

ORIGINAL

Efecto de dosis única intravenosa de ácido tranexámico sobre el sangrado en artroplastia total de cadera. Estudio prospectivo, controlado y aleatorizado



A.B. Fernández-Cortiñas^{a,*}, J.M. Quintáns-Vázquez^a, F. Gómez-Suárez^a,
O. Simón Murillo^a, B.R. Sánchez-López^b y J.M. Pena-Gracia^a

^a Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital COSAGA, Ourense, España

^b Servicio de Calidad y Estadística, Hospital COSAGA, Ourense, España

Recibido el 22 de septiembre de 2016; aceptado el 27 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 6 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Ácido tranexámico;
Artroplastia total
de cadera;
Sangrado;
Transfusión

Resumen

Objetivo: Estudiar la efectividad del ácido tranexámico como método para disminuir el sangrado perioperatorio en pacientes intervenidos de artroplastia total primaria de cadera, así como su seguridad.

Material y métodos: Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado sobre la eficacia del ácido tranexámico como método para disminuir el sangrado en cirugía protésica primaria de cadera. Se han incluido 134 pacientes intervenidos durante el año 2014 en nuestro centro, los cuales se han dividido en 2 grupos según se le ha administrado o no ácido tranexámico. Las variables principales del estudio fueron los niveles de hemoglobina y hematocrito posquirúrgicos a las 24 horas, la cantidad de sangre recogida en el drenaje postoperatorio a las 12, 24 y 48 horas, así como las necesidades transfusionales.

Resultados: Los niveles de hemoglobina y hematocrito posquirúrgicos fueron estadísticamente superiores ($p < 0,001$) en el grupo al que se le administró ácido tranexámico. En las primeras 48 horas los valores de sangrado del grupo control fueron mayores con respecto a los pacientes tratados con ácido tranexámico.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,001$) en cuanto a la necesidad de transfusión en función del grupo, siendo superior en el grupo control (25,37% frente a 4,48% del grupo tratado).

No se registraron eventos adversos relacionados con la administración de ácido tranexámico.

Conclusiones: La administración de ácido tranexámico ha demostrado ser un método efectivo y seguro para disminuir el sangrado perioperatorio en pacientes intervenidos de artroplastia total primaria de cadera, y así disminuir las necesidades transfusionales.

© 2017 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anabelen6k@gmail.com (A.B. Fernández-Cortiñas).

KEYWORDS

Tranexamic acid;
Total hip
arthroplasty;
Bleeding;
Transfusion

Effect of tranexamic acid administration on bleeding in primary total hip arthroplasty**Abstract**

Objective: To study the efficacy of tranexamic acid to decrease perioperative bleeding in patients who have undergone a total hip arthroplasty operation and to evaluate drug safety.

Material and methods: Observational, prospective, controlled and randomized study on the efficacy of tranexamic acid as a method to reduce bleeding in primary hip replacement surgery. We included 134 patients operated during 2014 in our centre, who were divided into 2 groups according to whether or not they had received tranexamic acid. The main study variables were haemoglobin and haematocrit levels, the amount of blood collected from the post-operative drain in the first 12, 24 and 48 hours and transfusion requirements.

Results: Post-operative haemoglobin and haematocrit levels were statistically higher ($P < .001$) in the group with treatment. During the first 48 hours bleeding values from the group that did not receive TAX were higher compared to patients treated with tranexamic acid.

Statistically significant differences ($P = .001$) were found as to the need for transfusion according to group, more transfusions were performed in the cohort that had not received tranexamic acid: 25.37% compared to 4.48% for the group with tranexamic acid.

No adverse events related to administration of tranexamic acid were recorded.

Conclusions: Administration of tranexamic acid has proved to be an effective and safe method to reduce peri-operative bleeding in patients who underwent total hip arthroplasty and avoids allogenic blood transfusion. Therefore, tranexamic acid treatment could entail a financial saving for the healthcare system and expose the patient to less risk.

© 2017 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La demanda sanguínea transfusional en cirugía ortopédica se ha incrementado en las últimas décadas. La transfusión alogénica, a pesar de los exhaustivos controles, no está exenta de riesgos, tanto en la transmisión de enfermedades infecciosas como por reacciones transfusionales, o por el efecto inmunomodulador que puede aumentar el riesgo de infección postoperatoria. A esto se suma el hecho de que la transfusión aumenta la estancia hospitalaria y el coste del proceso asistencial. Por ello se han desarrollado una serie de medidas cuyo objetivo final es reducir al máximo posible las necesidades transfusionales. Dentro de estas se encuentran las medidas farmacológicas como el ácido tranexámico (ATX), comercializado como Amchafibrin®, derivado sintético de la lisina con una acción antifibrinolítica pura¹⁻⁷.

Existe evidencia científica plasmada en la literatura sobre el uso de ácido tranexámico como medida de ahorro transfusional en artroplastia total de cadera (ATC) con respecto a su eficacia y seguridad, en estudios aleatorizados y metaanálisis, pero aun así su utilización con este fin es controvertida en España⁸⁻¹⁰. Es por esto que hemos diseñado este estudio, con el cual intentamos otorgar un mayor nivel de evidencia para el uso de este fármaco en nuestra especialidad.

Estudiar la efectividad del ácido tranexámico como método para disminuir el sangrado perioperatorio en pacientes intervenidos de ATC primaria es el principal objetivo de este trabajo. Los objetivos secundarios son evaluar cómo este fármaco afecta a las necesidades transfusionales de sangre homóloga, así como valorar su seguridad.

Material y métodos

Fue realizado un estudio prospectivo y aleatorizado en el que se incluyeron 134 pacientes consecutivos, con diagnóstico de coxartrosis e intervenidos de ATC por 5 cirujanos experimentados en esta cirugía bajo anestesia raquídea, durante el año 2014 en nuestro centro. Para la aleatorización se utilizó el número de historia clínica del hospital, la cual se asigna en orden de entrada de los pacientes, de tal modo que a los números pares se les asignó el grupo A y a los impares el grupo B. Ambos grupos eran pareados en cuanto a variables que podrían afectar al estudio, como son la comorbilidad medida por el índice de Charlson, grado ASA, IMC, edad, sexo y parámetros analíticos prequirúrgicos, como los valores de Hb y Htco, siendo por lo tanto los 2 grupos homogéneos en el momento previo a la intervención. La administración de ácido tranexámico se realizó por parte del equipo de anestesia previamente a la cirugía. No se ha realizado ninguna preparación prequirúrgica ni ningún procedimiento anestésico para intentar disminuir el sangrado intraquirúrgico, solamente una cuidadosa técnica quirúrgica y hemostasia, así como tampoco se ha realizado una medición directa del sangrado intraoperatorio. El modelo de implante utilizado fue el mismo en todos los casos (prótesis de Furlong® no cementada). El seguimiento mínimo de los pacientes fue de 12 meses.

Criterios de exclusión

Fueron eliminados del estudio todos los pacientes con alergia al ATX, fallo hepático, enfermedad hematológica,

retinopatía, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica severa, insuficiencia renal severa, insuficiencia pulmonar severa, INR > 1,4, coagulopatías y antecedente de enfermedad tromboembólica arterial o venosa.

Variables de estudio

Se recogieron las variables sociodemográficas de los pacientes (edad en el momento de la cirugía, sexo), datos clínicos (hemoglobina y hematocrito pre y postintervención a las 24 h y número de transfusiones realizadas), así como las variables inherentes a la cirugía (tiempo quirúrgico, días de ingreso, valores de los drenajes a las 12, 24 y 48 h tras la cirugía).

Protocolo quirúrgico del centro

Según la preferencia del cirujano se realizó un abordaje posterior de cadera o lateral de Hardinge modificado. Al final de la cirugía en todos los casos se conectó un drenaje bajo condiciones de esterilidad, con el que se mide la cantidad de sangre recogida a las 12, 24 y 48 horas poscirugía, momento de su retirada. Tras la intervención los pacientes fueron trasladados a reanimación, de donde pasaron a planta después de 3-4 horas.

La cirugía se realizó bajo profilaxis antibiótica con cefazolina intravenosa con dosis de 2 g precirugía, administrándose 30 minutos antes de la intervención y posteriormente a la misma con dosis de 1 g/8 h (3 dosis poscirugía). En los casos de alergia a la penicilina se administró clindamicina intravenosa con dosis de 600 mg prequirúrgica (30 min antes de la intervención) y posteriormente 600 mg/8 h (3 dosis poscirugía).

Todos los pacientes recibieron trombopprofilaxis con una dosis de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina sódica [40 mg; 0,4 ml o 4.000 UI de Clexane[®]]) 12 horas antes de la cirugía y otra dosis 6 horas después, posteriormente se administró en pauta de una dosis cada 24 horas hasta un mes después de la intervención.

A la cohorte de pacientes con ATX se le administró una dosis intravenosa de 15 mg/kg de ATX (Anchafibrin[®], Rotapharm) en suero fisiológico de 100 ml 15 minutos antes de la cirugía, mientras que el grupo control recibió 100 ml de suero fisiológico 15 minutos precirugía.

Los niveles de Hb prequirúrgica mínima se establecieron en 10 g/dl.

Los criterios transfusionales se basaron en la Guía de práctica clínica recomendada por la *American Association of Blood Banks*¹¹⁻¹⁴. Los pacientes fueron transfundidos cuando los valores de Hb postoperatorios, medidos a las 24 horas tras la cirugía, eran inferiores a 8 g/dl en pacientes sin enfermedad cardíaca previa y asintomáticos o menor de 9 g/dl si el paciente presentaba antecedentes cardiorrespiratorios o clínica durante el postoperatorio inmediato.

El control de los posibles efectos adversos, como una posible trombosis venosa profunda (TVP), se ha hecho con seguimiento clínico, indicando eco-doppler solamente en casos en los que existía una sospecha clínica.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el comité ético regional y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos en el mismo.

Análisis estadístico

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo donde las variables cualitativas se expresaron como frecuencia y porcentaje. Las variables continuas gaussianas se expresaron como media \pm desviación estándar y las no gaussianas como mediana (mínimo-máximo). Para conocer la normalidad de las variables se realizaron los test de Kolmogorov-Smirnov.

Se realizaron pruebas paramétricas/no paramétricas para determinar la asociación potencial entre las variables de estudio (Chi-cuadrado, «t» de Student, U de Mann-Whitney).

En todos los análisis se consideró estadísticamente significativas las diferencias con $p < 0,05$. Los análisis se realizaron utilizando SPSS 22.0 y Epidat 4.1.

Resultados

De los 134 pacientes intervenidos 67 recibieron tratamiento con ATX. Del total de pacientes incluidos en el estudio 75 fueron mujeres, lo que supone el 66%, con una edad media 3,26 años superior a la de los hombres. Los valores de Hb y Htco prequirúrgicos fueron similares en ambos grupos; en el

Tabla 1 Descriptivo de la muestra en función de la administración de ATX. *p-valor: T- Student para muestras independientes, + Test Chi cuadrado. n: número, %: porcentaje. DE: Desviación estándar

	Global	Grupo ATX	Grupo sin ATX	p-valor ^a
Edad (media \pm DE)	71,72 \pm 8,38	71,6 \pm 8,66	71,82 \pm 8,16	0,878
Sexo mujer n (%)	75 (56)	37 (55,2)	38 (56,7)	0,862 ^b
Hb prequirúrgica (media \pm DE)	14,09 \pm 1,41	14,22 \pm 1,43	13,97 \pm 1,38	0,310
Htco prequirúrgico (media \pm DE)	41,67 \pm 4,03	41,99 \pm 3,99	41,34 \pm 4,06	0,348

%: porcentaje; DE: desviación estándar; n: número.

^a p-valor: «t» de Student para muestras independientes

^b Test Chi cuadrado.

Tabla 2 Niveles de drenajes y niveles de Hb (hemoglobina) y Htco (hematocrito) posquirúrgicos. Mediana [mínimo y máximo]

	Global	Grupo ATX	Grupo sin ATX	p valor*
Drenaje 12 h (cc)	340 [0-1250]	340 [0-1250]	380 [20-1000]	0,191
Drenaje 24 h (cc)	460 [0-1380]	400 [0-1350]	550 [30-1380]	0,011
Drenaje 48 h (cc)	550 [0-1670]	550 [0-1450]	660 [40-1670]	0,101
Hb posquirúrgica+	10,45 ± (1,93)	11,82 ± (1,45)	9,07 ± (1,24)	< 0,001
Htco posquirúrgico+	29,49 ± (5,33)	31,55 ± (5,02)	27,42 ± (4,84)	< 0,001
Tiempo quirúrgico (mm)	60 [30-125]	60 [35-100]	60 [30-125]	0,717
Días ingreso	7 [4-28]	7 [4-9]	7 [4-28]	0,714

* p-valor: U de Mann-Whitney. Análisis descriptivo media ± desviación estándar y p-valor «t» de Student para muestras independientes.

grupo que recibió ATX se midió una Hb de 14,22 y un Htco 41,99 y en el grupo control Hb 13,97 y Htco 41,34 (tabla 1).

Los tiempos de cirugía, así como los días de ingreso fueron similares en ambos grupos (tabla 2).

En las primeras 48 horas tras la cirugía los valores de sangrado medido en los drenajes del grupo control fueron mayores (660 cc) con respecto a los pacientes tratados con ATX (550 cc) (valor de $p=0,101$), aunque solamente fueron estadísticamente significativas ($p=0,01$) las diferencias en cuanto a los niveles recogidos por el drenaje a las 24 horas (400 cc en grupo tratado con ATX frente a 550 del grupo control) (tabla 2 y fig. 1).

Los niveles de Hb y Htco posquirúrgicos fueron estadísticamente inferiores ($p<0,001$) en el grupo control (Hb $[9,07 \pm 1,24]$ y Htco $[27,42 \pm 4,84]$) en comparación con el grupo tratado con ATX (Hb $[11,82 \pm 1,45]$ y Htco $[31,55 \pm 5,02]$) (fig. 2).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) en cuanto a la necesidad de transfusión y el grupo de pertenencia. De los 134 pacientes precisaron transfusión 20 (14,9%), 17 de ellos (85%) eran pacientes del grupo control. El porcentaje de transfusión por grupo fue 4,47% en

el grupo tratado con ATX y 25,37% en el grupo control, lo que supone una diferencia de 20,9 puntos porcentuales (fig. 3).

No hubo acontecimientos tromboembólicos en ninguno de los grupos.

Discusión

Los hallazgos fundamentales del presente estudio son que la administración de ATX disminuye el sangrado postoperatorio, sobre todo en las pérdidas no visibles, así como las necesidades transfusionales en pacientes intervenidos de artroplastia total primaria de cadera. De igual modo demuestra ser un procedimiento seguro, al no haber constatado ninguna complicación en referencia a su administración. Se trata del primer artículo publicado en nuestro país en el que se estudia de manera prospectiva la utilidad y complicaciones del uso de ATX en ATC.

Nuestros resultados están en concordancia con lo plasmado en la literatura hasta la fecha. En los últimos 5 años se han publicado 5 metaanálisis sobre la utilización de ATX en ATC¹⁵⁻¹⁹, de ellos 2 incluyen procedimientos de ATC y ATR conjuntamente^{17,18} y los otros 3 se focalizan en ATC^{15,16,19}. Entre estos metaanálisis destaca el de Moskal et al.¹⁵, publicado en 2016, en el que se analizan los efectos de la administración iv de ATX en pacientes intervenidos de ATC en 16 estudios, todos ellos prospectivos, aleatorizados y controlados, lo cual supone el análisis de 993 intervenciones. En este trabajo se concluye que los pacientes tratados con ATX tienen un menor sangrado y menor tasa de transfusión en relación con el grupo control. Otras publicaciones como el *Documento Sevilla* y la guía de la Sociedad Europea de Anestesiología²⁰⁻²² sugieren el uso de ATX en COT, con una recomendación débil apoyada en evidencias de alta calidad. También en lo que corresponde a la ATR, sobre lo que existen más publicaciones, la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos publica en su guía práctica sobre artrosis de rodilla la recomendación del uso de ATX en pacientes sin contraindicaciones conocidas²². En España la utilización de ATX en cirugía ortopédica está aumentando, habiendo sido publicados varios artículos sobre su uso en nuestro país²³. Entre estos destaca el publicado por Sanz-Reig et al. en 2014²⁴. Se trata de un estudio prospectivo y aleatorizado en el que se demuestra la utilidad del ATX en la cirugía protésica de rodilla para disminuir las necesidades transfusionales. El último artículo publicado en España por Castro et al. (2016) es un estudio prospectivo y aleatorizado, aunque el grupo control es retrospectivo, en el que se estudia la eficacia

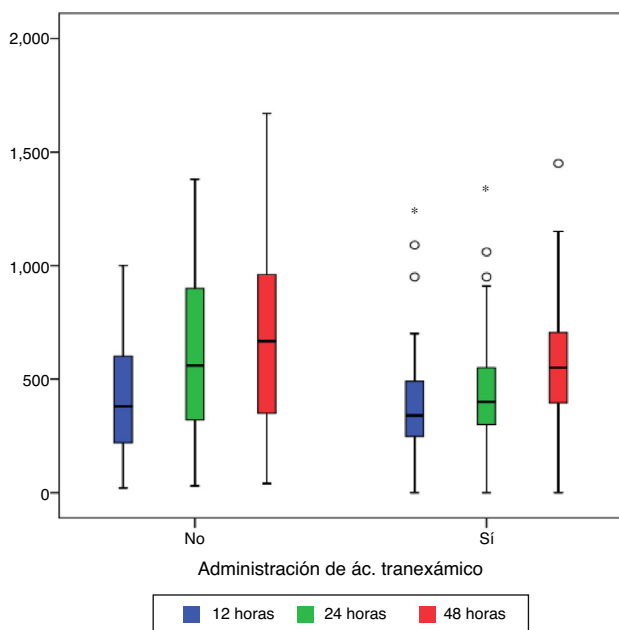


Figura 1 Diagrama de cajas del volumen medio de sangrado recogido por el sistema de drenaje en función del grupo.

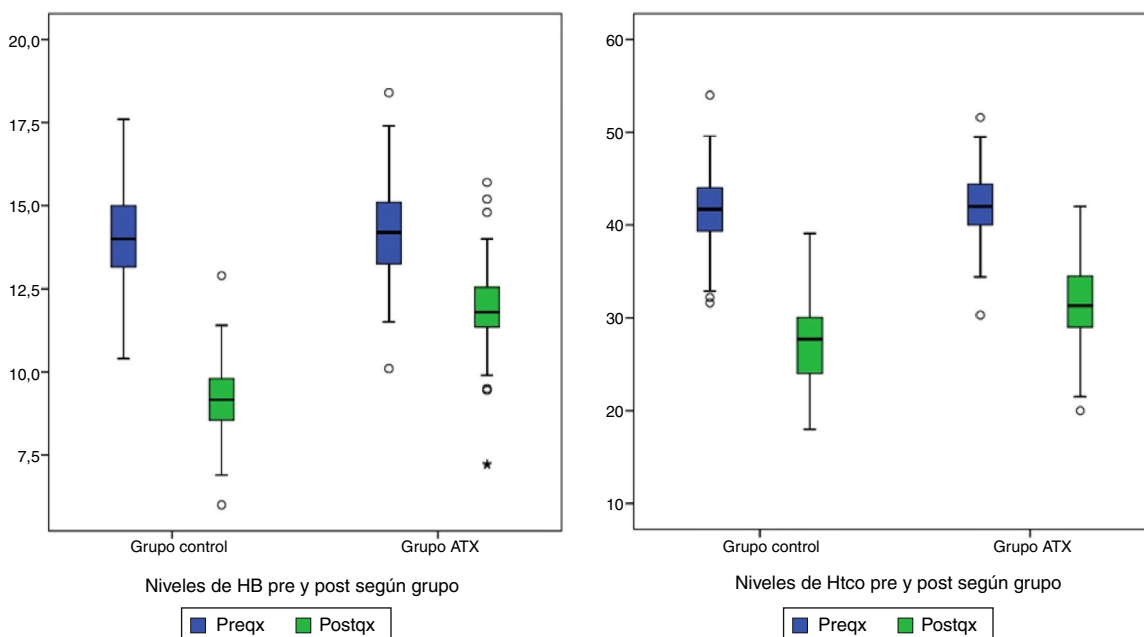


Figura 2 Diagrama de cajas de los niveles de Hb y Htco pre y posquirúrgicos en función del grupo de estudio.

de la administración iv de ATX (a un grupo con dosis de 1 g intraoperatorio y 1 g a las 3 h de la cirugía; al otro grupo se le administran 2 g iv 30 min prequirúrgico), en pacientes intervenidos tanto de ATR como de ATC⁹.

No hemos encontrado aumento significativo de las complicaciones en el grupo tratado con ATX en comparación con el grupo control. Estos datos coinciden con los publicados en la literatura, excepto en lo que a la TVP se refiere, pues en este punto no hay consenso debido a que en varios estudios, como en el metaanálisis de Moskal et al.¹⁵, se demuestra un aumento de la tasa de TVP mayor en los pacientes que recibieron ATX, pero en otros en cambio no se encuentran diferencias en cuanto a los casos de TVP^{9,24}. Por este motivo su uso en cirugía ortopédica sigue siendo controvertido. Esta discordancia se puede deber a los diferentes tamaños muestrales de los estudios.

La dosis y la vía de administración continúan siendo tema de debate. En el último año se han publicado varios estudios que han comparado diferentes pautas, dosis y

vía de administración, concluyendo que todas ellas eran eficaces^{9,25-27}, por lo que a día de hoy continuamos sin tener evidencia científica sobre cuál es la ideal para poder obtener el máximo beneficio con el menor riesgo para el paciente. En lo que corresponde al tiempo quirúrgico cabe destacar que en la mayoría de publicaciones^{9,28} este no se especifica, ni tampoco si se han estudiado las diferencias entre ambos grupos según este parámetro, motivo que parece influir en la mayor pérdida sanguínea intraoperatoria. Sin embargo, aunque en el presente estudio no se ha encontrado una relación directa entre el tiempo quirúrgico y la necesidad transfusional, ni el descenso de los niveles de Hb posquirúrgicos, sí una tendencia que no ha sido estadísticamente significativa. De todos modos no tenemos que olvidarnos del hecho de realizar un correcto manejo perioperatorio, en el que no solamente el uso de fármacos antifibrinolíticos, sino muchos otros factores como son el cálculo preoperatorio de los requerimientos transfusionales, individualizar las necesidades según el paciente, el uso de drenajes autorrecuperadores, así como una técnica anestésica y quirúrgica adecuada, deberían de ser incluidos en un programa para evitar la transfusión de sangre alogénica^{20,22,29}.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Una de ellas es el tamaño muestral (limitado a 134 pacientes). En segundo lugar que el diagnóstico de TVP se ha hecho con seguimiento clínico, indicando eco-doppler solamente en casos en los que existía una sospecha clínica, lo cual es una actitud que se asemeja más a la práctica clínica diaria, pero no hemos realizado eco-doppler de manera sistemática para tratar de detectar los casos de TVP subclínicos. Los puntos fuertes de este estudio son que se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado y que el equipo quirúrgico es estable, así como el de enfermería y de laboratorio; de este modo se consigue un cumplimiento estricto del protocolo y mediciones perioperatorias, evitando el sesgo

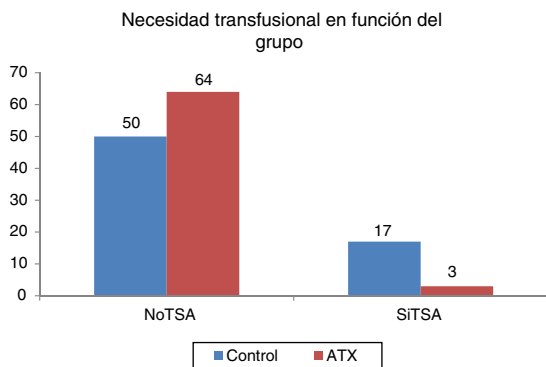


Figura 3 Diagrama de barras de la necesidad de transfusión de sangre alogénica (TSA) en función del grupo de estudio.

de personal no entrenado. Así mismo, las cirugías han sido consecutivas y con unas variables demográficas muy similares, constituyendo de este modo grupos homogéneos.

Conclusión

La administración de ATX ha demostrado ser un método efectivo y seguro para la disminución en las pérdidas no visibles y a través de los drenajes a las 24 horas en pacientes intervenidos de ATC. Las necesidades transfusionales han sido también menores en el grupo tratado con ATX frente al grupo control.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia II.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos agradecer la colaboración de los órganos directivos de nuestro hospital, quienes desde un primer momento apoyaron este estudio, así como a todos los compañeros del servicio de anestesia y del equipo de enfermería, que colaboran y apoyan nuestro trabajo diario. Este trabajo no podría ser concretado sin el trabajo estadístico de la estadística María Teresa Alves Pérez.

Bibliografía

- Moreno Zurriarán E, Echenique Elizondo M, Emparanza Knorr JI, Usabiaga Zarranz J. Cirugía sin sangre en las prótesis totales de rodilla. *Rev Esp Ortop Traumatol.* 2008;52:372.
- Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;311:1317–26, 10.
- Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, Yu S, Jeffries JJ, Silverton CD. Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014;29 9 Suppl:189–92.
- Canillas F, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA, Pavia-Molina J, Gómez-Luque A, Muñoz M. Patient blood management in orthopaedic surgery. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2015;59:137–49.
- Muñoz M, Páramo JA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice: Use of tranexamic acid in lower limb arthroplasty. *Br J Anesth.* 2014;112:766.
- Perazzo P, Viganò M, de Girolamo L, Verde F, Vinci A, Banfi G, et al. Blood management and transfusion strategies in 600 patients undergoing total joint arthroplasty: An analysis of pre-operative autologous blood donation. *Blood Transfus.* 2013;11:6–370.
- Ficha técnica Amchafibrin 500 mg solución inyectable [consultado 4 Jun 2014]. Disponible en: http://aemps.es/cima/pdfs/es/ft/53939/FT_53939.pdf31
- Wang H, Shan L, Zeng H, Sun M, Hua Y, Cai Z. Is fibrin sealant effective and safe in total knee arthroplasty? A meta-analysis of randomized trials. *J Orthop Surg Res.* 2014;9:36.
- Castro-Menéndez M, Pagazartundúa-Gómez S, Pena-Paz S, Huici-Izco R, Rodríguez-Casas N, Montero-Viéites A. Eficacia de 2 gramos intravenosos de ácido tranexámico en la reducción del sangrado postoperatorio de la artroplastia total de cadera y rodilla. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2016;60:355–65.
- Zhou XD, Tao LJ, Li J, Wu LD. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma-Surg.* 2013;133:1017–27.
- Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Maeques NB, Fung MK, et al. Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2012;157:49.
- Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med.* 2011;365:2453.
- Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Anderson GL, Bard MR, Bromberg W, et al. American College of Critical Care Medicine Taskforce of the Society of Critical Care Medicine Clinical Practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *J Trauma.* 2009;67:1439.
- Rosencher N, Kerkam HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. OSTHEO Investigation. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: Blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion.* 2003;43:459.
- Moskal JT, Capps SG. Meta-analysis of intravenous tranexamic acid in primary total hip arthroplasty. *Orthopedics.* 2016;39:e883–92.
- 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.
- Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, Blenkinsopp J, Haddad FS, Mason JM. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of the tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J.* 2014;96-B:1005–15.
- Gandhi R, Evans HM, Mahomed SR, Mahomed NN. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res Notes.* 2013;6:184.
- Wang C, Xu GJ, Han Z, Ma JX, Ma XL, Jiang X, et al. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2015;15:134–9.
- Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, et al. Spanish Consensus Statement on alternative allogeneic blood transfusion: The 2013 update of the Seville Document. *Blood Transfus.* 2013;11:585–610.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, de Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anesthesiol.* 2013;30:270–382.

22. AAOS. Surgical management of osteoarthritis of the knee. Evidence-based clinical practice guideline [consultado 12 Abr 2015]. Disponible en: [http://www.aaos.org/uploadedFiles/PreProduction/Quality/Guidelines and Reviews/SMOAK%20CPG 12.4.15.pdf](http://www.aaos.org/uploadedFiles/PreProduction/Quality/Guidelines%20and%20Reviews/SMOAK%20CPG%2012.4.15.pdf).
23. Aguilera-Roig X, Jordán-Sales M, Natera-Cisneros L, Monllau-García JC, Martínez-Zapata MJ. Ácido tranexámico en cirugía ortopédica. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2014;58:52.
24. Yi Z, Bin S, Jing Y, Zongke Z, Pengde K, Fuxing P. Tranexamic acid administration in primary total hip arthroplasty: A randomized controlled trial of intravenous combined with topical versus single-dose intravenous administration. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98:983–91.
25. Wu YG, Zeng Y, Yang TM, Si HB, Cao F, Shen B. The efficacy and safety of combination of intravenous and topical tranexamic acid in revision hip arthroplasty: A randomized controlled Trial. *J Arthroplasty*. 2016;31:2548–53.
26. Ueno M, Sonohata M, Fukumori N, Kawano S, Kitajima M, Mawatari M. Comparison between topical and intravenous administration of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty. *J Orthop Sci*. 2016;21:7–44.
27. Springer Bryan D, Odum Susan M, Fehring Thomas K. What is the benefit of tranexamic acid vs. reinfusion drains in total jointarthroplasty? *J Arthroplas*. 2016;31:76–80.
28. Kopanidis P, Hardidge A, McNicol L, Tay S, McCall P, Weinberg L. Perioperative blood management programme reduces the use of allogenic blood transfusion in patients undergoing total hip and knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2016;11:28.
29. Sanz-Reig* J, Parra Ruiz B, Ferrández Martínez J, Martínez López JF. Dosis única intravenosa de ácido tranexámico como medida de ahorro transfusional en prótesis total primaria de rodilla. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2015;59:137–49.