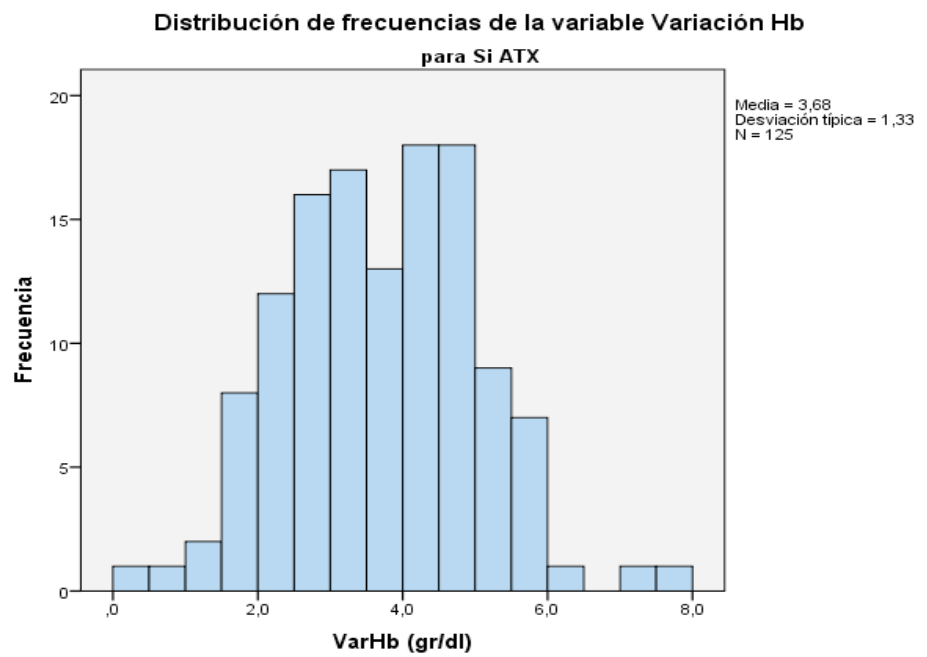


Gráfico 14: Distribución para la variable variación de hemoglobina (Hb)

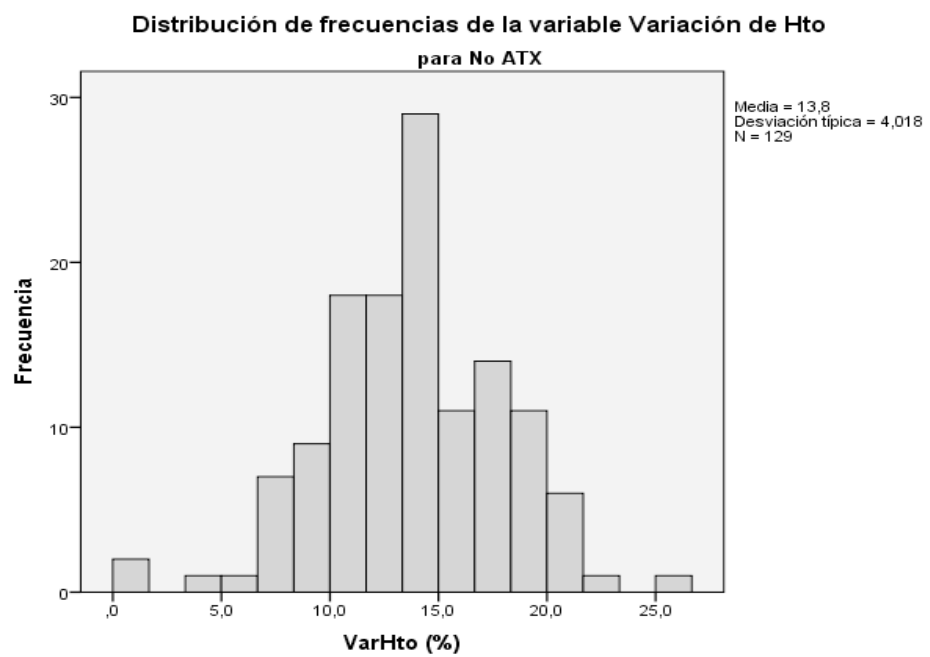
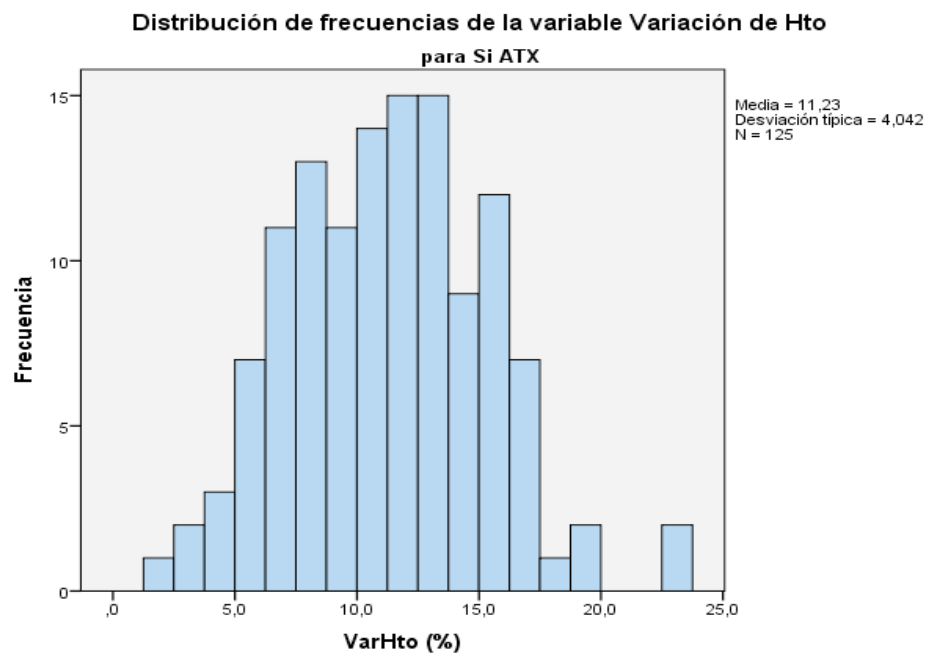


Gráfico 15: Distribución para la variable variación de hematocrito (Hto)

La pérdida media estimada de sangre calculada según la fórmula de Nadle y Good, en el grupo con ácido tranexámico fue de $1167,46 \pm 453,14$ ml; y en el grupo sin ácido tranexámico fue de $1481,36 \pm 412,58$ ml (Gráfico 16).

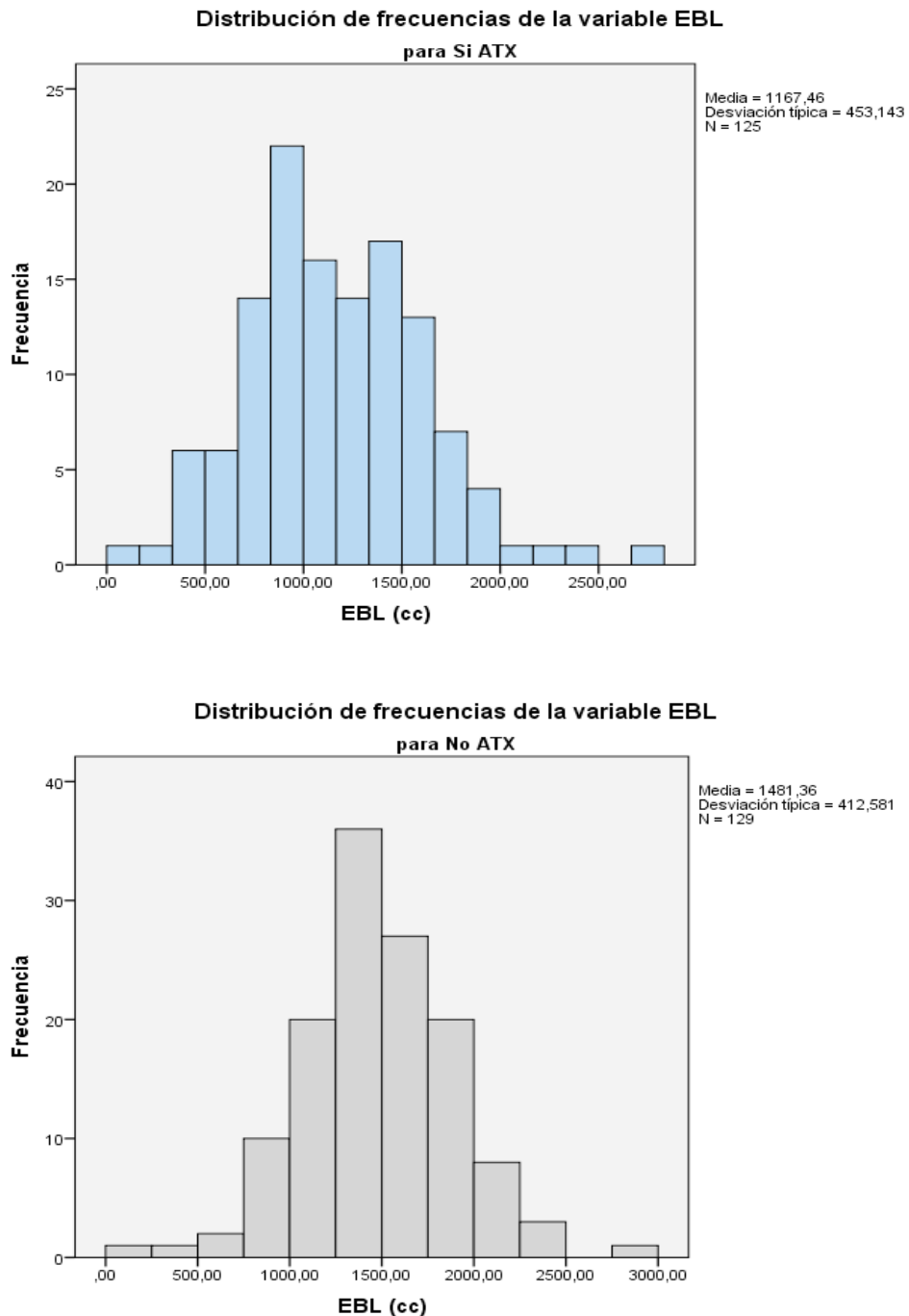


Gráfico 16: Distribución para la variable pérdida estimada de sangre (EBL)

El débito medio de los drenajes, en el grupo de ácido tranexámico fue de 313,04 ± 151,02 cc; y en el grupo sin ácido tranexámico fue de 400,73 ± 208,69 cc (Gráfico 17).

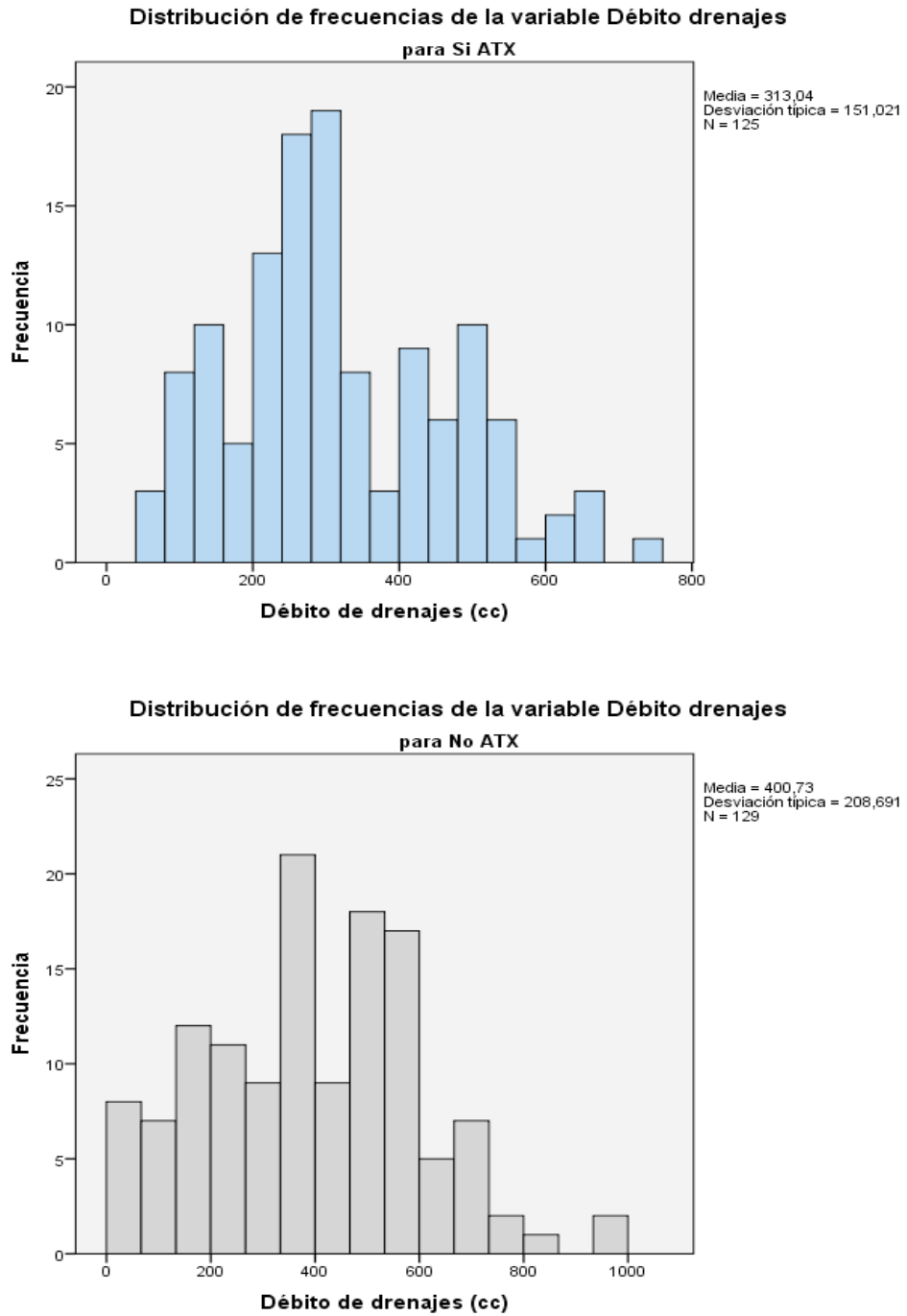


Gráfico 17: Distribución para la variable débito de drenajes

Los dos grupos presentaron diferencias estadísticamente significativas para la caída media de cifras de hemoglobina y hematocrito en las primeras 24 horas tras la cirugía ($p= <0,001$) (Tabla 23 y Gráfico 18) (Tabla 24 y Gráfico 19), la pérdida media estimada de sangre ($p= <0,001$) (Tabla 25 y Gráfico 20) y el débito medio de drenajes ($p= <0,001$) (Tabla 26 y Gráfico 21).

Caída Hb 24h postIQ (g/dl)							
	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	IC95% de la diferencia	Valor de p
Si ATX	3,68	1,33	3,8	0,4	7,5	0,59-1,24	<0,001
No ATX	4,6	1,32	4,6	0,2	8,5		

Tabla 23: Comparación de la caída de hemoglobina a las 24 horas tras la cirugía

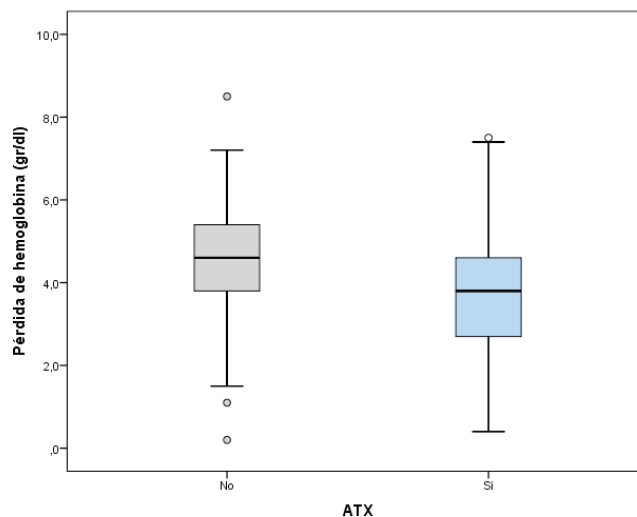


Gráfico 18: Comparación de la caída de hemoglobina a las 24 horas tras la cirugía

Caída Hto 24h postIQ (%)							
	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	IC95% de la diferencia	Valor de <i>p</i>
Si ATX	11,23	4,04	11,3	1,9	23,3	1,57-3,57	<0,001
No ATX	13,8	4,02	13,8	1,2	25,1		

Tabla 24: Comparación de la caída del hematocrito a las 24 horas tras la cirugía

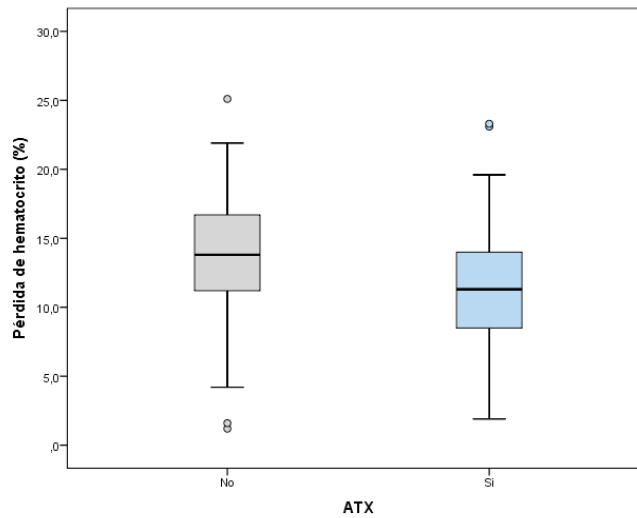


Gráfico 19: Comparación de la caída del hematocrito a las 24 horas tras la cirugía

EBL (ml)							
	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	IC95% de la diferencia	Valor de <i>p</i>
Si ATX	1167,46	453,14	1148,04	137,02	2771,35	319,04-660,72	<0,001
No ATX	1481,36	412,58	1446,1	50,56	2960,9		

Tabla 25: Comparación de la pérdida estimada de sangre (EBL)

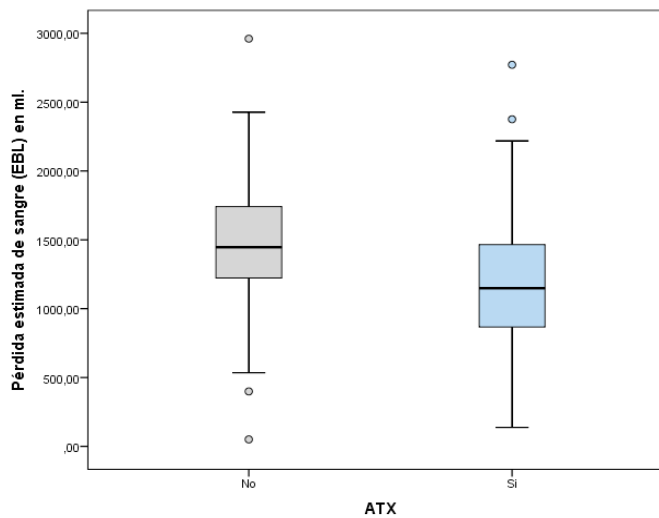


Gráfico 20: Comparación de la pérdida estimada de sangre

	Débito drenajes (cc)						Valor de <i>p</i>
	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	IC95% de la diferencia	
Sí ATX	313,04	151,02	300	40	725	42,55-132,82	<0,001
No ATX	400,73	208,69	400	0	1000		

Tabla 26: Comparación del débito de drenajes

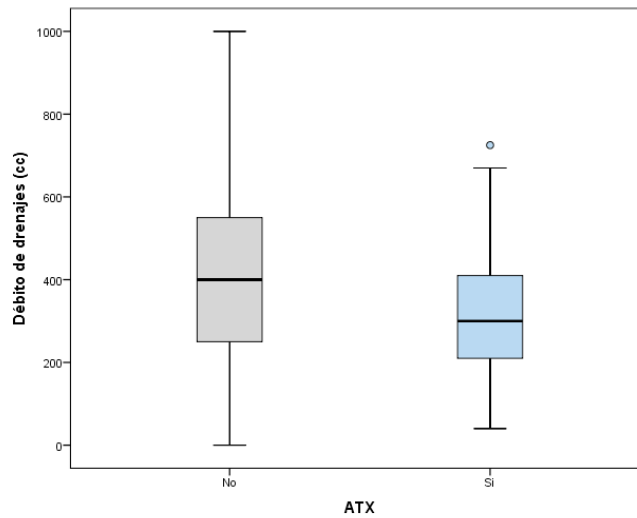


Gráfico 21: Comparación del débito de drenajes

Comparación de la incidencia de transfusiones entre los grupos

Con referencia a las transfusiones de sangre después de la cirugía, en el grupo estudio fueron necesarias en 15 pacientes (12%) frente a 42 del grupo control (32,6%) (Gráfico 22).

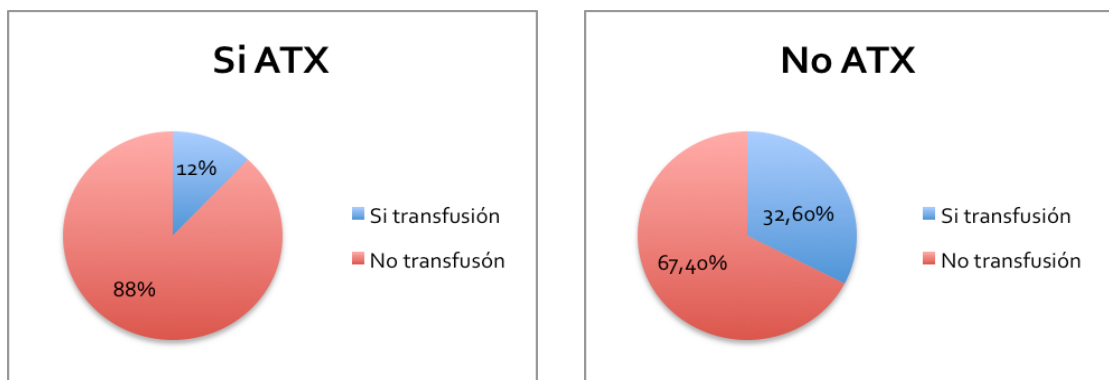


Gráfico 22: Distribución de la incidencia de transfusión en cada grupo

Ambos grupos mostraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes transfundidos ($p = <0,001$) (Tabla 27).

	Transfusión		Valor de p
	Si	No	
Si ATX	15	110	<0,001
No ATX	42	87	

Tabla 27: Comparación de la necesidad de transfusión

Comparación de la incidencia de complicaciones entre los grupos. Comparación específica de las enfermedades tromboembólicas

No se detectaron mortalidad ni episodios compatibles con eventos tromboembólicos (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) durante el postoperatorio inmediato. Aparecieron 7 seromas en el grupo estudio (5,6%) frente a 4 en el grupo control (3,1%), sin evolución posterior a infección en ninguno de ellos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la aparición de complicaciones ($p = 0,517$) ni el tipo de las mismas ($p = 0,328$) (Tabla 28).

	Complicaciones		Valor de p
	Ninguna	Seroma	
Si ATX	118	7	0,328
No ATX	125	4	

Tabla 28: Comparación de las complicaciones

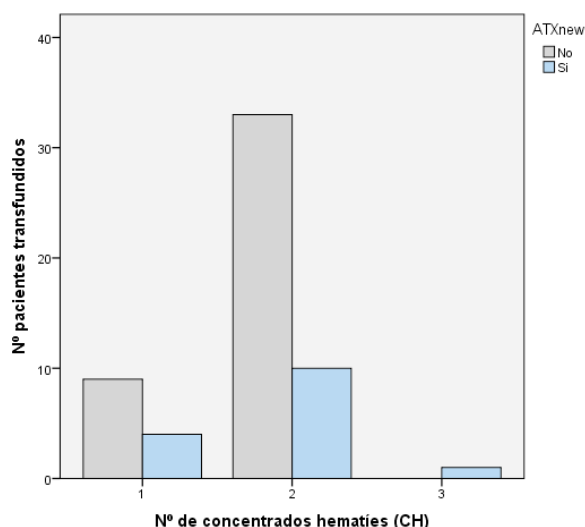
Se realizó un seguimiento de los pacientes de ambas cohortes durante los primeros 4 años tras la intervención quirúrgica, apareciendo las siguientes complicaciones. En el grupo con ácido tranexámico: a los 2 meses de la cirugía, un caso de luxación irreductible y otro caso de luxación recidivante que precisaron reintervención; a los 8 meses, un caso de efecto punta del vástago que se trató de forma conservadora; y a los 3 años, un caso de recambio de vástago por aflojamiento. En el grupo sin ácido tranexámico: a los 6 meses de la cirugía, un caso de luxación que se solucionó con tratamiento conservador; a los 2 años, un caso de recambio de vástago por cojera de Trendelenburg y un caso de osteolisis periacetabular; a los 3 años, un caso de chirrido de par cerámica-cerámica que fue tratado de forma

conservadora y un caso de recambio de vástago por aflojamiento; y a los 4 años, otro caso de chirrido que también fue tratado de forma conservadora, un caso de osificación periarticular Brooker III y un caso de fallecimiento por causas ajenas a la cirugía de cadera.

Comparación del índice transfusional (número de unidades/paciente transfundidas) entre los grupos

La media de unidades de concentrados de hematíes transfundidos, para el grupo estudio fue de $0,22 \pm 0,62$; y para el grupo control fue de $0,58 \pm 0,87$. De los 15 pacientes del grupo con ácido tranexámico que precisaron transfusión, la media de unidades de concentrados de hematíes transfundidos fue de $1,80 \pm 0,56$; y de los 42 sujetos del grupo sin ácido tranexámico fue de $1,79 \pm 0,41$.

Uno de los objetivos de nuestro estudio es determinar si, en los pacientes transfundidos, el ácido tranexámico es capaz de reducir la cantidad de sangre transfundida. Para explorar esta posibilidad hemos comparado a los pacientes que efectivamente recibieron transfusiones en cada uno de los grupos. En la práctica clínica la transfusión se indica y se administra en unidades de concentrado de hematíes (CH) por lo que, para esta comparación, manejamos la variable como cualitativa ordinal aplicando la prueba estadística Chi cuadrado.



	Número CH transfundidos			Valor de p
	1	2	3	
Si ATX	4	10	1	0,208
No ATX	9	33	0	

Gráfico 23 y Tabla 29: Comparación del número de concentrados de hematíes (CH) transfundidos

A la vista de los resultados de la prueba (Gráfico 23 y Tabla 29), el ácido tranexámico no parece influir en el número de unidades transfundidas a cada paciente. Este resultado, sin embargo, parece discordante con la eficacia del fármaco para reducir la tasa de transfusión. Por ello, se han comparado los pacientes que recibieron transfusión en cada grupo para otras variables del estudio, hallando que la hemoglobina previa a la cirugía en el grupo con ácido tranexámico es menor que la del grupo control (media 0,98 g/dl), siendo esa diferencia estadísticamente significativa ($p=0,016$) (Tabla 30). Como ambos grupos son claramente no homogéneos en cuanto a la hemoglobina preoperatoria, no se puede establecer ninguna inferencia sobre la influencia del ácido tranexámico sobre el índice transfusional.

Hb preIQ en pacientes transfundidos (g/dl)							
	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	IC95% de la diferencia	Valor de p
Si ATX	12,45	0,97	12,30	10,8	14,10	0,19-1,76	0,016
No ATX	13,43	1,40	13,70	9,5	17,0		

Tabla 30: Comparación de la hemoglobina preoperatoria (Hb preIQ) en pacientes transfundidos

Por tanto, y con los datos de las cohortes completas, se puede concluir que el ácido tranexámico reduce notablemente el consumo de sangre a expensas de reducir la incidencia de transfusiones, permitiendo un ahorro de 48 unidades de concentrados de hematíes (Tabla 29), pero nuestros datos no han permitido determinar la influencia del ácido tranexámico sobre el índice transfusional de cada paciente.

Comparación de la estancia hospitalaria entre los grupos

La estancia media de los pacientes, para el grupo con ácido tranexámico fue de $7,08 \pm 2,09$ días; y para el grupo sin ácido tranexámico fue de $7,09 \pm 2,39$ días. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para la estancia media de los pacientes ($p=0,963$) (Tabla 31 y Gráfico 24).

Estancia media (días)							
	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	IC95% de la diferencia	Valor de p
Si ATX	7,08	2,09	7	4	20	6,68-7,51	0,963
No ATX	7,09	2,39	7	4	29		

Tabla 31: Comparación de la estancia media

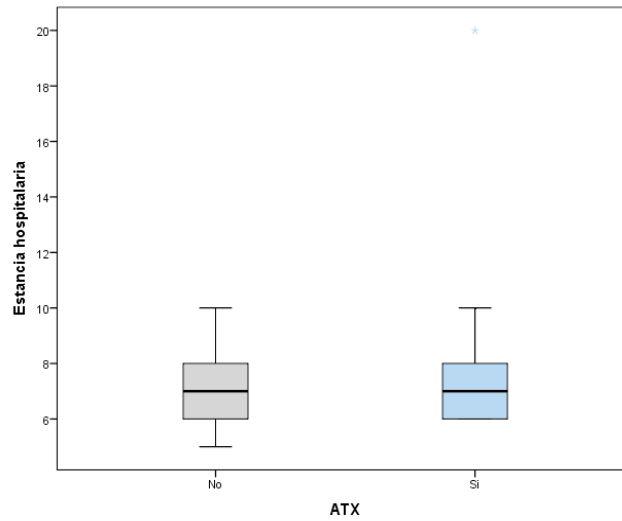


Gráfico 24: Comparación de la estancia media

Comparación de la influencia de la anticoagulación preoperatoria en los efectos del ácido tranexámico

El número de casos de pacientes con toma de anticoagulantes previa a la cirugía (4 en el grupo con ácido tranexámico y 5 en el grupo control) es insuficiente para poder estimar su influencia en los efectos del ácido tranexámico (Tabla 32).

		Warfarina		Valor de <i>p</i>
		Si	No	
Si ATX	Si transfusión	0	15	
	No transfusión	4	106	
No ATX	Si transfusión	1	41	
	No Transfusión	4	83	

Tabla 32: Comparación de la influencia de la warfarina preoperatoria en los efectos del ácido tranexámico

5.3. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Hasta ahora hemos estudiado la influencia de la variable ATX (administración de ácido tranexámico) sobre la variable de resultado transfusión. Sin embargo, es posible que otras variables independientes hayan podido influir también en la incidencia de transfusión. En esta parte del estudio pretendemos identificar tales variables y determinar su efecto sobre la incidencia de transfusión postoperatoria. El fin último será obtener una estimación más ajustada del efecto del ácido tranexámico al eliminar el sesgo producido por otras variables. Dado que hemos definido la transfusión como variable cualitativa dicotómica, utilizaremos la regresión logística multivariante para este análisis.

Como se dijo al analizar la homogeneidad de las muestras, la consideración de la variable sexo es obligada en este análisis de regresión. Además, se han elegido otras variables por su posible influencia sobre el riesgo de transfusión: edad, riesgo ASA, hemoglobina preoperatoria y duración de la cirugía. Para conseguir un análisis estadístico más eficiente y claro se han recodificado estas covariables a cualitativas dicotómicas estableciendo el punto de corte con criterios clínicos:

Covariable	Categorías	
Edad	<65 años	≥65 años
Sexo	Hombre	Mujer
Riesgo ASA	I y II	III y IV
Hb preoperatoria	<13 g/dl	≥13 g/dl
Duración cirugía	≤90 minutos	>90 minutos

Primero se efectúa un análisis bivariante de la relación aislada de cada una de las covariables con la variable de resultado (Transfusión: Si/No). Para ello, efectuamos un estudio de regresión logística simple con cada una de las variables independientes. Los resultados se muestran en la Tabla 33.

Covariable	p	OR	IC95% del OR		R ² (Nagelkerke)
			Inferior	Superior	
ATX: no uso	<0,001	3,540	1,842	6,803	0,093
Edad ≥65 años	0,758	0,910	0,500	1,658	0,001
Sexo femenino	0,001	2,706	1,465	4,998	0,062
Riesgo ASA III y IV	0,704	1,160	0,539	2,499	0,001
Hb preoperatoria <13 g/dl	<0,001	5,667	2,930	10,960	0,151
Duración cirugía >90 min	0,517	1,217	0,672	2,202	0,003

Tabla 33: Resultados del análisis bivariante con la variable Transfusión (p: significación estadística; OR: razón de riesgo; R²: coeficiente de determinación, proporción de la variación de la variable de resultado que puede explicarse por la variación de la variable independiente, en tanto por 1)

Por tanto, a parte de la variable principal de estudio (ácido tranexámico), solamente el sexo y la hemoglobina preoperatoria parecen mostrar una asociación significativa con la administración de transfusión.

A priori, consideramos que tanto el sexo como la hemoglobina preoperatoria se comportan como variables de confusión (actúan simultáneamente al ácido tranexámico pudiendo modificar la frecuencia de transfusión) y no de interacción (con el conocimiento actual, ni el sexo ni la hemoglobina preoperatoria modifican la acción biológica del ácido tranexámico). Para comprobar este extremo aplicamos, a cada una de estas dos variables, la regresión logística multivariante introduciendo un término de interacción. Tanto para el sexo como para la hemoglobina preoperatoria encontramos que el término de interacción no muestra significación estadística, lo que confirma que, en relación con la administración de ácido tranexámico, se comportan como variables confundentes.

La incorporación por pasos de ambas variables confundentes permite obtener un modelo final de regresión logística con los siguientes resultados:

	p	OR	IC95% del OR		R ² (Nagelkerke)
			Inferior	Superior	
ATX: no uso	<0,001	5,790	2,687	12,479	0,284
Sexo femenino	0,029	2,285	1,086	4,086	
Hb preoperatoria <13 g/dl	<0,001	5,601	2,545	12,327	

Así pues, tras eliminar el sesgo de las variables sexo y hemoglobina preoperatoria, resulta que el riesgo de recibir transfusión es 5,79 veces mayor en los pacientes no tratados con

ácido tranexámico. El modelo propuesto, con 3 variables, es capaz de explicar un 28,4% de las variaciones en la tasa de transfusión.

Es llamativa también la razón de riesgo asociada a una hemoglobina preoperatoria inferior a 13 g/dl, OR= 5,60, mientras que el sexo presenta un efecto muy inferior a las otras dos variables del modelo. Sabemos que el sexo sí puede tener una relación directa con el nivel preoperatorio de hemoglobina, por lo que hemos explorado esta relación en nuestra muestra. El análisis estratificado de la hemoglobina preoperatoria (Tabla 34) muestra que, tanto en el grupo tratado como en el grupo control, más de un tercio de las mujeres fueron intervenidas con una hemoglobina preoperatoria inferior a 13 g/dl.

Hb preoperatoria estratificada por sexo en cada grupo			Hbpre	
			≥13	<13
Sexo	Hombre	CON ATX	54	3 (5,7%)
		SIN ATX	74	6 (7,5%)
	Mujer	CON ATX	42	26 (38,2%)
		SIN ATX	30	19 (38,7%)

Tabla 34: Hemoglobina (Hb) preoperatoria estratificada por sexo en cada grupo

Tratando de nuevo la hemoglobina preoperatoria como variable continua, podemos cuantificar las diferencias de valor por sexos, en cada uno de los grupos de estudio (Tabla 35 y Gráfico 25, Tabla 36 y Gráfico 26).

Si ATX	n	Hb preoperatoria (g/dl)					Valor de p
		Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	
Hombre	57	14,93	1,41	15,10	10,8	17,6	<0,001
Mujer	68	13,28	1,06	13,40	10,9	16,3	

Tabla 35: Diferencias de valor de la hemoglobina (Hb) preoperatoria según sexos en el grupo con ácido tranexámico

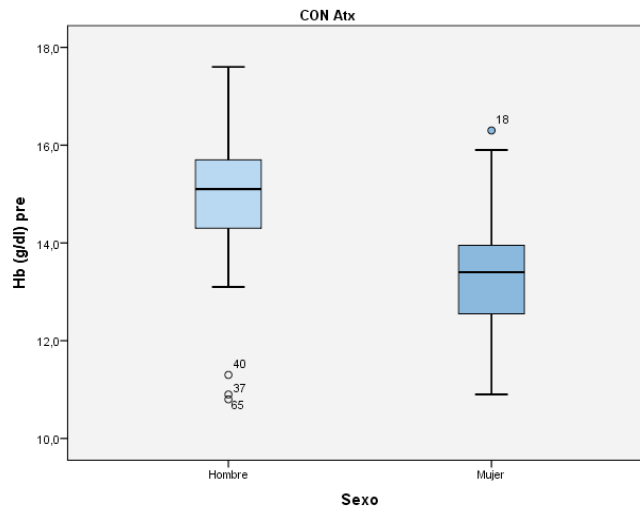


Gráfico 25: Diferencias de valor de la hemoglobina (Hb) preoperatoria según sexos en el grupo con ácido tranexámico

		Hb preoperatoria (g/dl)					
No ATX	n	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor de p
Hombre	80	14,66	1,28	14,88	9,5	17,9	<0,001
Mujer	49	13,30	1,05	13,30	10,6	15,2	

Tabla 36: Diferencias de valor de la hemoglobina (Hb) preoperatoria según sexos en el grupo sin ácido tranexámico

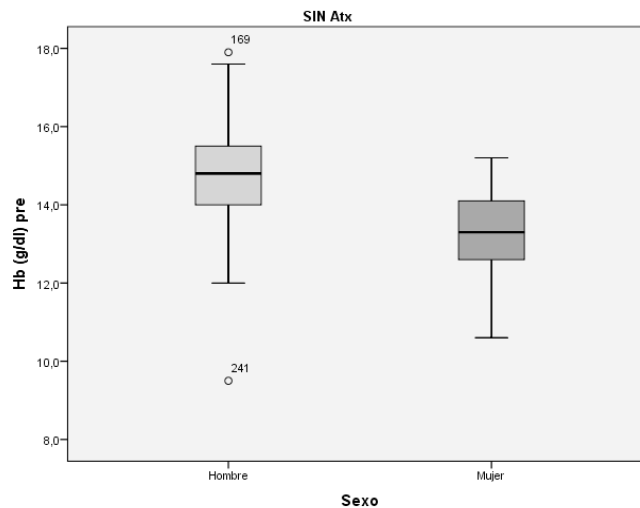


Gráfico 26: Diferencias de valor de la hemoglobina (Hb) preoperatoria según sexos en el grupo sin ácido tranexámico

La prueba *t* de comparación de medias en el grupo control muestra una hemoglobina preoperatoria inferior en mujeres, con una diferencia de las medias de 1,36 g/dl (IC95% 0,93-1,79). En el grupo tratado con ácido tranexámico también se detecta menor hemoglobina preoperatoria en mujeres, con una diferencia de 1,65 g/dl (IC95% 1,20-2,08). En ambos casos, la diferencia es estadísticamente significativa ($p = <0,001$).

Hemos aplicado un análisis similar a los pacientes transfundidos en cada una de las cohortes obteniendo los resultados que se resumen en la Tabla 37 y el Gráfico 27.

	Mujeres			Hombres		
	Control	ATX	<i>p</i>	Control	ATX	<i>p</i>
Total	24/49 (49%)	13/68 (19%)	0,001	18/80 (22,5%)	2/57 (3,5%)	0,002
Hb <13 g/dl	12/19 (63%)	9/26 (35%)	0,111	4/6 (67%)	2/3 (67%)	0,453
Hb ≥13 g/dl	12/30 (40%)	4/42 (9,5%)	0,005	14/74 (19%)	0/54 (0%)	0,000

Tabla 37: Comparación de la incidencia de transfusión, desagregada por sexo y nivel de hemoglobina (Hb) preoperatoria, en los grupos control y ácido tranexámico

En este análisis destaca el hecho de que, cuando la hemoglobina preoperatoria es inferior a 13 g/dl, el ácido tranexámico no consigue modificar significativamente la incidencia de transfusión en ninguno de los dos sexos.

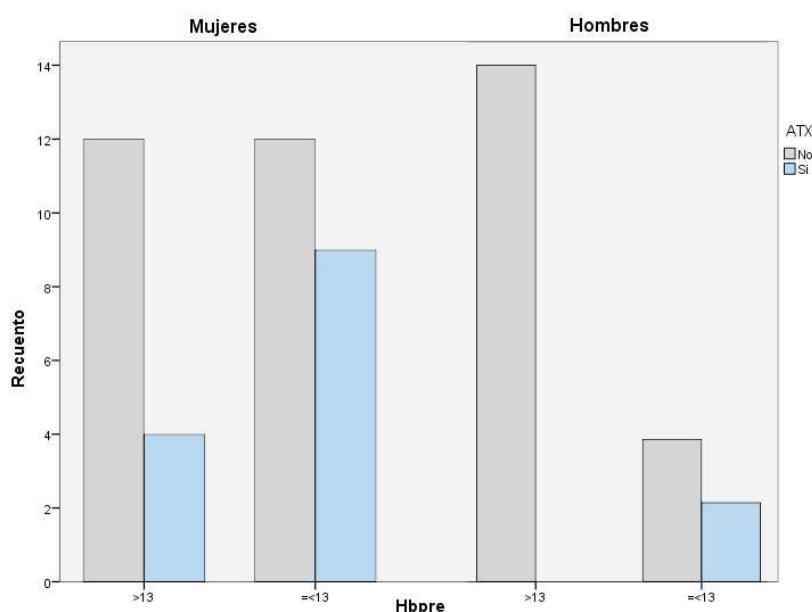


Gráfico 27: Número de casos transfundidos según sexo y hemoglobina (Hb) preoperatoria, en los grupos control y ácido tranexámico

De todo lo anterior se puede concluir que el sexo actúa más como modificador de la hemoglobina preoperatoria que como variable confundente en sí misma. Y que el nivel de hemoglobina preoperatoria por debajo de 13 g/dl constituye un factor de riesgo para recibir transfusión independientemente de que se administre o no ácido tranexámico.

6. DISCUSIÓN

6.1. DE LOS OBJETIVOS

La artroplastia total de cadera puede conducir a una considerable pérdida de sangre y transfusiones perioperatorias (96, 117). La transfusión de sangre alogénica está asociada a riesgos y complicaciones, incluidas la transmisión de agentes infecciosos, las reacciones transfusionales y los efectos inmunomoduladores (10, 118, 119). A estos inconvenientes, se une que es un bien escaso y costoso (19). En consecuencia, se han introducido diversos métodos para intentar disminuir la necesidad de transfusión de sangre homóloga como son la aplicación de criterios transfusionales restrictivos (17, 28, 37), la transfusión de sangre autóloga (46, 120, 121), la estimulación de la eritropoyesis (122-124), y más recientemente, la administración de antifibrinolíticos (125-129).

En los últimos años se ha introducido el uso de antifibrinolíticos por vía intravenosa en cirugía ortopédica, bien en dosis única preoperatoria o en dosis múltiples pre y postoperatorias. Con ello, se han reducido entre un 50% y un 31,8% las necesidades transfusionales (130-133). Sin embargo, se han dado casos aislados de formación de trombos que han generado preocupación sobre el riesgo de complicaciones tromboembólicas (134, 135), aunque un metaanálisis recientemente publicado considera inexistente este riesgo, incluso en pacientes con riesgo quirúrgico ASA III (136).

La administración tópica de antifibrinolíticos tiene una eficacia similar a la vía intravenosa pero con menor absorción sistémica y, por tanto, menor riesgo de eventos tromboembólicos. Las pocas publicaciones disponibles sobre el uso tópico del ácido tranexámico sugieren que es un tratamiento seguro y efectivo reduciendo el sangrado postoperatorio (81, 96, 97, 137, 138).

Nuestro Servicio cuenta con un protocolo de ahorro de sangre, aplicado de forma sistemática a todos los pacientes que van a ser operados de artroplastia total de cadera o rodilla, que consta de criterios transfusionales restrictivos y medidas farmacológicas para la estimulación de la eritropoyesis. Además, a partir del año 2012, la Unidad de Cadera incluyó el empleo de ácido tranexámico tópico.

La incorporación del uso de este fármaco parecía reducir las necesidades transfusionales, pero necesitábamos estudios que cuantificaran su impacto real en dicho protocolo. Por ello, nos propusimos elaborar una cohorte de pacientes intervenidos de prótesis total primaria de cadera tratados con ácido tranexámico tópico en el año 2012 y compararla con otra cohorte constituida por pacientes operados de artroplastia total primaria de cadera el año previo a la introducción del ácido tranexámico tópico.

Nuestra hipótesis de investigación, basada en publicaciones previas (96-98, 110), fue que la incorporación del ácido tranexámico tópico, a un protocolo de ahorro de sangre ya implantado, limitaría la pérdida postoperatoria de hemoglobina permitiendo reducir la incidencia de transfusiones en la cirugía primaria de artroplastia total de cadera, sin aumentar la frecuencia de complicaciones tromboembólicas asociadas. Los objetivos secundarios fueron cuantificar la reducción de la pérdida de hemoglobina y de la pérdida estimada de sangre en el postoperatorio, determinar si reduce el índice transfusional y comprobar si los tratamientos anticoagulantes previos modifican el efecto conseguido por el ácido tranexámico tópico.

6.2. DE LA METODOLOGÍA

Nuestro estudio es observacional analítico, seleccionando dos cohortes históricas de pacientes intervenidos de artroplastia total primaria de cadera por la Unidad de Cadera del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet, por lo que podrían existir sesgos asociados a este tipo de diseño. La inclusión de todos los casos de prótesis total de cadera que cumplieran los criterios del estudio, provenientes de dos años consecutivos, minimiza el riesgo de sesgos en la selección. Los datos que hemos manejado proceden de los registros de actividad quirúrgica y de historias clínicas, reflejando el manejo clínico habitual, por lo que consideramos poco probable que se hayan producido errores sistemáticos de información.

Los periodos de estudio prolongados, como el nuestro de dos años, tienen el riesgo de que aparezcan variaciones no controladas en los procedimientos. En nuestro caso, así ocurrió con la introducción de los nuevos anticoagulantes orales en la profilaxis antitrombótica, lo que nos obligó a demostrar que la nueva variable no tenía influencia sobre los resultados principales del estudio. En el año 2011, se realizaron estudios en la Unidad de Cadera sobre la utilización de los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán y rivaroxabán), dando lugar al uso de estos medicamentos en un 53,4% de los casos del grupo control, frente a sólo el 8% en el grupo estudio. Para estudiar la influencia de la distinta pauta de profilaxis sobre el sangrado postoperatorio, se realizó un análisis bivalente, dentro del grupo control, comparando profilaxis con heparinas de bajo peso molecular frente a profilaxis con anticoagulantes orales. No se encontró asociación significativa del tipo de profilaxis tromboembólica con la incidencia de transfusión ni con las variables representativas del sangrado postoperatorio, en coincidencia con los estudios disponibles sobre eficacia y seguridad de estos anticoagulantes (139, 140).

El carácter retrospectivo del estudio limita su nivel de evidencia, pero se trata de un trabajo de cohortes retrospectivo que esencialmente es un estudio que comienza en el presente y utiliza datos de eventos que ocurrieron en el pasado. Los sujetos son separados en cohortes de acuerdo a la presencia o ausencia del factor de riesgo o exposición en estudio. Poseen las

mismas fortalezas y debilidades que un estudio de cohortes convencional, solo que la calidad de registro de los datos que determinarán si el sujeto de investigación sufrió o no el evento o punto final adquiere un valor mucho más relevante.

Se estimó el tamaño de la muestra considerando que el uso de ácido tranexámico tópico podía reducir en un 50% la incidencia de transfusión postoperatoria, para un error α de 0,05 y un error β de 0,2. Además se tuvo en cuenta si el tamaño estimado de la muestra sería adecuado para llevar a cabo otras comparaciones entre los grupos, como la disminución del nivel de hemoglobina y la variación del índice transfusional. El análisis a posteriori del tamaño muestral confirma que la estimación fue suficiente, resultando un error α de 0,03 y una potencia del 98,5% para el estudio de la incidencia de transfusión.

Los estudios de cohortes son más problemáticos para el estudio de sucesos poco frecuentes. Las complicaciones tromboembólicas en la artroplastia total de cadera tienen una incidencia baja (135, 141), por lo que los resultados sobre estas complicaciones deben tomarse con precaución ante la posibilidad de no haber conseguido suficiente potencia estadística.

Hemos considerado a la fractura de cadera entre los criterios de exclusión por las notables diferencias que las separan de la cirugía electiva, tanto en comorbilidad como en el manejo pre y postoperatorio (32, 142). Sin embargo, a diferencia de otros trabajos (96, 97, 143, 144), no se excluyeron del estudio a los pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos o con tratamiento anticoagulante previo ya que, al eliminar a los pacientes de mayor riesgo, los resultados en cuanto a efectos secundarios podrían resultar sesgados. Asumimos el riesgo de administrar ácido tranexámico tópico en este tipo de pacientes porque las ventajas potenciales del uso de esta vía son la concentración máxima del fármaco en el sitio quirúrgico y la prevención de los efectos sistémicos (81, 82).

En el grupo estudio, el ácido tranexámico tópico se administró a dosis de 2 gramos, tras el cierre de la piel, a través del tubo del redón profundo, con posterior cierre del mismo durante los primeros 30 minutos tras la intervención. En la literatura, existe una amplia variabilidad con respecto a la dosificación, el momento de la administración y el número de dosis requeridas de ácido tranexámico. Existe heterogeneidad adicional entre los diseños de

los estudios, y el pequeño número de pacientes limita muchos de ellos. En consecuencia, es difícil sacar conclusiones claras con respecto a la dosis y el momento de la administración (96-98, 110, 126, 131-133, 136, 138, 145-151). El cierre del redón durante la primera media hora tras la cirugía previene que no refluya el ácido tranexámico introducido a través de él, y además, para algunos autores parece ser una medida que por sí misma reduce el sangrado postoperatorio (152-155). Aunque otros estudios no están de acuerdo con dicha afirmación (156).

El nivel de hemoglobina y hematocrito se registró sistemáticamente al día siguiente de la intervención, a excepción de 13 casos (6 del grupo control y 7 del grupo con ácido tranexámico) que fueron transfundidos antes de las 24 horas por lo que fue considerada la hemoglobina pretransfusional como valor postoperatorio. Para el cálculo de la pérdida estimada de sangre se empleó la fórmula descrita por Nadler (116) y Good (93), que es un método fácil de aplicar aunque tiene una tendencia a la infraestimación del volumen perdido en sangrados moderados de aproximadamente el 10% del volumen total (157). No obstante, la pérdida media estimada de sangre de nuestro estudio es similar a la de otros artículos como se mostrará en el siguiente apartado.

El criterio transfusional restrictivo es un elemento clave del protocolo de ahorro de sangre y sus ventajas frente a los criterios liberales están ampliamente reconocidas (17, 28, 37, 96, 98, 110). Múltiples especialidades de nuestro hospital vienen aplicando el protocolo de manejo de las transfusiones que se aprobó hace varios años. Así, aunque en el manejo perioperatorio de los pacientes participen otras especialidades (anestesia y otras especialidades médicas), los criterios restrictivos de transfusión se han mantenido a lo largo del estudio.

6.3. DE LOS RESULTADOS

Nuestros resultados demuestran que la introducción del uso de ácido tranexámico tópico en un protocolo de ahorro de sangre es eficaz para reducir el sangrado postoperatorio (Tablas 23-26) y consigue reducir la incidencia de transfusiones en un 63,2% tras la artroplastia total de cadera (Tabla 27). La medida resulta eficaz en ambos sexos, sin embargo el beneficio del ácido tranexámico tópico es muy limitado cuando la hemoglobina preoperatoria es inferior a 13 g/dl (Tabla 37). Además, no hemos hallado incremento de las complicaciones tromboembólicas en el grupo sometido a tratamiento.

Los indicadores de sangrado postoperatorio fueron significativamente menores en el grupo tratado con ácido tranexámico tópico, con unas diferencias medias de 0,92 g/dl para la hemoglobina, 2,57% para el hematocrito, 313,9 ml para la pérdida estimada de sangre y 87,69 cc para el débito de los drenajes. Estos resultados concuerdan con los publicitados por otros autores, independientemente de la forma de administración del fármaco (81, 98, 110, 126, 131, 132, 136, 137, 145-151, 158, 159).

La incidencia de transfusión en el grupo control, 32,6%, fue similar a la informada en estudios de referencia europeos (160-162); mientras que la incidencia de transfusión en el grupo con ácido tranexámico, 12%, fue similar a la de un metaanálisis reciente de 7 estudios que compararon ácido tranexámico intravenoso (incidencia transfusión 8%) con ácido tranexámico tópico (incidencia de transfusión 10%) (163). Estudios individuales han descrito diferentes incidencias de transfusión en los grupos control (que oscilan del 15% al 35%) y los grupos con ácido tranexámico tópico (del 1% al 17%), utilizando diferentes dosis de ácido tranexámico (de 0,5 a 3 g) (97, 98, 110, 138, 148).

La reducción en la incidencia de transfusiones permitió un menor consumo de sangre en el grupo tratado con ácido tranexámico, cuyo índice transfusional fue de 0,22 unidades/paciente frente a las 0,58 unidades/paciente del grupo control. Ello se traduce en el ahorro global de 48 unidades de sangre en el grupo tratado. Sin embargo, al comparar sólo a los pacientes transfundidos de cada grupo, no encontramos diferencia significativa en las unidades de concentrados de hematíes transfundidos a cada paciente ($1,8 \pm 0,6$ frente a

1,8 ± 0,4 unidades/paciente, respectivamente), un hallazgo que nos pareció discordante con la alta eficacia demostrada por el ácido tranexámico en la reducción de la incidencia de transfusión. El análisis de este subgrupo de pacientes (Tabla 30) mostró que los pacientes transfundidos en la cohorte tratada con ácido tranexámico presentaban una hemoglobina preoperatoria inferior a la de los pacientes transfundidos en el grupo control (diferencia media de 1 g/dl [IC95% 0,19-1,76 g/dl]; $p= 0,016$). Además, hallamos que, en el conjunto de pacientes transfundidos de ambas cohortes, el 77% recibieron dos unidades de concentrado de hematíes. Esto puede reflejar la persistencia de la norma sesgada, no basada en la evidencia, de transfundir como mínimo dos unidades, que fue lo habitual durante décadas. Este dato refuerza la necesidad de un cálculo personalizado de las necesidades de transfusión (basados en la hemoglobina inicial o hematocrito y el peso) para aumentar el índice de transfusión en una sola unidad, como uno de los medios más efectivos para reducir la transfusión de sangre inapropiada (164).

En nuestro estudio, hubo más mujeres en el grupo con ácido tranexámico que en el grupo control; por lo tanto, los datos se volvieron a analizar según el sexo y los niveles de hemoglobina preoperatorios. Este análisis *post-hoc* confirmó que la incidencia de transfusión (Tabla 19) y la pérdida sanguínea (Tabla 20) fueron más altas en las mujeres que en los hombres, al igual que refieren diversos estudios de referencia (160-162), y que estas diferencias se mantuvieron con el uso de ácido tranexámico tópico (Tabla 37). El ácido tranexámico tópico redujo la pérdida hemática en todos los pacientes, independientemente de los niveles de hemoglobina preoperatoria, pero esto solo se tradujo en una reducción significativa de la incidencia de transfusión en aquellos con hemoglobina ≥ 13 g/dl.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la anemia como una concentración de hemoglobina inferior a 13 g/dl para los hombres e inferior a 12 g/dl para las mujeres no embarazadas (165). Sin embargo, los criterios de la OMS para la definición de anemia pueden no ser fiables para las mujeres sometidas a procedimientos quirúrgicos con una pérdida estimada de sangre moderada-alta, como puede ser en la artroplastia total de cadera, en cuyo caso sería deseable una hemoglobina preoperatoria ≥ 13 g/dl (166). En nuestro estudio, las mujeres tenían más probabilidades de presentar hemoglobina

preoperatoria inferior a 13 g/dl que los hombres (38,5% frente a 6,7%, $p = <0.001$). Esto concuerda con datos previamente publicados sobre grandes poblaciones de pacientes con artroplastia en miembros inferiores ($n = 1286$) y con patología cardíaca ($n = 4653$), sugiriendo el beneficio de la optimización de la hemoglobina preoperatoria (167, 168).

Sin embargo, la detección y el tratamiento precoz de la anemia preoperatoria representa un desafío logístico y, como consecuencia, algunos pacientes pueden someterse a cirugía sin la posibilidad de abordar su anemia (166). Como la deficiencia de hierro es la causa más común de anemia en esta población de pacientes, y la eritropoyetina humana recombinante tiene licencia para su uso en cirugía ortopédica electiva en Europa, nuestro protocolo actual de ahorro de sangre ya consideraba la administración perioperatoria de hierro sacarosa intravenoso (3 x 200 mg) a todos los pacientes, junto con una sola dosis de eritropoyetina humana recombinante preoperatoria (40.000 UI) al ingreso en aquellos pacientes con hemoglobina inferior a 13 g/dl, independientemente del sexo. Pero este protocolo parece insuficiente en la artroplastia total de cadera. Para lograr mayores reducciones en la incidencia de transfusión, estamos considerando actualmente la optimización más temprana de la hemoglobina preoperatoria, comenzando 3-4 semanas antes de la cirugía, según lo recomendado por las directrices recientes (165). La incorporación de este nuevo elemento a nuestro protocolo permitiría la detección temprana y el tratamiento de la deficiencia preoperatoria de hierro y de la anemia en los pacientes programados para artroplastia total de cadera pudiendo requerir, en algunos casos, la continuación del tratamiento en el postoperatorio o tras el alta hospitalaria (169).

No se encontraron diferencias significativas en la aparición de complicaciones ni en el tipo de las mismas. No se detectaron mortalidad ni episodios compatibles con eventos tromboembólicos durante el postoperatorio inmediato en ninguno de los grupos, por lo que nuestro estudio tampoco demuestra aumento del riesgo de tales complicaciones asociado al uso de ácido tranexámico tópico. Este dato hemos de tomarlo con precaución porque la incidencia de estas complicaciones es baja y, quizá, una muestra de mayor tamaño hubiera podido detectar alguna diferencia. No obstante, otros autores corroboran la seguridad del

ácido tranexámico en cuanto al riesgo de complicaciones tromboembólicas, como ya se ha comentado, incluso en pacientes con riesgo ASA 3 (136).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la estancia media de los pacientes, que fue aproximadamente de 7 días. Con la introducción de los protocolos de recuperación rápida algunos autores han hallado una relación importante entre la transfusión y la prolongación de la estancia hospitalaria tras cirugía protésica de cadera (98, 110). En nuestro estudio, la estancia media de los grupos ha sido similar, a pesar de la notable diferencia en la incidencia de transfusión. Esto lo atribuimos a que, en los años de los que procede la muestra, no se había implantado ningún protocolo de recuperación rápida, y la estancia no constituía una prioridad, a diferencia de lo que ocurre actualmente en nuestro hospital.

El número de pacientes con tratamiento anticoagulante habitual previo a la cirugía (4 en el grupo estudio y 5 en el control) fue insuficiente para poder estimar su influencia en los efectos del ácido tranexámico.

En resumen, el ácido tranexámico utilizado por vía tópica ha demostrado una alta eficacia en la reducción tanto del sangrado postoperatorio como de la incidencia de transfusiones, con un perfil de seguridad adecuado. Sin embargo, una parte importante de este efecto beneficioso se puede perder cuando los niveles preoperatorios de hemoglobina son bajos.

7. CONCLUSIONES

1. La utilización del ácido tranexámico tópico en pacientes operados de artroplastia total de cadera, ha permitido disminuir la incidencia de transfusión postquirúrgica en un 63,2%, comparado con el grupo control, en los que no se empleó el ácido tranexámico.
2. El ácido tranexámico tópico, se ha mostrado seguro y eficaz, y no hemos detectado episodios tromboembólicos, ni otras complicaciones en los pacientes en los que se ha utilizado.
3. Una hemoglobina preoperatoria por debajo de 13 g/dl constituye un factor de riesgo para recibir transfusión independientemente de que se administre o no ácido tranexámico por lo que, para conseguir mayores reducciones en la incidencia de transfusión hemos de mejorar la optimización de los niveles preoperatorios de hemoglobina actuando con mayor antelación de lo que prescribe nuestro actual protocolo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Harkess JW, Crockarell JR. Artroplastia de cadera. Edición en español de: Campbell's Operative Orthopaedics. Vol 1. 11th ed. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 283-302.
2. Charnley J. Low friction arthroplasty of the hip. Theory and Practice. London: Springer; 1979.
3. Judet J, Judet R. The use of an artificial femoral head for arthroplasty of the hip joint. *J Bone Joint Surg Br.* 1950;32-B(2):166-73.
4. Wagner H. Surface replacement arthroplasty of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 1978;(134):102-30.
5. Leonard FP. A History of Hip Surgery. The Adult Hip. Vol 1. 2ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 3-34.
6. Walker RW, Rosson JR, Bland JM. Blood loss during primary total hip arthroplasty: use of preoperative measurements to predict the need for transfusion. *Ann R Coll Surg Engl.* 1997;79(6):438-40.
7. Ram GG, Suresh P, Vijayaraghavan PV. Surgeons often underestimate the amount of blood loss in replacement surgeries. *Chin J Traumatol.* 2014;17(4):225-8.
8. Cushner FD, Friedman RJ. Blood loss in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;(269):98-101.
9. Sehat KR, Evans R, Newman JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty? Correct blood loss management should take hidden loss into account. *Knee.* 2000;7(3):151-5.
10. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(1):2-10.
11. Noticewala MS, Nyce JD, Wang W, Geller JA, Macaulay W. Predicting need for allogeneic transfusion after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2012;27(6):961-7.
12. Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues. *Blood Rev.* 2001;15(1):9-18.
13. Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116:S3-10.
14. Penninx BW, Guralnik JM, Onder G, Ferrucci L, Wallace RB, Pahor M. Anemia and

- decline in physical performance among older persons. *Am J Med.* 2003;115(2):104-10.
15. Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition and function in community-dwelling elderly. *Am J Med.* 2006;119(4):327-34.
 16. García-Erce JA, Giralt M. Riesgos de la transfusión sanguínea. En: Muñoz-Gómez M. (Coordinador). *Anemia y transfusión en cirugía.* Málaga: Servicio de publicaciones de la Universidad de Málaga, 2002. p. 187-227.
 17. Madjdpour C, Spahn DR. Allogenic red blood cell transfusions: efficacy, risks, alternatives and indications. *Br J Anaesth.* 2005;95(1):33-42.
 18. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt–Jakob disease by blood transfusion. *Lancet.* 2004;363(9407):417–21.
 19. Goodnough LT, Shander A, Spence R. Bloodless medicine: clinical care without allogeneic blood transfusion. *Transfusion.* 2003;43(5):668-76.
 20. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma.* 2003;54(5):908-14.
 21. Weber EW, Slappendel R, Prins MH, van der Schaaf DB, Durieux ME, Strümper D. Perioperative blood transfusions and delayed wound healing after hip replacement surgery: effects on duration of hospitalization. *Anesth Analog.* 2005;100(5):1416-21.
 22. Muñoz M, Bisbe E, García-Erce JA, Cuenca J. Allogeneic blood transfusion and wound healing disturbance after orthopaedic surgery. *Anesth Analg.* 2005;101(6):1889-90; author reply 1890.
 23. Carson JL, Duff A, Berlin JA, Lawrence VA, Poses RM, Huber EC, et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA.* 1998;279(3):199-205.
 24. Dobson R. Hospital halves use of blood transfusion in hip surgery. *BMJ.* 2002;325(7364):564.
 25. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med.* 1999;340:409-17.

26. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion*. 1999;39(10):1070-7.
27. Lotke PA, Barth P, Garino JP, Cook EF. Predonated autologous blood transfusions after total knee arthroplasty: immediate versus delayed administration. *J Arthroplasty*. 1999;14(6):647-50.
28. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Herbert PC, McClelland DB, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD002042.
29. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*. 1996;348(9034):1055-60.
30. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 2002;42(7):812-8.
31. Grover M, Talwalkar S, Casbard A, Boralessa H, Contreras M, Boralessa H, et al. Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: a randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty. *Vox Sang*. 2006;90(2):105-12.
32. Carson JL, Terrin ML, Barton FB, Aaron R, Greenburg AG, Heck DA, et al. A pilot randomized trial comparing symptomatic vs hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion*. 1998;38(6):522-9.
33. Foss NB, Kristensen MT, Jensen PS, Palm H, Krasheninnikoff M, Kehlet H. The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery. *Transfusion*. 2009;49(2):227-34.
34. Chilov MN, Cameron ID, March LM. Evidence-based guidelines for fixing broken hips: an update. *Med J Aust*. 2003;179(9):489-93.
35. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of hip fracture in older people. SIGN Publication No 111. Edinburgh: SIGN. 2009. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>

36. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. Publicado en: BOE núm. 225, de 20 de septiembre de 2005, p. 31288-304. Referencia: BOE-A-2005-15514.
37. Ortiz P, Mingo A, Lozano M, Vesga MA, Grifols JR, Castrillo A, et al. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:389-96.
38. Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfus Med*. 2004;14(2):123-44.
39. Feagan BG, Wong CJ, Johnston WC, Arellano R, Colterjohn N, Karkouti K, et al. Transfusion practices for elective orthopedic surgery. *CMAJ*. 2002;166(3):310-4.
40. Mortelmans Y, van Aken H, Vermaut G. Hemodilution and autotransfusion. A blood sparing and safety program. *Acta Orthop Bel*. 1988;54(1):21-3.
41. Bryson GL, Laupacis A, Wells GA. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. *The International Study of Perioperative Transfusion*. *Anesth Analg*. 1998;86(1):9-15.
42. Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Guallar E. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion*. 2004;44:632-44.
43. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD001888.
44. Muñoz M, García JJ, López-Andrade A, Gómez A, Ruiz MD, Maldonad J. Autotransfusión postoperatoria en cirugía ortopédica. Un análisis de la calidad, seguridad y eficacia de la sangre recuperada de los drenajes postoperatorios. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2001;48:131-40.
45. Mirza SB, Champion J, Dixon JH, Panesar SS. Efficacy and economics of postoperative blood salvage in patients undergoing elective total hip replacement. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89:777-84.
46. Trujillo MM, Carrero A, Muñoz M. The utility of the perioperative autologous transfusion system OrthoPAT in total hip replacement surgery: a prospective study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;128:1031-8.

47. Brunner C, Wuillemin WA. Iron deficiency and iron deficiency anemia - symptoms and therapy. *Ther Umsch.* 2010;67(5):219-23.
48. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Cardona R, Pérez-Serrano L, Muñoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *Int J Surg.* 2007;5:89-94.
49. Rogers BA, Cowie A, Alcock C, Rosson JW. Identification and treatment of anaemia in patients awaiting hip replacement. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90:504-7.
50. Weatherall M, Maling TJ. Oral iron therapy for anaemia after orthopaedic surgery: randomized clinical trial. *ANZ J Surg.* 2004;74(12):1049-51.
51. Mundy GM, Birtwistle SJ, Power RA. The effect of iron supplementation on the level of haemoglobin after lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(2):213-7.
52. Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial.* 2000;13(6):381-4.
53. Notebaert E, Chauny JM, Albert M, Fortier S, Leblanc N, Williamson DR. Short-term benefits and risks of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2007;47(10):1905-18.
54. Krafft A, Breymann C. Iron sucrose with and without recombinant erythropoietin for the treatment of severe postpartum anemia: a prospective, randomized, open-label study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(2):119-24.
55. Muñoz M, Naveira E, Seara J, Cordero J. Effects of postoperative intravenous iron on transfusion requirements after lower limb arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2012;108:532-4.
56. Goodnough LT. The use of erythropoietin to increase red cell mass. *Can J Anesth.* 2003;50(6 Suppl):S10-8.
57. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. *Transfus Med.* 1998;8:309-17.
58. Fergusson DA, Hebert P. The health(y) cost of erythropoietin in orthopedic surgery. *Can J Anesth.* 2005;52(4):347-51.
59. Tran DH, Wong GT, Chee YE, Irwin MG. Effectiveness and safety of erythropoiesis-stimulating agent use in the perioperative period. *Expert Opin Biol Ther.*

- 2014;14(1)51-61.
60. Páramo JA, Lecumberri R, Hernández M, Rocha E. Alternativas farmacológicas a la transfusión sanguínea. ¿Qué hay de nuevo? *Med Clin (Barc)*. 2004;122:231-6.
61. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Suspensión cautelar de la comercialización de Trasylol (aprotinina). Ref 2007/15. Acceso el 11/03/18 en https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/docs/NI_2007-15_trasylol.pdf
62. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD001886.
63. Leal-Noval SR, et al. 2013. Documento Sevilla de Consenso sobre alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2012.12.003>
64. Blumberg N, Kirkley SA, Heal JM. A cost analysis of autologous and allogeneic transfusion in hip-replacement surgery. *Am J Surg*. 1996;171(3):324-30.
65. Toy PT, Kaplan EB, McVay PA, Lee SJ, Strauss RG, Stehling LC. Blood loss and replacement in total hip arthroplasty: a multicenter study. The Preoperative Autologous Blood Donation Study Group. *Transfusion*. 1992;32(1):63-7.
66. 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(11):1480-2.
67. Okamoto S, Sato S, Takada Y, Okamoto U. An active stereo-isomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (antiplasminic) action in vitro and in vivo. *Keio J Med*. 1964;13:177-85.
68. Melander B, Gliniecki G, Granstrand B, Hanshoff G. Biochemistry and toxicology of amikapron; the antifibrinolytically active isomer of AMCHA. (A comparative study with epsilon-aminocaproic acid). *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1965;22(4):340-52.
69. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other

- indications. *Drugs*. 1999;57(6):1005-32.
70. Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, Arvela JV, Niemelä HM, Mäntylä SK, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 1997;84(4):839-44.
71. Petäjä J, Myllynen P, Myllylä G, Vahtera E. Fibrinolysis after application of a pneumatic tourniquet. *Acta Chir Scand*. 1987;153(11-12):647-51.
72. Samama CM. A direct antifibrinolytic agent in major orthopaedic surgery. *Orthopaedics*. 2004;27(6 Suppl):S675-80.
73. Hardy JF, Desroches J. Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 1992;39(4):353-65.
74. Blohmé G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand*. 1972;192(4):293-8.
75. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med*. 1972;287(9):452-4.
76. Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Activation of the contact system and fibrinolysis in autoimmune acquired angioedema: a rationale for prophylactic use of tranexamic acid. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93(5):870-6.
77. Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Drouet C, Guillot B. Efficacy of tranexamic acid in sporadic idiopathic bradykinin angioedema. *Allergy*. 2010;65(6):793-5.
78. Andersson L, Nilsson IM, Nilehn 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.
79. Eriksson O, Kjellman H, Pilbrant A, Schannong M. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1974;7(5):375-80.
80. Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand*. 1976;47(5):486-8.
81. 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(15):2503-

- 13.
82. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1980;14:41-7.
83. Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;20(1):65-72.
84. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, Dong Y, Sujirattanawimol N, Oliver WC Jr, et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2001;92(5):1131-6.
85. McIntyre CW, Owen PJ. Prescribing drugs in kidney disease. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. p. 1930-53.
86. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97(1):215-52.
87. Jiménez JJ, Iribarren JL, Brouard M, Hernández D, Palmero S, Jiménez A, et al. Safety and effectiveness of two treatment regimes with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: a randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:138.
88. Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid-an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res*. 2015;135(2):231-42.
89. 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(9734):23-32.
90. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Opperer M, et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ*. 2014;349:4829-39.
91. Ekbäck G, Axelsson K, Rytberg L, Edlund B, Kjellberg J, Weckström J, et al. Tranexamic acid reduces blood loss in total hip replacement surgery. *Anesth Analg*. 2000;91(5):1124-30.
92. Johansson T, Pettersson LG, Lisander B. Tranexamic acid in total hip arthroplasty

- saves blood and money: a randomized, double-blind study in 100 patients. *Acta Orthop.* 2005;76(3):314-9.
93. 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(5):596-9.
94. 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(8):1302-7.
95. 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(3):519-25.
96. Alshryda S, Mason J, Sarda P, Nargol A, Cooke N, Ahmad H, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total hip replacement: a randomized controlled trial (TRANX-H). *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(21):1969-74.
97. Chang CH, Chang Y, Chen DW, Ueng SW, Lee MS. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates associated with primary total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(5):1552-7.
98. Gilbody J, Dhotar HS, Perruccio AV, Davey JR. Topical tranexamic acid reduces transfusion rates in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014;29(4):681-4.
99. Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, Blenkinsopp J, Haddad FS, Mason JM. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J.* 2014;96-B(8):1005-15.
100. Gómez-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(23):1937-44.
101. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;78(3):434-40.

102. 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(6):776-83.
103. 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;82(6):660-3.
104. Phillips SJ, Chavan R, Porter ML, Kay PR, Hodgkinson JP, Purbach B, et al. Does salvage and tranexamic acid reduce the need for blood transfusion in revision hip surgery? *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(9):1141-2.
105. Tuttle JR, Ritterman SA, Cassidy DB, Anazonwu WA, Froehlich JA, Rubin LE. Cost benefit analysis of topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014;29(8):1512-15.
106. 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.* 2014;24(4):545-51.
107. 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;28(8 Suppl):S137-9.
108. 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(13):1153-9.
109. Friedman R, Homering M, Holberg G, Berkowitz SD. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(4):272-8.
110. Konig G, Hamlin BR, Waters JH. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates in total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013;28(9):1473-6.
111. Chimento GF, Huff T, Ochsner JL Jr, Meyer M, Brandner L, Babin S. An evaluation of the use of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J*

- Arthroplasty. 2013;28(8 Suppl):S74-7.
112. 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(5):889-94.
 113. Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Bioestadística*. México DF: El Manual Moderno; 1993.
 114. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Publicado en: BOE núm. 298, de 14 de diciembre de 1999, p. 43088-99. Referencia: BOE-A-1999-23750.
 115. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013. Disponible en: <http://www.wma.net>
 116. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volumen in normal human adults. *Surgery*. 1962;51(2):224-32.
 117. Widman J, Isacson J. Lateral position reduces blood loss in hip replacement surgery: a prospective randomized study of 74 patients. *Int Orthop*. 2001;25:226-7.
 118. Lemos MJ, Healy WL. Blood transfusion in orthopaedic operations. *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78:1260-70.
 119. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*. 2009;113:3406-17.
 120. Billote DB, Glisson SN, Green D, Wixson RL. A prospective, randomized study of preoperative autologous donation for hip replacement surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84:1299-304.
 121. Clark CR, Spratt KF, Blondin M, Craig S, Fink L. Perioperative autotransfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006;21:23-35.
 122. Laffosse JM, Minville V, Chiron P, Colombani A, Gris C, Pourrut JC, et al. Preoperative use of epoetin beta in total hip replacement: a prospective study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010;130:41-5.
 123. Hardwick ME, Morris BM, Colwell CW Jr. Two-dose epoetin alfa reduces blood

- transfusions compared with autologous donation. *Clin Orthop Related Res.* 2004;423:240-4.
124. Stowell CP, Chandler H, Jove M, Guilfoyle M, Wacholtz MC. An open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of perioperative epoetin alfa with preoperative autologous blood donation in total joint arthroplasty. *Orthopedics.* 1999;22(1 Suppl):S105-12.
125. Claeys MA, Vermeersch N, Haentjens P. Reduction of blood loss with tranexamic acid in primary total hip replacement surgery. *Acta Chir Belg.* 2007;107:397-401.
126. Imai N, Dohmae Y, Suda K, Miyasaka D, Ito T, Endo N. Tranexamic acid for reduction of blood loss during total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2012;27:1838-43.
127. Kazemi SM, Mosaffa F, Eajazi A, Kaffashi M, Besheli LD, Bigdeli MR, et al. The effect of tranexamic acid on reducing blood loss in cementless total hip arthroplasty under epidural anesthesia. *Orthopedics.* 2010;33:17.
128. Noordin S, Waters TS, Garbuz DS, Duncan CP, Marsi BA. Tranexamic acid reduces allogenic transfusion in revision hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:541-6.
129. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93:39-46.
130. Eubanks JD. Antifibrinolytics in major orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010;18(3):132-8.
131. Morrison RJM, Tsang B, Fishley W, Harper I, Joseph JC, Reed MR. Dose optimisation of intravenous tranexamic acid for elective hip and knee arthroplasty: the effectiveness of a single pre-operative dose. *Bone Joint Res.* 2017;6(8):499-505.
132. Xie J, Hu Q, Ma J, Huang Q, Pei F. Multiple boluses of intravenous tranexamic acid to reduce hidden blood loss and the inflammatory response following enhanced-recovery primary total hip arthroplasty: a randomised clinical trial. *Bone Joint J.* 2017;99-B(11):1442-9.
133. Lee C, Freeman R, Edmondson M, Rogers BA. The efficacy of tranexamic acid

- in hip hemiarthroplasty surgery: an observational cohort study. *Injury*. 2015;46:1978-82.
134. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1988;339(4):245-53.
135. Raveendran R, Wong J. Tranexamic acid reduces blood transfusion in surgical patients while its effects on thromboembolic events and mortality are uncertain. *Evid Based Med*. 2013;18(2):65-6.
136. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The safety of tranexamic acid in total joint arthroplasty: a direct meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2018. pii: S0883-5403(18)30289-4.
137. Krohn CD, Sorensen R, Large JE, Riise R, Bjornsen S, Brosstad F. Tranexamic acid given into the wound reduces postoperative blood loss by half in major orthopaedic surgery. *Eur J Surg Suppl*. 2003;588:57-61.
138. Yue C, Kang P, Yang P, Xie J, Pei F. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial. *J Arthroplasty*. 2014;29(12):2452-6.
139. Nieto JA, Espada NG, Merino RG, González TC. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res*. 2012;130(2):183-91.
140. Hur M, Park SK, Koo CH, Jung ED, Kang P, Kim WH, et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2017;88(6):634-41.
141. Januel JM, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, et al. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *JAMA*. 2012;307(3):294-303.
142. Lei J, Zhang B, Cong Y, Zhuang Y, Wei X, Fu Y, et al. Tranexamic acid reduces hidden blood loss in the treatment of intertrochanteric fractures with PFNA: a single-center randomized controlled trial. *J Orthop Surg Res*. 2017;12(1):124.
143. Yamasaki S, Masuhara K, Fuji T. Tranexamic acid reduces postoperative blood

- loss in cementless total hip arthroplasty. *The Bone Joint Surg Am.* 2005;87(4):166-70.
144. Niskansen RO, Korkala OL. Tranexamic acid reduces blood loss in cemented hip arthroplasty: a randomized, double-blind study of 39 patients with osteoarthritis. *Acta Orthop.* 2005;76(6):829-32.
145. Zufferey PJ, Lanoiselée J, Chapelle C, Borisov DB, Bien JY, Lambert P, et al. Intravenous tranexamic acid bolus plus infusion is not more effective than a single bolus in primary hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2017;127(3):413-22.
146. Kayupov E, Fillingham YA, Okroj K, Plummer DR, Moric M, Gerlinger TL, et al. Oral and intravenous tranexamic acid are equivalent at reducing blood loss following total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(5):373-8.
147. Cao G, Huang Z, Xie j, Huang Q, Xu B, Zhang S, et al. The effect of oral versus intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after primary total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Thromb Res.* 2018;164:48-53.
148. Luo ZY, Wang HY, Wang D, Zhou K, Pei FX, Zhou ZK. Oral vs intravenous vs topical tranexamic acid in primary hip arthroplasty: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *J Arthroplasty.* 2018;33(3):786-93.
149. Ker K, Beecher D, Roberts I. Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD010562.
150. Adravanti P, Di Salvo E, Calafiore G, Vasta S, Ampollini A, Rosa MA. A prospective, randomized, comparative study of intravenous alone and combined intravenous and intraarticular administration of tranexamic acid in primary total knee replacement. *Arthroplast Today.* 2017;4(1):85-8.
151. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Tranexamic acid in total hip arthroplasty: mixed treatment comparisons of randomized controlled trials and cohort studies. *J Orthop.* 2018;15(1):81-8.
152. Chareancholvanich K, Siriwattanasakul P, Narkbunnam R, Pornrattanamaneewong C. Temporary clamping of drain combined with tranexamic acid reduce blood loss after total knee arthroplasty: a prospective randomized

- controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:124.
153. Shen PC, Jou IM, Lin YT, Lai KA, Yang CY, Chern TC. Comparison between 4-hour clamping drainage and nonclamping drainage after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2005;20(7):909-13.
154. Tsumara N, Yoshiya S, Chin T, Shiba R, Kohso K, Doita M. A prospective comparison of clamping the drain or post-operative salvage of blood in reducing blood loss after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(1):49-53.
155. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Comparison between two methods of drain clamping after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005;125(6):381-4.
156. Kiely N, Hockings M, Gambhir A. Does temporary clamping of drains following knee arthroplasty reduce blood loss? A randomised controlled trial. *Knee.* 2001;8(4):325-7.
157. Meunier A, Petersson A, Good L, Berlin G. Validation of a haemoglobin dilution method for estimation of blood loss. *Vox Sang.* 2008;95(2):120-4.
158. Zhu J, Zhu Y, Lei P, Zheng M, Su W, Hu Y. Efficacy and safety of tranexamic acid in total hip replacement: a PRISMA-compliant meta-analysis of 25 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(52):e9552.
159. Montroy J, Hutton B, Moodley P, Fergusson NA, Cheng W, Tinmouth A, et al. The efficacy and safety of topical tranexamic acid: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev.* 2018. pii: S0887-7963(17)30151-7.
160. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion.* 2007;47(8):1468-80.
161. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. The second Austrian benchmark study for blood use in elective surgery: results and practice change. *Transfusion.* 2014;54:2646-57.
162. Van der Linden P, Hardy JF. Implementation of patient blood management remains extremely variable in Europe and Canada: the NATA benchmark project: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33:913-21.
163. Zhang P, Liang Y, Chen P, Fang Y, He J, Wang J. Intravenous versus topical

- tranexamic acid in primary total hip replacement: a meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016;95:e5573.
164. Connor JP, Raife T, Medow JE, Ehlenfeldt BD, Sipsma K. The blood utilization calculator, a target-based electronic decision support algorithm, increases the use of single-unit transfusions in a large academic medical center. *Transfusion*. 2018. doi: 10.1111/trf.14637.
165. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf> (accessed 15/04/2018).
166. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233-47.
167. Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, Cadellas M, Núñez-Matas MJ, García-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia*. 2017;72:826-34.
168. Blaudszun G, Munting KE, Butchart A, Gerrard C, Klein AA. The association between borderline pre-operative anaemia in women and outcomes after cardiac surgery: a cohort study. *Anaesthesia*. 2018;73:572-8.
169. Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E, Butcher A, Gómez-Ramírez S, Khalafallah AA, et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia*. 2018. doi: 10.1111/anae.14358.

ANEXOS

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 11/04/2018, Acta Nº 07/2018 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: EFICACIA DEL USO TÓPICO DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO EN UN PROGRAMA DE AHORRO DE SANGRE EN ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA.

Alumna: Nuria Pérez Jimeno

Directores: Antonio Herrera Rodríguez y Jesús J Mateo Agudo

Versión protocolo: 25/03/2018

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el cumplimiento de la LOPD y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA
DNI 03857456B

Firmado digitalmente por
GONZALEZ HINJOS MARIA
- DNI 03857456B
Fecha: 2018.04.16 14:56:52
+02'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

