

Efectividad de ácido tranexámico en prótesis total de rodilla en la práctica clínica habitual

M. A. Camarasa Godoy¹, M. Serra-Prat², E. Palomera Fanegas²

¹Servicio de Anestesiología, Reanimación y Clínica del Dolor. Hospital de Mataró. Barcelona. ²Unidad de Investigación. Consorci Sanitari del Maresme. Mataró. Barcelona.

Resumen

OBJETIVOS: Evaluar la efectividad en la práctica clínica habitual del tratamiento con ácido tranexámico (TRAN) *versus* no antifibrinolíticos (NA) en la disminución de la tasa de transfusiones y unidades de concentrados de hematíes (CH) requeridas en pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla (PTR).

MATERIAL Y MÉTODO: Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes intervenidos de PTR primaria en un hospital general durante el año 2006. Se registró: tratamiento con TRAN, utilización de otros antifibrinolíticos (AF), hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) preoperatorios y al 3^{er} día postoperatorio (p.o.), pacientes trasfundidos, unidades de CH administradas, y si se realizó o no el clampaje de los drenajes durante las primeras 4 horas del p.o. También se registraron las complicaciones relacionables con TRAN (tromboembólicas y/o sistémicas) y tratamiento preoperatorio con eritropoyetina (rhEPO).

RESULTADOS: Se analizaron los datos de 166 pacientes. De éstos, 120 (72,3%) recibieron TRAN, 15 (9%) recibieron ácido épsilon-aminocaproico (EACA), y 31 (18,7%) no recibieron AF (NA). En total se transfundieron 17 (10,2%) pacientes, de los cuales 6 en TRAN (5,0%), 2 en EACA (13,3%), y 9 en NA (29,0%) ($p < 0,001$). La media de CH transfundidas en cada grupo fue de 0,075 en TRAN, 0,200 en EACA, y 0,645 en NA ($p < 0,001$). El descenso medio de la Hb al quinto día p.o. fue de 3,04 g/dl en TRAN, 3,55 en EACA, y 3,76 en NA ($p = 0,016$).

CONCLUSIONES: El TRAN es efectivo en la reducción del porcentaje de pacientes transfundidos y de CH administrados en PTR. No se encontró ninguna complicación relacionada con este tratamiento.

Palabras clave:

Ácido tranexámico. Prótesis total de rodilla. Hemorragia. Transfusión. Ácido épsilon-aminocaproico. Complicaciones.

Correspondencia:

Dr. M.A. Camarasa Godoy
Servicio de Anestesiología
Hospital de Mataró
Carretera de Cirera, s/n
08304 Mataró (Barcelona)
E-mail: 12517mcg@comb.es

Aceptado para su publicación en diciembre de 2007.

Effectiveness of tranexamic acid in routine performance of total knee replacement surgery

Summary

OBJETIVOS: To evaluate the effectiveness of treatment with tranexamic acid, compared to absence of antifibrinolytic treatment, in reducing transfusion rates and the number of units of packed red blood cells required in patients undergoing total knee replacement surgery.

MATERIAL AND METHODS: We reviewed the medical records of all patients who underwent total knee replacement surgery in a general hospital in 2006. Information was recorded on treatment with tranexamic acid, use of other antifibrinolytic drugs, hemoglobin and hematocrit levels before surgery and 3 days after surgery, patients requiring transfusions, units of packed red blood cells administered, and whether or not drains were clamped within 4 hours. Complications attributable to tranexamic acid (thromboembolic or systemic complications) and preoperative treatment with erythropoietin were also recorded.

RESULTS: Data for 166 patients were analyzed. Of these, 120 (72.3%) received tranexamic acid, 15 (9%) received ϵ -aminocaproic acid, and 31 (18.7%) received no antifibrinolytic treatment. Transfusions were given to 17 patients, of whom 6 (5.0%) had received tranexamic acid, 2 (13.3%) had received ϵ -aminocaproic acid, and 9 (29.0%) had received no antifibrinolytic treatment. The mean numbers of packed red blood cell units transfused in each group were as follows: 0.075 in the tranexamic acid group, 0.200 in the ϵ -aminocaproic acid group, and 0.645 in the group with no antifibrinolytic treatment ($P < .001$). The mean decrease in hemoglobin levels 5 days after surgery was 3.04 g/dL in the tranexamic acid group, 3.55 g/dL in the ϵ -aminocaproic acid group and 3.76 g/dL in the group with no antifibrinolytic treatment ($P < .001$).

CONCLUSIONS: Tranexamic acid is effective in reducing the percentage of patients requiring transfusions and in the number of units of packed red blood cells required in total knee replacement surgery. No complications attributable to this treatment were found.

Key words:

Tranexamic acid. Total knee replacement. Hemorrhage. Transfusion. ϵ -aminocaproic acid. Complications.

Introducción

En las intervenciones para la colocación de prótesis total de rodilla (PTR), una vez se libera el torniquete neumático, suele aparecer un aumento del sangrado postoperatorio atribuible a un estado de activación del sistema fibrinolítico durante las primeras horas post-intervención¹⁻³. Este efecto puede considerarse como beneficioso por su papel protector del riesgo tromboembólico en la cirugía ortopédica pero, por otro lado, el aumento de sangrado postoperatorio que suele producirse es una causa frecuente de trastornos volémicos y de aumento de las necesidades de transfusión sanguínea. La administración de fármacos que reducen este estado de hiperfibrinólisis podría reducir las pérdidas hemáticas⁴ sin que ello supusiera un aumento de las complicaciones tromboembólicas postoperatorias. Entre estos fármacos figuran el ácido tranexámico (TRAN)⁵⁻⁷ y el ácido ϵ -aminocaproico (EACA)⁸⁻¹⁰. En ensayos clínicos, la utilización de TRAN en el perioroperatorio de PTR ha demostrado ser muy eficaz para reducir el sangrado que se produce después de la liberación del torniquete y en el postoperatorio inmediato, y la consecuente necesidad de transfusiones sanguíneas, autólogas y/u homólogas^{1,4,5,11-14}. Este hecho es de la mayor relevancia en la práctica quirúrgica cotidiana atendiendo a la demanda cada vez mayor de este tipo de intervención, así como a la escasez de donaciones y el coste sanitario asociado a la terapia transfusional^{4,15}. La transfusión de sangre alogénica se ha relacionado con infección, sobrecarga líquida y aumento del tiempo de hospitalización¹⁶. Aún así, la literatura médica parece reflejar un uso de TRAN muy por debajo del que cabría esperar a tenor de sus beneficios, escasas contraindicaciones y efectos secundarios, facilidad de implementación y reducido coste^{15,16}.

El presente trabajo evalúa la efectividad en la práctica clínica habitual de TRAN *versus* no antifibrinolíticos en PTR en la disminución del porcentaje de pacientes transfundidos y las unidades de concentrados de hematíes (CH) requeridas, así como su seguridad.

Material y método

Estudio observacional de pacientes intervenidos durante el año 2006 en el Hospital de Mataró de PTR primaria, unilateral y cementada, con recogida retrospectiva de datos a través de la revisión de las historias clínicas. Los datos preoperatorios que se recogieron fueron edad, sexo, peso, altura, patología asociada (anemia, hipertensión arterial, cardiopatía, coronariopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, insuficiencia renal, hepatopatía), Hb y

Hto preoperatorios (visita preanestésica o analítica más próxima a la intervención) y ASA. De la intervención quirúrgica se registró: tipo de anestesia, tratamiento con TRAN o exclusión por contraindicación o por falta de cumplimiento de la guía del servicio, o por utilización de EACA. Según la guía del servicio, se consideraron contraindicación para el tratamiento AF: antecedentes tromboembólicos, estenosis arterial, insuficiencia renal (creatinina plasmática >130 mmolL⁻¹), alteraciones de la coagulación, incluyendo tratamiento anticoagulante previo. Del postoperatorio se recogieron: Hb y Hto del 3^{er} día o el más próximo posterior a éste, transfusiones de CH, posibles complicaciones del TRAN, con especial énfasis en cuadros de tromboembolismo. Durante el año de estudio el servicio de ortopedia implementó el clampaje inicial por 4 horas de los drenajes de la zona operatoria para disminuir el sangrado. Se registraron los que entraron en esta modalidad y aquellos en que se realizó una apertura precoz de los mismos. Se consideró anemia una Hb <12 g dL⁻¹ en la mujer y <13 g dL⁻¹ en el varón. Entre los pacientes anémicos se registró aquellos que recibieron tratamiento con rhEPO y hierro preoperatorio, y los valores de Hb y Hto previos y posteriores a dicho tratamiento. Se utilizó un criterio de transfusión restrictivo fijando el *trigger* de transfusión en cifras de Hb de 7 a 8 g dL⁻¹ en pacientes ASA I y II, y entre 9 y 10 g dL⁻¹ en los que padecen coronariopatías, insuficiencia respiratoria y otras situaciones proclives a empeorar con la hipoxia. La pauta de TRAN consistió en todos los casos en la administración e.v. de una primera dosis de 7-15 mg kg⁻¹, diluidos en 50 mL de suero fisiológico durante unos 15 minutos, antes de la liberación del torniquete y una segunda dosis igual 3 horas después. La dosis de EACA fue de 100 mg kg⁻¹ peso, en 50 mL de suero fisiológico durante unos 15 minutos, antes de la liberación del torniquete, seguidos de una perfusión de 1 g h⁻¹, durante 3 horas.

Para la comparación de porcentajes entre los grupos de intervención (TRAN, EACA, NA) se utilizó el test de la χ^2 . Para la comparación de medias entre más de dos grupos se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis (debido al reducido tamaño de alguno de los grupos) y el test de la U de Mann-Whitney para comparar medias entre dos grupos. Para ajustar el efecto del tratamiento con TRAN sobre el riesgo de transfusión, por el de otras variables que pudieran actuar como confusoras se realizó un análisis de regresión logística multivariada en el que se incluyeron aquellas variables que en el análisis univariado se mostraron asociadas tanto al grupo de intervención como a transfusión. En todos los tests estadísticos se consideró un nivel de significación estadística del 0,05.

M. A. CAMARASA GODOY ET AL- Efectividad de ácido tranexámico en prótesis total de rodilla en la práctica clínica habitual

TABLA 1
Descripción población de estudio por grupos.

	TRAN (n = 120)	EACA (n = 15)	NA (n = 31)	p
Sexo (% mujeres)	95 (79,2%)	14 (93,3%)	20 (64,5%)	0,068
Edad (media ± desv. estándar)	72,5 ± 6,6	72,1 ± 6,6	75,6 ± 8,0	0,006
IMC	32,5 ± 5,7	32,5 ± 5,0	33,3 ± 8,3	0,509
Rodilla (derecha)	67 (56,3%)	8 (53,3%)	10 (32,3%)	0,057
ASA	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,5	2,7 ± 0,4	<0,001
Obesidad (IMC >30)	100 (83,3%)	12 (80,0%)	27 (87,1%)	0,809
HTA	87 (72,5%)	12 (80,0%)	27 (87,1%)	0,221
Insuficiencia venosa – varices	37 (30,8%)	7 (46,7%)	11 (35,5%)	0,448
EPOC	21 (17,5%)	5 (33,3%)	7 (22,6%)	0,321
Diabetes	26 (21,7%)	6 (40,0%)	9 (29,0%)	0,247
Arritmias	6 (5,0%)	1 (6,7%)	11 (35,5%)	<0,001
Cardiopatía no isquémica	4 (3,3%)	2 (13,3%)	7 (22,6%)	0,001
Anemia	7 (5,8%)	1 (6,7%)	6 (19,4%)	0,052
Valvulopatía	11 (9,2%)	2 (13,3%)	5 (16,1%)	0,511
Coronariopatía	5 (4,2%)	0 (0,0%)	6 (19,4%)	0,006
Insuficiencia renal	4 (3,3%)	1 (6,7%)	5 (16,1%)	0,028
rhEPO	4 (3,3%)	1 (6,7%)	2 (6,5%)	0,679

TRAN: ácido tranexámico, EACA: ácido épsilon-aminocaproico, NA: No antifibrinolíticos.

Resultados

Se analizaron 166 pacientes con una edad media de 73,4 años, de los cuales 129 (77,7%) eran mujeres. La obesidad e hipertensión arterial fueron las patologías asociadas más frecuentes (Tabla 1). Se practicó anestesia intradural en 133 pacientes (80,1%), bloqueos periféricos en 14 (8,4%), anestesia general en 10 (6,02%), anestesia peridural en 5 (3,0%) y en 4 pacientes (2,4%) no se pudo recuperar esta información. De los pacientes estudiados, 120 (72,3%) recibieron TRAN, 15 (9%) recibieron EACA, y 31 (18,7%) no recibieron AF (NA). Dentro de estos últimos, en 6 (3,6%) no existía contraindicación. Dentro de las contraindicaciones, la arteriopatía (40%), los antecedentes tromboembólicos (30%) y el tratamiento con dicumarínicos (20%), fueron las más frecuentes. En la Tabla 1 se comparan las principales

características de los distintos grupos de estudio. En ella destacan las diferencias entre grupos respecto a la edad, sexo, riesgo ASA, arritmias, cardiopatías e insuficiencia renal, así como que el grupo NA tiene una prevalencia de anemia preoperatoria tres veces superior a la de los otros dos grupos.

En total se transfundieron 17 (10,2%) pacientes; de los cuales: 6 en el grupo TRAN (5%), 2 en el EACA (13,3%), y 9 en el NA (29,0%) ($p < 0,001$). Se observaron diferencias significativas entre TRAN y NA ($p < 0,001$), pero no entre TRAN y EACA ni entre EACA y NA. La media de CH transfundidas en cada grupo fue de 0,075 en TRAN, 0,200 en EACA, y 0,645 en NA ($p < 0,001$) (Figura 1). Igualmente, en relación a la media de CH transfundidos/paciente, solamente se observaron diferencias significativas entre TRAN y NA ($p < 0,001$) pero no entre TRAN y EACA ni entre EACA y NA. El descenso p.o. medio

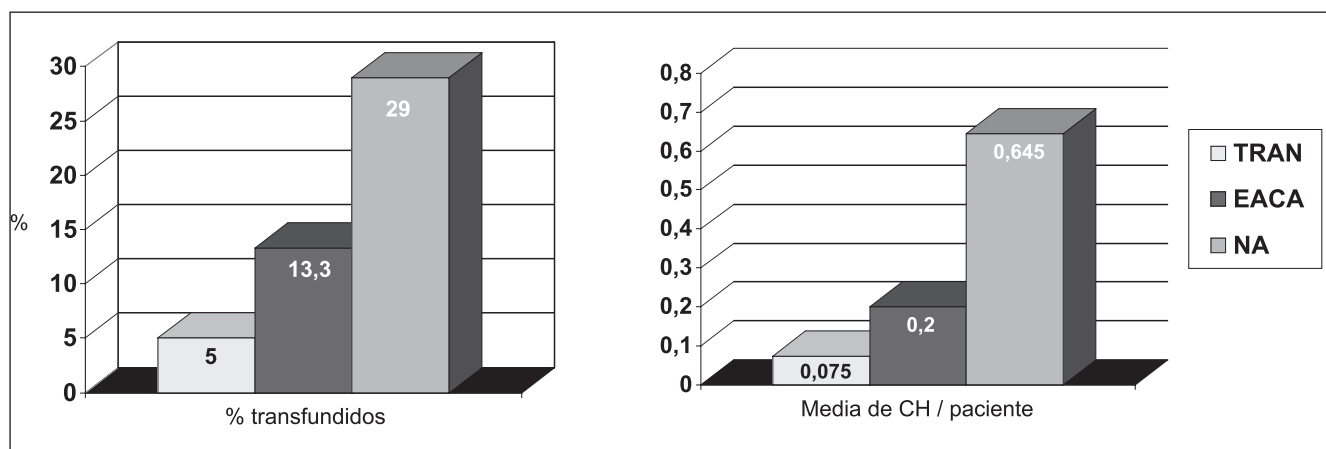


Fig. 1. Porcentaje de pacientes transfundidos y media de CH por paciente, según grupos.

TABLA 2
Variables asociadas a transfusión sanguínea.
Resultados del análisis multivariado

	OR	IC 95%	p
ASA	0,38	0,09-1,65	0,198
Edad	1,01	0,92-1,11	0,823
Anemia preoperatoria	10,01	2,16-46,45	0,003
Insuficiencia renal	8,29	1,48-46,43	0,016
Grupo:			
• NA	1		
• TRAN	0,14	0,03-0,59	0,008
• EACA	0,46	0,07-2,92	0,408

Regresión logística. Método Introdudir. TRAN: ácido tranexámico, EACA: ácido épsilon-aminocaproico, NA: No antifibrinolíticos.

de la Hb fue de 3,04 g dL⁻¹ en TRAN, 3,55 en EACA, y 3,76 en NA (p=0,016). Además del tratamiento con TRAN, de las distintas variables consideradas en el presente trabajo, solamente el ASA, la anemia previa a la intervención y la insuficiencia renal crónica se asociaron de forma significativa con la transfusión en el análisis univariado. Se transfundieron el 50% de los pacientes con insuficiencia renal y el 7,7% de los pacientes sin insuficiencia renal (p<0,001). El análisis de regresión logística multivariada muestra como variables independientes asociadas a transfusión sanguínea la anemia preoperatoria (OR=10,01; p=0,003), la insuficiencia renal (OR=8,29; p=0,016) y el tratamiento con TRAN vs NA (OR=0,139; p=0,008) cuando se ajusta además por edad y riesgo ASA (Tabla 2).

En el p.o. de algunos pacientes, en todos los grupos, se registraron signos y/o síntomas en el miembro inferior intervenido que hicieron sospechar trombosis venosa profunda. Se descartó este diagnóstico en todos los casos por estudio eco-doppler. Una paciente del grupo EACA presentó una parada cardiorrespiratoria después de la extubación que respondió a las maniobras de resucitación, pasando a fibrilación auricular que revirtió a ritmo sinusal tras cardioversión. Presentó una analítica con perfil de necrosis miocárdica positivo mínimo. Finalmente se consideró como discinesia apical transitoria.

Del total de pacientes, 14 (8,4%) presentaban anemia en la consulta preoperatoria. De éstos, 4 (28,6%) recibieron rhEPO preoperatoria, y ninguno requirió transfusión. El tratamiento con rhEPO se distribuyó de forma similar en los tres grupos de estudio. De los pacientes anémicos que no recibieron rhEPO, 6 (60,0%) fueron transfundidos, con una media de 1,2 ±1,2 CH por paciente. No hubo diferencias significativas en el número de pacientes transfundidos ni en el descenso p.o. de la Hb entre drenajes clampados las primeras 4 horas p.o., y drenajes abiertos (Tabla 3).

TABLA 3
Transfusión y descenso de Hb y Hto en drenajes abiertos y cerrados

	Drenajes clampados las primeras 4 horas p.o. (N = 142)	Drenajes abiertos las primeras 4 horas p.o. (N = 19)	p
Pacientes transfundidos	15 (10,6%)	2 (10,5%)	1,000
Concentrado de hemáties/ paciente	0,190 ± 0,583	0,263 ± 0,805	0,937
Descenso p.o. hemoglobina	3,315 ± 1,235	2,500 ± 1,169	0,162
Descenso p.o. hematocrito	10,366 ± 3,723	7,775 ± 3,053	0,071

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que, en la práctica clínica habitual, en los pacientes intervenidos de PTR que recibieron TRAN se redujo tanto el porcentaje de pacientes transfundidos como el número de CH administrados sin que ello comportara aparentemente ningún incremento en el riesgo de complicaciones tromboembólicas. A pesar de que, en la muestra de estudio, en el grupo TRAN se observó un porcentaje significativamente inferior de anemia preoperatoria e insuficiencia renal en relación a los otros grupos, el análisis multivariado continúa mostrando un efecto independiente del TRAN en la reducción del riesgo de transfusión. Estos resultados sugieren la efectividad del antifibrinolítico estudiado en la práctica diaria y son consistentes con los resultados de los ensayos clínicos que habían demostrado su eficacia en condiciones experimentales^{1,5,11-14}.

En relación con la efectividad del TRAN en la reducción de las pérdidas hemáticas, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo TRAN y el NA tanto en la tasa de transfusiones como en la media de CH transfundidos por paciente como en el descenso medio de la Hb entre el pre y el postoperatorio. Con referencia a esta última medida del resultado, cabe destacar que las diferencias en el descenso medio de la Hb serían aún mayores si se tuviera en cuenta el mayor número de CH transfundidos en el grupo EACA y, sobre todo, en el NA. En la muestra de estudio se observa un bajo índice de transfusiones en comparación a otros estudios publicados¹⁷⁻²¹, lo que puede ser debido a la utilización de una estrategia de detección y tratamiento de la anemia preoperatoria, a la utilización de un criterio restrictivo para la transfusión y también a la utilización en la mayoría de los pacientes de tratamiento con TRAN. En un 15,1% de la muestra estudiada existía contraindicación para tratamiento AF, lo que indica que la gran mayoría de los pacientes intervenidos de PTR pueden beneficiarse del tratamiento de estudio. Si bien es cierto que los tres grupos de estudio no eran comparables en relación a

aquellas condiciones clínicas que contraindicaban el tratamiento AF como las arteriopatías, los antecedentes tromboembólicos o tratamientos anticoagulantes previos (revertidos antes de la intervención), también lo es que estas condiciones no representan "*per se*" un incremento del riesgo de hemorragia. Además, a excepción de la insuficiencia renal, en la muestra de estudio no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre estas condiciones clínicas y el riesgo de transfusiones, por lo que dichas variables no actuaron como factores de confusión. En el presente estudio, se observó que la insuficiencia renal representó un factor de riesgo de transfusión, lo que podría explicarse por la anemia asociada a esta condición clínica y mayor tendencia al sangrado de estos pacientes²². El efecto de la insuficiencia renal se ajustó en el análisis multivariado. Como en ensayos clínicos previos, se observó que la anemia preoperatoria es uno de los factores de riesgo más potentes para transfusión¹⁴. Así, de los pacientes que llegaron anémicos a la cirugía y que no recibieron tratamiento *ad hoc*, el 60% necesitó transfusión. Mientras que, de los pacientes anémicos que recibieron rhEPO y hierro preoperatorio, ninguno requirió transfusión. Estos resultados son coincidentes con la literatura científica que ha demostrado la eficacia de rhEPO perioperatoria en distintos ensayos clínicos^{15,18-21}. Por otro lado, el clampaje de los drenajes del campo operatorio las primeras 4 horas p.o. no mostró efectividad como estrategia de ahorro de sangre, en nuestra serie. En cuanto a la dosis y duración del tratamiento con TRAN¹³, Harrow et al²³. encontraron que 10 mg kg⁻¹ fue la dosis mínima necesaria para obtener el efecto anti-hemorrágico deseado. Dado que la duración media del efecto de TRAN es alrededor de tres horas, una segunda dosis fue administrada después de este período para prolongar el efecto durante las primeras seis horas, cuando se produce el mayor sangrado¹⁴. En cuanto a EACA, se usó una menor dosis de carga que las utilizadas en otros estudios, pero mayor que la recomendada por el laboratorio, seguida durante tres horas de una perfusión continua a dosis similares a las utilizadas en otros estudios^{8,10,24}, atendiendo a la breve vida media del agente.

En relación con la seguridad del TRAN, la ausencia de complicaciones tromboembólicas observada en el presente estudio coincide con la mayoría de los ensayos clínicos, aunque en muy escasos trabajos se ha realizado un "*screening*" sistemático postoperatorio con eco-doppler o flebografía de todos los pacientes^{5,11-13}. Similar seguridad mostró el tratamiento con EACA, con la salvedad del episodio de parada cardiorrespiratoria que se produjo habiendo finalizado la intervención, después de la extubación, con el diagnóstico final de discinesia apical transitoria. Es decir, una disfunción

miocárdica con *shock* cardiogénico con resultado de paro cardiorrespiratorio, sin una relación aparente directa con algún aspecto del acto anestésico quirúrgico y, según nuestro conocimiento, sin relación conocida con el EACA. Por otro lado, tampoco se detectó en el postoperatorio ningún episodio de angor, ictus, lipotimia o arritmia cardíaca que se pudiera relacionar con la estrategia restrictiva de transfusión utilizada.

Las principales limitaciones del presente estudio son las propias del diseño observacional utilizado. Así, en primer lugar, la no aleatorización en la asignación a los grupos de estudio puede comprometer su homogeneidad y comparabilidad. De hecho, se encontraron diferencias significativas entre grupos en relación a la edad, riesgo ASA, anemia preoperatoria y algunas comorbilidades como las cardiopatías y la insuficiencia renal. Como ya se ha comentado, en la fase de análisis se ajustó el efecto de la intervención de estudio por el de aquellas variables que pudieran actuar como confundidoras mediante regresión logística multivariada. En segundo lugar, la recogida retrospectiva de los datos a partir de las historias clínicas condiciona la calidad de los datos, especialmente la existencia de valores perdidos. En este sentido, a pesar de que todas las variables establecidas en el protocolo de estudio deberían registrarse de forma sistemática en la práctica clínica habitual y que la existencia de transfusión sanguínea estaba muy bien documentada y registrada, en algunos casos fue imposible calcular la hemorragia total a partir de la volemia teórica y el descenso del Hto, por carecer de un hemograma entre el 3^{er} y 6^o día p.o. No se utilizaron los datos de los 2 primeros días p.o. porque durante este período persiste en muchos casos algún grado de hemorragia y todavía no se ha alcanzado la estabilidad intravascular, por lo que los datos hematimétricos no indican aún la magnitud de la pérdida. En tercer lugar, el limitado tamaño de la muestra puede considerarse también una limitación del estudio, especialmente en la evaluación de posibles efectos secundarios de baja incidencia. Finalmente, la falta de un "*screening*" sistemático de complicaciones trombóticas postoperatorias en la práctica habitual puede limitar la detección de los posibles efectos secundarios del TRAN en PTR. A pesar de ello, se estudiaron con eco-doppler todos aquellos pacientes con sospecha clínica de complicaciones trombóticas y se descartaron dichas complicaciones en todos los casos, por lo que, en caso de existir, serían de tipo subclínico.

En conclusión, en condiciones clínicas habituales el tratamiento con TRAN ha mostrado ser una estrategia segura y efectiva para reducir la tasa de pacientes transfundidos y el número de CH requeridos en PTR, por lo que debería recomendarse en todas aquellas personas en las que no exista contraindicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jansen AJ, Andreica S, Claeys M, D'Haese J, Camu F, Jochmans K. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 1999;83(4):596-601.
2. Fahmy NR, Patel DG. Hemostatic changes and postoperative deep-vein thrombosis associated with use of a pneumatic tourniquet. *J Bone Joint Surg (Am).* 1981;63-A:461-5.
3. Risberg B. The response of the fibrinolytic system in trauma. *Acta Chir Scand.* 1985;Suppl 522:245-71.
4. Spahn DR, Casutt M. Eliminating blood transfusions. New aspects and perspectives. *Anesthesiology.* 2000;93(1):242-55.
5. Ho K, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care.* 2003;31(5):529-37.
6. Zohar E, Ellis M, Ifrach N, Stern A, Sapir O, Fredman B. The postoperative blood-sparing efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid after total knee replacement. *Anaesth Analg.* 2004;99(6):1679-83.
7. Yamasaki S, Masuhara K, Fuji T. Tranexamic acid reduces postoperative blood loss in cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(4):766-70.
8. Bennett-Gerrero E, Sorohan J, Gurevich M, Kazanjian P, Levy R, Barbera A, et al. Cost-benefit and efficacy of aprotinin compared with epsilon-aminocaproic acid in patients having repeated cardiac operations. *Anesthesiology.* 1997;87(6):1373-80.
9. Munoz J, Birkmeyer N, Birkmeyer J, O'Connor G, Dacey L. Is aminocaproic acid as effective as aprotinin in reducing bleeding with cardiac surgery. *Circulation.* 1999;99(1):81-9.
10. Hardy J, Belisle S, Dupont C, Harel F, Robitaille D, Roy M, et al. Prophylactic tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid for primary myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(2):371-6.
11. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;78(3):434-40.
12. Hiiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, Arvela JV, Niemela HM, Mantyla SK, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 1997;84(4):839-44.
13. 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.
14. Camarasa MA, Ollé G, Serra-Prat M, Martín A, Sánchez H, Ricós P, et al. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth.* 2006;96(5):576-82.
15. Conseiller C, Ozier Y, Rosencher N. Compensación de las pérdidas de glóbulos rojos en cirugía. *Encicl Méd Quir.* 2000-E-36-735-B-10.
16. Bierbaum B, Callaghan J, Galante J, Rubash H, Tooms R, Welch R. An analysis of blood management in patients having total hip or knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg Am.* 1999;81(1):2-10.
17. Camarasa M, Ollé G, Serra-Prat M, Palomera E, Jiménez Y, Opisso L. Efectividad de la donación de sangre autóloga preoperatoria en prótesis total de rodilla. *Med Clin (Barc).* 2006;127(15):572-3.
18. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion.* 2003;43(4):459-69.
19. Diaz C, Moral V. Análisis de la relación coste-efectividad de un programa de autotransfusión en cirugía protésica primaria de rodilla y cadera. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 1999;46(9):396-403.
20. Bisbe E, Sáez M, Nomen N, Castillo J, Santiveri X, Mestre C, et al. Eritropoyetina sola o como coadyuvante del programa de donación de sangre autóloga en cirugía ortopédica mayor. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2003;50(8):395-400.
21. Muñoz M, Naviera E, Campos A, Ramírez G. Utilidad clínica de la autotransfusión y la eritropoyetina en pacientes quirúrgicos o críticos. *Med Clin (Barc).* 2003;120(9):357-8.
22. Caravaca F. Anemia y alteraciones de la coagulación en la insuficiencia renal crónica. En: Hernando Avendaño L. *Nefrología Clínica.- Madrid.- 2ª Ed. Panamericana; 2003. p. 725-32.*
23. Horrow J, Van Riper D, Strong M, Grunewald K, Parmet J. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology.* 1995;82(2):383-92.
24. Harley B, Beaupré L, Jones A, Cinats J, Guenther C. The effect of epsilon aminocaproic acid on blood loss in patients who undergo primary total hip replacement: a pilot study. *Can J Surg.* 2002;45(3):185-90.