



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Prevención del sangrado postoperatorio en fracturas subcapitales de fémur tratadas mediante sustitución protésica: eficacia y seguridad del ácido tranexámico y la cola de fibrina

Tesis Doctoral
Marcos Jordán Sales

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

**Prevención del sangrado postoperatorio
en fracturas subcapitales de fémur tratadas mediante
sustitución protésica: eficacia y seguridad del ácido
tranexámico y la cola de fibrina**

Tesis Doctoral

Marcos Jordán Sales

DIRECTORES DE TESIS

Prof. Dr. Enric Càceres i Palou

Doctor en Medicina y Cirugía.

Profesor Catedrático del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Prof. Dr. Fernando Celaya Ibáñez

Doctor en Medicina y Cirugía.

Profesor asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Dra. M^a José Martínez Zapata

Doctora en Medicina y Cirugía por la UAB.

Centro Cochrane Iberoamericano-IIB Sant Pau.

TUTOR DE TESIS

Prof. Dr. Joan Carles Monllau García

Doctor en Medicina y Cirugía.

Profesor titular del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona.

UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona

FACULTAT DE MEDICINA
UNITAT DOCENT DE L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
DEPARTAMENT DE CIRURGIA

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación titulado

“PREVENCIÓN DEL SANGRADO POSTOPERATORIO EN FRACTURAS SUBCAPITALES
DE FÉMUR TRATADAS MEDIANTE SUSTITUCIÓN PROTÉSICA: EFICACIA
Y SEGURIDAD DEL ACIDO TRANEXÁMICO Y LA COLA DE FIBRINA”,

ha sido realizado bajo nuestra dirección y está en condiciones de ser presentado para su lectura
y defensa ante el tribunal correspondiente para obtener el grado de Doctor.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos,
firmamos el presente documento en Barcelona, julio de 2017

Enric Càceres i Palou

Fernando Celaya Ibáñez

María José Martínez Zapata

Joan Carles Monllau García

Agradecimientos

A mis hijos Marc, Alba y Luna porque sin ellos nada tendría sentido.

A mi madre Lourdes y al resto de mi familia por todo el cariño que me dan.

A mis directores de tesis (Prof. Enric Càceres, Dr. Fernando Celaya y Dra. Maria José Martínez) y tutor de tesis (Dr. Joan Carles Monllau) por el apoyo que me han mostrado para poder llevar a cabo este proyecto.

Al Centro Cochrane Iberoamericano-IIB Sant Pau por la ayuda infinita sin la cual nada sería igual, y particularmente a Esther Cánovas y María José Martínez.

A todos los miembros del staff del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en especial al Dr. Xavier Aguilera y compañeros del equipo de trauma y de rodilla, por la implicación en este estudio.

A todos los residentes del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau por su ayuda inestimable.

A la enfermería quirúrgica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau por su gran colaboración, con un especial cariño para Pitu y Lola.

A las secretarías del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Dolors y Marian, porque nunca fallan.

A todos los pacientes que asintieron a participar y a los investigadores de los diferentes hospitales implicados en este trabajo: Hospital Clínic de Barcelona, Parc Taulí de Sabadell, Hospital de Terrassa, Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona y Hospital Mutua de Terrassa, por su impagable colaboración.

A todos mis amigos y aquellos que me han apoyado en los tiempos más difíciles de mi vida, miles y millones de gracias.

INTRODUCCIÓN

La fractura proximal de fémur o de cadera es una patología prevalente e importante desde el punto de vista sanitario. Los pacientes con fractura de cadera habitualmente necesitan cirugía. El objetivo de la misma consiste en una rápida recuperación de los pacientes con las mínimas complicaciones. Es prioritaria la movilización y la incorporación rápida del paciente para evitar las complicaciones secundarias de un encamamiento prolongado. Por ello, las estrategias para mejorar los resultados clínicos se basan en disminuir el dolor, reducir el sangrado postoperatorio y mejorar el rango de movilidad y estabilidad del paciente.

La anemia es un hecho muy común en los pacientes que presentan una fractura de cadera. Esta anemia puede tener un origen multifactorial. Existe una pérdida de sangre por la misma fractura, también puede ser debida al sangrado intraoperatorio pero además pueden existir otros factores como una anemia previa, la presencia de comorbilidades y a una inhibición de la eritropoyesis debida a la inflamación producida por el traumatismo o por la cirugía realizada. Habitualmente el tratamiento de la anemia en los pacientes intervenidos por fractura de cadera consiste en la transfusión de concentrados de glóbulos rojos. Pero esto, no está exento de complicaciones.

El ácido tranexámico y la cola de fibrina han demostrado reducción de la pérdida sanguínea y los requerimientos transfusionales en pacientes programados para cirugía electiva de prótesis de rodilla y cadera. Sin embargo, no hay suficientes estudios que justifiquen esta recomendación en pacientes con fracturas de cadera. Investigar en este grupo de pacientes si estos tratamientos pueden reducir la morbilidad asociada al sangrado postoperatorio es una prioridad relevante.

OBJETIVOS

El objetivo principal de estudio fue evaluar la eficacia del ácido tranexámico y de la cola de fibrina administrados vía tópica en pacientes intervenidos de fractura subcapital de fémur mediante artroplastia. Es decir objetivar si estas intervenciones disminuyen la pérdida sanguínea postoperatoria, la necesidad

de requerimientos transfusionales y la estancia hospitalaria media de los pacientes intervenidos con respecto a la hemostasia habitual.

Otro objetivo fue valorar la seguridad de dichas intervenciones, analizando las complicaciones derivadas de la administración de los tratamientos, especialmente las complicaciones tromboembólicas y la mortalidad de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, paralelo y multicéntrico en pacientes con fractura de cadera que precisaron sustitución protésica, comparando tres grupos: un grupo control con hemostasia, un grupo tratado mediante 1 g de ácido tranexámico (ATX) (Amchafibrin®) tópico al final de la cirugía y otro grupo tratado con 10 ml de cola de fibrina (CF) comercializada (Evicel®), igualmente tópica al final de la cirugía. Se colocó en todos los pacientes un drenaje del nº 8 intraarticular para cuantificar las pérdidas sanguíneas postoperatorias. El seguimiento de los pacientes se realizó durante toda la estancia hospitalaria, al mes de la intervención quirúrgica (± 15 días) y telefónicamente al año .

Se estudió como variable principal la pérdida sanguínea recogida en los redones y como variables secundarias la sangre total perdida, la sangre oculta perdida, las transfusiones realizadas y el número de concentrados utilizados, la estancia media hospitalaria, las complicaciones de las diferentes intervenciones especialmente la complicaciones tromboembólicas y mortalidad y la incidencia de complicaciones médicas y quirúrgicas, incluidas las infecciones.

Se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) de la variable principal (pérdida hemática total), añadiendo un análisis de Dunnett, como test post-hoc. Sobre las variables cuantitativas sin problemas de normalidad, se aplicó el mismo análisis que para la variable principal, un ANOVA, facilitando para cada grupo el valor medio y su desviación típica (DE). En todos los casos el nivel de significación que se utilizó fue el usual del 5% ($p < 0,05$). El programa que se empleó para el análisis fue el SPSS19.

RESULTADOS

Se aleatorizaron un total de 158 pacientes repartidos en los tres grupos del estudio. (56 pacientes en el grupo con cola de fibrina, 52 en el grupo de ATX y 50 en el grupo de hemostasia habitual). En el análisis por intención de tratar, el sangrado total recogido por los redones fue menor en el grupo de ATX (148,62 ml, DE 122,72), respecto al grupo de CF (168,17 ml, DE 137,42) y control (201,53 ml, DE 166,46) ($p=0,178$). La sangre total perdida calculada por la fórmula de Nadler fue menor en el grupo de ATX que en el resto de los grupos: 1192,88 ml (DE 785,69) respecto a 1557,19 ml (DE 847,06) en el grupo control y 1620,44 ml (DE 1042,72) en el grupo con cola de fibrina ($p=0,063$). Igualmente la sangre oculta perdida fue menor en el grupo con ATX: 1172,51 ml (DE 695,27) respecto a 1370,17 ml (DE 822,68) del grupo control y a 1463,08 ml (DE 1035,36) del grupo de cola de fibrina ($p=0,321$). En el análisis por protocolo, los resultados fueron similares para el sangrado postoperatorio, excepto que en la variable sangre total perdida calculada por la fórmula de Nadler el ATX presentó significativamente menor pérdida sanguínea ($p=0,048$).

Respecto a la tasa transfusional, en el grupo de ATX el 33% de los pacientes necesitó transfusión, frente al 43% de los pacientes del grupo de cola de fibrina y un 44% del grupo control ($p=0,431$). Igualmente el grupo con menor número de unidades transfundidas fue el de ATX: 31 unidades, frente a las 41 del grupo control y las 50 del grupo de cola de fibrina ($p=0,722$).

No se presentaron reacciones adversas con relación de causalidad cierta relacionada con las intervenciones del estudio. Un paciente del grupo del ácido tranexámico presentó un ictus secundario a una arritmia con fibrilación auricular (ACxFA) de debut en el postoperatorio inmediato asociado a un tromboembolismo pulmonar (TEP) masivo.

La complicación médica más frecuente de los pacientes incluidos en el estudio fue la infección del tracto urinario, seguida de la retención aguda de orina y la infección de vías respiratorias bajas. Seis pacientes presentaron infección protésica (2 casos en cirugía primaria y 4 casos en cirugía de revisión por complicaciones). Cinco pacientes presentaron complicaciones técnicas intraoperatorias y 4 pacientes luxación protésica. Siete pacientes fueron éxitus durante el tiempo de seguimiento del estudio y otros 12 fallecieron durante el primer año post cirugía. La estancia media de los pacientes fue de 11,46 (DE 11,13) días. No existieron diferencias en los diferentes grupos del estudio. El grupo de CF presentó una estancia media de 11,26 (DE 10,58) días, 11,39 (DE 12,53) días en el grupo control y 11,72 (DE 10,27) días en el grupo con ATX ($p=0,969$).

DISCUSIÓN

El ATX tópico y la cola de fibrina aplicado en pacientes con cirugía protésica por fractura proximal de fémur no redujeron de manera significativa el sangrado postoperatorio por los redones respecto a la hemostasia habitual, ni el número de transfusiones respecto al grupo control. Estos resultados pueden haber tenido relación con las características de la población incluida con fractura de fémur, de edad avanzada, la cual conlleva una importante fragilidad y comorbilidades asociadas. La anemia es un hecho muy común en estos pacientes y se ve agravada por el sangrado de la fractura, la insuficiente hemostasia de estos pacientes y el estado de hipofibrinólisis provocado por el traumatismo y la cirugía realizada. Las dosis utilizadas y el volumen de dilución del ATX utilizado (1 g en 10 ml), así como la forma de administración de la cola de fibrina (por goteo) pudieron tener relación directa con los resultados de nuestro estudio. Posiblemente fueron insuficientes para producir un efecto significativo comparados con la hemostasia habitual.

CONCLUSIONES

La utilización del ácido tranexámico tópico y de la cola de administrados de forma tópica antes del cierre quirúrgico en los pacientes con una fractura subcapital de fémur intervenidos con artroplastias de cadera no redujo significativamente la pérdida sanguínea postoperatoria por los redones ni el número de transfusiones comparados con un grupo similar que sólo recibió hemostasia habitual.

La cola de fibrina y el ácido tranexámico tópico a las dosis utilizadas fueron tratamientos seguros.

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN

1.1	Fracturas del extremo proximal del fémur Repercusión social Diagnóstico y tratamiento	16
1.2	La anemia en el paciente con fractura de cadera	21
1.3	Métodos de reducción del sangrado en Cirugía Ortopédica y Traumatología	24
1.3.1	Adhesivo tisular o cola de fibrina	28
1.3.2	Ácido tranexámico	31
1.3.2.1	Ácido tranexámico tópico	34
1.3.2.2	Ácido tranexámico en fracturas de cadera	37
1.4	Justificación del estudio	43

2 HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

2.1	Hipótesis principal	50
2.2	Hipótesis secundarias	50

3 OBJETIVOS

3.1	Objetivo principal	54
3.2	Objetivos secundarios	54

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1	Diseño del estudio	58
4.2	Criterios de inclusión y exclusión de la población incluida en el estudio	58
4.3	Aleatorización de los pacientes	59
4.4	Intervenciones del estudio	60
4.5	Descripción del procedimiento quirúrgico	60
4.6	Protocolo transfusional	62
4.7	Variables del estudio	63
4.8	Cálculo del tamaño muestral	64
4.9	Análisis estadístico	65

5

RESULTADOS

5.1	Características de los pacientes incluidos	68
5.2	Sangrado perioperatorio	72
5.2.1	Análisis por intención de tratar	72
5.2.1.1	Variable principal	
5.2.1.1.1	Sangrado por el drenaje	72
5.2.1.2	Variables secundarias	72
5.2.1.2.1	Sangre perdida intraoperatoriamente	72
5.2.1.2.2	Sangre total perdida (fórmula de Nadler)	72
5.2.1.2.3	Sangre oculta perdida	72
5.2.2	Análisis por protocolo	75
5.2.2.1	Variable principal	75
5.2.2.1.1	Sangrado por el drenaje	75
5.2.2.2	Variables secundarias	75
5.2.2.2.1	Sangre perdida intraoperatoriamente	75
5.2.2.2.2	Sangre total perdida (fórmula de Nadler)	75
5.2.2.2.3	Sangre oculta perdida	76
5.3	Hemoglobina y requerimientos transfusionales	78
5.4	Eventos adversos	80
5.4.1	Eventos adversos relacionados con las intervenciones del estudio	80
5.4.2	Eventos adversos por complicaciones médicas	80
5.4.3	Eventos adversos por complicaciones de la prótesis articular y de la herida quirúrgica	82
5.4.4	Mortalidad a las 6 semanas y al año de la cirugía	85
5.5	Estancia media hospitalaria	86

6

DISCUSIÓN

90

7

CONCLUSIONES

98

8

ANEXOS

Anexo 1	Formula de Nadler	102
Anexo 2	Protocolo registrado en la base de datos ClinicalTrials Gov	103
Anexo 3	Aprobación del estudio por Comité Ético de Investigación Clínica y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	108
Anexo 4	Declaración de Helsinki	118
Anexo 5	Información al paciente y consentimiento informado	125
Anexo 6	Ficha técnica de la cola de fibrina (Evicel®)	131
Anexo 7	Ficha técnica del Ácido Tranexámico (Amchafibrin®)	146
Anexo 8	Foto de dispositivo de administración del Acido Tranexámico	157
Anexo 9	Abreviaturas del texto	158

9

REFERENCIAS

162



INTRODUCCIÓN

1.1 Fracturas del extremo proximal del fémur. Repercusión social. Diagnóstico y tratamiento.

Las fracturas proximales de fémur o fracturas de cadera suelen ser causadas por un traumatismo de alta energía en los adultos jóvenes, mientras que en los ancianos por uno de baja energía¹. Lo más frecuente es que las fracturas de cadera se produzcan en pacientes ancianos presentando una de las más altas tasas de morbilidad y mortalidad. En un meta-análisis² realizado en el 2012 que incluían a 75 estudios con 64316 pacientes intervenidos por fractura de cadera, la mortalidad perioperatoria al mes fue de 13,3%, entre 3 y 6 meses de 15,8%, al año de 24,5% y a los 2 años de 34,5%. En este estudio existía una fuerte asociación de 12 factores predictivos con la mortalidad como fueron la edad avanzada, el sexo masculino, el hecho de vivir en residencias de ancianos, la capacidad de deambulación preoperatoria limitada, la pobre actividad en la vida diaria, el elevado score anestésico preoperatorio (ASA), el estado mental precario, la existencia de múltiples comorbilidades, la demencia o el deterioro cognitivo, la diabetes, el cáncer y la existencia de patología cardíaca previa. Otros estudios^{3,4}, mostraron que el retraso o demora de la cirugía, especialmente más allá de 36-48 horas, se asoció a un importante aumento de la mortalidad entre el primer y tercer mes post cirugía.

Generalmente, estas fracturas ocurren en una paciente anciana octogenaria que sufre un traumatismo producido por una caída. El hecho de que afecte más al sexo femenino que al masculino, posiblemente esté relacionado con la mayor longevidad de las mujeres y la osteoporosis. Una de las consecuencias en los pacientes que han sufrido una fractura de cadera es que disminuye considerablemente su estatus funcional, del orden del 29% en las habilidades finas motoras al 56% en el índice de movilidad⁵. Además habitualmente tras una fractura del cuello del fémur la mayoría de los pacientes son incapaces de llegar al status funcional habitual de movilidad y de actividades diarias que tenían previamente a la fractura⁶. Así mismo, los factores predictivos más importantes para el cambio del destino del paciente al alta (principalmente a un centro sociosanitario) son la condición médica del paciente y el estado cognitivo y funcional que el paciente presentaba previamente al ingreso⁷.

Las fracturas de la porción proximal del fémur son un problema importante de salud, especialmente en las personas ancianas, en las que representan del 42% al 50,6% de todas las fracturas⁸. Durante los años 2000-2002 se produjeron en España 119.021 fracturas de fémur proximal, el 90,5% en pacientes de más de 65 años y el 74,3% en mujeres⁹. En un estudio realizado en Cataluña en el 2010, se recogió información de los hospitales públicos y se incluyeron un total de 721 fracturas proximales de fémur. El 43% de éstas fueron subcapitales y un porcentaje importante (85%) de ellas necesitó de la implantación de una prótesis parcial o total¹⁰. Un reciente estudio realizado en Inglaterra muestra que el coste medio intrahospitalario por paciente y episodio representa 10.896€, y se incrementa hasta 16.681€ para aquellos pacientes que requieren atención sanitaria continuada tras el alta¹¹.

La edad media de los pacientes con fractura de cadera está por encima de los 80 años, y casi el 80% de los fracturados son mujeres. El riesgo anual de sufrir una fractura de cadera se relaciona con la edad, y alcanza un 4% de riesgo en las mujeres con más de 85 años. De acuerdo con su localización de la fractura en el extremo proximal del fémur^{12,13,14}, la fractura puede afectar a la cabeza femoral (fractura subcapital), al cuello del fémur (fractura transcervical), a los trocánteres (fracturas pertrocantéreas o intertrocantéreas) o al segmento del fémur situado por debajo del trocánter (fracturas subtrocantéreas). Mientras que las fracturas de la cabeza y del cuello son intracapsulares, en el sentido de que la línea de fractura se encuentra en el interior de la cápsula articular, las fracturas pertrocantéreas y subtrocantéreas son extracapsulares, ya que la línea de fractura se encuentra fuera de la cápsula de la articulación de la cadera. Este hecho es fundamental puesto que la curación de las fracturas intracapsulares se complica por el escaso riego sanguíneo de la cabeza del fémur. Los vasos que pasan hacia la cabeza femoral para irrigarla, a través de la cápsula, pueden ser lesionados, especialmente si los fragmentos de la fractura se desplazan, lo que puede conducir a la necrosis de la cabeza.

La irrigación de la cabeza femoral¹⁵ depende principalmente de la arteria circunfleja femoral medial, que emite las ramas retinaculares, que a su vez dan origen a los vasos epifisarios superolaterales quienes son responsables del mayor aporte sanguíneo a la cabeza femoral. Los vasos que entran por el ligamento redondo irrigan solo una pequeña porción y las ramas de la circunfleja femoral lateral se distribuyen en el cuello y trocánter mayor. Debemos tener en cuenta que estas lesiones comprometen la circulación de la cabeza femoral y que mientras mayor sea el desplazamiento y el tiempo en iniciar el manejo apropiado peor será el pronóstico. Por ello constituyen una emergencia y un reto para el cirujano ortopédico.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico clínico de las fracturas de la cadera¹⁶ habitualmente no ofrece dificultades. En el contexto de un paciente anciano que cae desde su propia altura, el paciente presenta, casi de forma constante, dolor e impotencia funcional, rotación externa y acortamiento de la extremidad. En ocasiones pacientes con fracturas impactadas, incompletas o no desplazadas pueden realizar deambulaci3n con cojera, presentar dolor en regi3n inguinal y dolor con los movimientos de rotaci3n de la cadera.

La prueba diagn3stica de elecci3n consiste en una radiograf3a anteroposterior de pelvis y una axial de la cadera, con rotaci3n interna en casos dudosos para exponer todo el cuello femoral. Con dicha prueba se diagnostican pr3cticamente el 95% de las fracturas proximales de f3mur. En alguna ocasi3n las radiograf3as simples no confirman la sospecha cl3nica y se hace necesario acudir a otras t3cnicas de imagen diagn3sticas tales como la gammagraf3a 3sea, la tomograf3a axial computerizada (TAC) y/o la resonancia magn3tica (RM).

El tratamiento de este tipo de fracturas depende de varios factores, principalmente de la edad del paciente, la localizaci3n y el grado de desplazamiento de la fractura, especialmente cuando se trata de una fractura intracapsular. El tratamiento conservador es raras veces aplicado en la actualidad dados sus pobres resultados y las complicaciones que pueden presentarse en pacientes de edad avanzada que no pueden realizar deambulaci3n y en ocasiones ni sedestaci3n debido al dolor. Por ello, hoy en d3a, el tratamiento quir3rgico es el m3s frecuentemente realizado con una aceptaci3n universal^{17,18}.

Las fracturas extracapsulares se tratan habitualmente mediante reducci3n m3s osteos3ntesis con sistema de tornillo-placa deslizante (DHS: Dynamic hip screw) o con enclavado endomedular con fijaci3n simult3nea a nivel de la cabeza del f3mur¹⁹. Normalmente se utiliza el sistema DHS en fracturas pertrocant3reas estables y el enclavado endomedular en fracturas pertrocant3reas inestables y sobre todo en fracturas subtrocant3reas.

Para las fracturas intracapsulares existen 2 tipos fundamentales de tratamiento: la osteos3ntesis y la artroplastia de cadera. Para la elecci3n del tipo de tratamiento se tienen que tener en cuenta varios factores como son la edad del paciente, el tipo de fractura, el de desplazamiento de la misma y la reducci3n obtenida en el momento de la cirug3a. El tratamiento mediante osteos3ntesis se puede realizar mediante tornillos canulados o sistema DHS. La osteos3ntesis se utiliza habitualmente en fracturas no desplazadas (grados I y II de la clasificaci3n de Garden²⁰), y en las fracturas desplazadas en pacientes

jóvenes, habitualmente menores de 60 años, en los que en ocasiones se tiene que recurrir a la reducción a cielo abierto si no se logra una correcta reducción mediante técnicas cerradas²¹. La técnica más frecuente para fracturas subcapitales es la colocación de tres tornillos canulados que se pueden implantar de forma percutánea. Para fracturas transcervicales se suele colocar un sistema tipo DHS. La osteosíntesis en las fracturas intracapsulares no está exenta de complicaciones. Las más frecuentes son la pseudoartrosis (20-35%) y la necrosis de la cabeza femoral (10-20%), siendo descrita una tasa global de reintervenciones del 20 al 36%, en comparación con un 6 al 18% de reintervenciones en artroplastias²².

Las artroplastias están indicadas en las fracturas desplazadas (Garden III y IV) en pacientes de mayor edad, en casos con fractura asociada de la cabeza femoral y/o luxación de la misma, cuando existe un retraso de más de cinco días en la intervención quirúrgica, en fracturas patológicas y en aquellos casos en que existe una alteración patológica artrósica o reumática previa de la articulación coxo-femoral. Existen tres grandes grupos de artroplastias que se pueden utilizar: la hemiartroplastia monobloque o unipolar, la artroplastia bipolar o biarticular y la artroplastia total de cadera (ATC). Aunque existen controversias importantes acerca del tipo de artroplastia a utilizar en cada paciente, las hemiartroplastias monobloque están indicadas en pacientes muy mayores, con pocas expectativas de vida y con escasos requerimientos mecánicos^{23,24}. El principal problema de este tipo de artroplastia es la cotiloiditis erosiva²⁵ debido al impacto directo de la prótesis sobre el cartílago del acetábulo, especialmente en pacientes físicamente activos. Para evitarlo, se diseñaron las artroplastias bipolares cuyo diseño pretende crear dos articulaciones; una interna entre la cabeza femoral y el polietileno de la cúpula y otra externa entre la cúpula y el acetábulo del paciente. De esta forma se minimizaría la erosión de la prótesis sobre el acetábulo, aunque este hecho no está completamente probado y en algunos estudios recientes se ha descrito que las artroplastias bipolares no disminuyen a largo plazo la tasa de erosión acetabular²⁶. La hemiartroplastia monopolar también está asociada a mayor número de luxaciones²⁷ respecto a la bipolar y para algunos autores sería la hemiartroplastia biarticular el tratamiento de preferencia²⁸ respecto a la prótesis unipolar. No obstante, en dos metanálisis en el que sólo se revisan estudios prospectivos aleatorizados comparando la hemiartroplastia biarticular respecto a la unipolar, concluyen en que a medio-corto plazo los pacientes presentan un estado clínico y una satisfacción similar^{29,30}. En el primero de estos dos estudios concluyen así mismo en que la hemiartroplastia unipolar parece que es la mejor opción desde el punto de vista coste-efectividad en personas muy ancianas. Otro tema de controversia es la utilización de prótesis cementadas o no cementadas. Está descrito en la literatura el aumento de nivel de actividad y el menor grado de dolor en los pacientes intervenidos con hemiartroplastias

INTRODUCCIÓN

cementadas³¹. Así mismo las hemiartrplastias no cementadas están asociadas a un mayor número de complicaciones y en especial al aumento de fracturas intraoperatorias y postoperatorias^{32,33}, por lo que se recomienda la colocación de las hemiartrplastias con cemento. Este es un tema controvertido ya que existen estudios como el meta-análisis publicado por Ning *et al*³⁴ en el que se comparó el tratamiento con hemiartrplastias cementadas respecto a no cementadas en pacientes con fracturas desplazadas del cuello femoral, en el que se concluye afirmando que no existían diferencias significativas respecto a mortalidad, estancia media hospitalaria, pérdida sanguínea, tiempo quirúrgico, dolor residual y complicaciones entre ambos grupos de tratamiento.

Para muchos autores en pacientes más jóvenes (menores de 75 años) o en aquellos que presentan afectación artrósica previa de la cadera, la artroplastia total de cadera sería el tratamiento de elección ante una fractura subcapital de fémur desplazada. En un meta-análisis³⁵ que incluyó siete ensayos clínicos controlados y aleatorizados prospectivos con un total de 828 pacientes, se concluyó que la artroplastia total de cadera presentó mejores resultados funcionales y menor índice de reintervención que la hemiartrplastia en el tratamiento de las fracturas desplazadas de cuello femoral, a pesar de que existe una tasa mayor de luxación respecto al grupo de las hemiartrplastias. Datos similares son recogidos en otro metanálisis realizado por Burgers *et al*³⁶. La tendencia actual es recomendar en el paciente más activo y relativamente más joven que presenta una fractura subcapital de fémur desplazada una artroplastia total de cadera.

1.2 La anemia en el paciente con fractura de cadera

La anemia es un hecho muy común en los pacientes que presentan una fractura de cadera³⁷. La causa exacta de la anemia con frecuencia es difícil de saber. El origen de la anemia es multifactorial. Existe una pérdida de sangre por la misma fractura y el sangrado asociado que conlleva, también puede ser debida al sangrado intraoperatorio pero además pueden existir otros factores como una anemia previa o incluso por la hemodilución debido a los fluidos que en muchos casos se tienen que administrar desde el ingreso de los pacientes para la estabilización hemodinámica, la presencia de comorbilidades y a una inhibición de la eritropoyesis debida a la inflamación producida por el traumatismo provocador de la fractura o por la cirugía realizada³⁸. En muchos pacientes, debido a la edad avanzada, es frecuente la existencia de anemia previa al ingreso. Esta anemia previa al ingreso se ha relacionado con un aumento de la mortalidad con un riesgo relativo de 1.64 en un estudio publicado por Potter et al³⁹. En un estudio retrospectivo realizado sobre 3595 pacientes diagnosticados de fractura de fémur con 20 años de seguimiento se concluyó que los niveles iniciales de hemoglobina son el parámetro más útil para predecir mortalidad en los pacientes ancianos con una fractura de fémur⁴⁰. Así mismo la anemia preoperatoria está descrita como factor predictivo de la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes⁴¹. Spahn⁴² realizó una revisión de la literatura respecto a la anemia y su manejo en el paciente sometido a cirugía de cadera y rodilla. Incluyó seis estudios clínicos en pacientes con fractura de cadera. En estos pacientes se objetivó una anemia preoperatoria y en mayor grado postoperatoria (44 y 87% respectivamente). La anemia perioperatoria estaba asociada a una tasa media de transfusión del 44%, a un mayor porcentaje de infecciones postoperatorias (especialmente urinarias y de vías respiratorias), a una recuperación más precaria del estado funcional, a un aumento de la estancia media hospitalaria y a un aumento de la mortalidad. La anemia preoperatoria al ingreso en los estudios de Grusson et al⁴³ y de Halm et al⁴⁴, estaba asociada con un incremento de la estancia media y con el aumento de mortalidad de forma significativa. En un estudio prospectivo que incluyó 487 pacientes con fracturas consecutivas de cadera⁴⁵, la anemia postoperatoria se asoció significativamente a la incapacidad para caminar en los tres primeros días después de la cirugía, e igualmente con un significativo incremento de la estancia media hospitalaria y de la mortalidad.

INTRODUCCIÓN

A partir de la fórmula de Nadler⁴⁶ (Anexo 1) se puede calcular la sangre perdida oculta en función de la pérdida total de sangre, el nivel de hemoglobina y el volumen de sangre estimado, con un factor de corrección de aproximadamente un 10% secundario a la deshidratación, que es habitual en este tipo de pacientes. Foss et al⁴⁷ publicaron en 2006 un estudio acerca de la sangre oculta perdida tras la cirugía de fractura de cadera. En este estudio la pérdida total de sangre tras la cirugía por una fractura de fémur fue mayor a seis veces que la pérdida observada durante el procedimiento quirúrgico. Esto fue debido a la importancia de la sangre perdida oculta que es especialmente significativa en las pérdidas hemáticas de las fracturas intracapsulares. Para Foss et al, esta sangre oculta perdida se produjo por diversos factores como son el mismo traumatismo, lo cual es más significativo en las fracturas extracapsulares y especialmente en las fracturas subtrocantéreas, a la insuficiente hemostasia de estos pacientes que contribuye a la persistencia del sangrado y a otros posibles factores como podrían ser la toma de medicaciones anticoagulantes o situaciones que puedan favorecer la persistencia del sangrado.

El tratamiento más común que se realiza ante una anemia en un paciente con fractura de fémur es la transfusión de concentrados de glóbulos rojos o hematíes alogénico. Habitualmente los estudios realizados en pacientes con fractura de cadera reportan unos porcentajes elevados de transfusión de hematíes cercanos al 50%⁴². Swain et al⁴⁸ reportan que el número medio de unidades de concentrados de hematíes por paciente con una fractura de cadera es de 1,36. En un estudio publicado por Madsen et al⁴⁹ en el que se estudiaron los factores preoperatorios asociados con la transfusión en 986 pacientes con fractura de cadera, se concluyó que existían unos factores asociados a una alta tasa de transfusión: el sexo femenino, la longevidad, el elevado ASA, el grado de conminución de las fracturas, los niveles bajos de hemoglobina al ingreso, los pacientes que provenían de residencias o centros sociosanitarios y los pacientes que tomaban aspirina o algún inhibidor plaquetar. En el análisis multivariable, los pacientes con edad avanzada, con ASA mayor o igual a 3, que presentaban fracturas extracapsulares, con bajos niveles de hemoglobina al ingreso e ingesta previa de medicación antiplaquetar presentaban un mayor riesgo significativo de recibir una transfusión.

No obstante, las transfusiones alogénicas de concentrados de hematíes no están exentas de posibles complicaciones. Está descrito un mayor riesgo de infección en los pacientes con cirugía de fractura de cadera que han sido transfundidos^{50,51,52,53}. En un meta-análisis reciente realizado por Hill et al, está descrito un incremento del riesgo de infección postoperatoria debido a inmunomodulación⁵⁴ por la transfusión de sangre alogénica. Además están descritas reacciones agudas que se

producen habitualmente al cabo de pocos minutos o durante las primeras 24 horas como pueden ser las reacciones hemolíticas agudas⁵⁵, las reacciones alérgicas⁵⁶, el edema pulmonar agudo no cardiogénico⁵⁷, la presencia de fiebre⁵⁸ no relacionada con reacciones hemolíticas y la sobrecarga circulatoria⁵⁹ que es más frecuente en pacientes mayores con anemia crónica. También pueden existir reacciones crónicas⁵⁶ como pueden ser la inmunomodulación ya mencionada anteriormente, la existencia de un enfermedad del injerto contra el huesped (Graft versus host disease), la sobrecarga de hierro y coagulopatías asociadas a la transfusión. Además está descrita aunque con muy baja incidencia la posible transmisión de enfermedades víricas como la hepatitis B, la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana⁶⁰.

Engoren et al⁶¹ en 2008 publicaron un estudio retrospectivo en el cual se revisaron las historia clínicas de pacientes intervenidos de fractura de cadera entre 2003 y 2005. Se observó que las transfusiones de eritrocitos alogénicos en los pacientes sometidos a reparación quirúrgica de las fracturas de cadera se asociaba con un mayor riesgo de muerte, especialmente después de los noventa días post cirugía. La transfusión de sangre alogénica está igualmente relacionada con un mayor coste de las operaciones, incremento de la morbilidad y de la estancia hospitalaria de los pacientes⁶².

Para minimizar al máximo el número de transfusiones, respecto a los pacientes con fractura de cadera, algunos autores proponen realizar estrategias de transfusión restrictivas con niveles bajos de hemoglobina (Hb) (Hb de 7 a 8 g/dl) y en función de la clínica del paciente, respecto a estrategias liberales en las que se transfunde habitualmente con hemoglobinas por debajo de 10 g/dl⁶³. Aunque en otro trabajo publicado en 2011⁶⁴ se refleja que estas estrategias de transfusión liberal no reducen las tasas de mortalidad, no mejoran la imposibilidad de realizar deambulación independiente ni reducen la morbilidad hospitalaria en pacientes con riesgo cardiovascular. En algunas guías como la de la *American Association of Blood Banks (AABB)*⁶⁵ este hecho se reporta con un grado de recomendación 1A, es decir recomendación fuerte apoyada por evidencia de alta calidad.

También para disminuir el porcentaje de transfusiones y mejorar la anemia perioperatoria del paciente con fractura de fémur, se han publicado estudios en los que se recomiendan realizar tratamiento con hierro tanto oral⁶⁶ en el postoperatorio, como hierro endovenoso desde el primer día de ingreso. Cuenca et al⁶⁷, concluyen que la administración de hierro endovenoso es segura y efectiva para reducir la necesidad de transfusión de sangre en los pacientes con fractura subcapital de fémur desplazada. Esta

reducción en las necesidades de transfusión se acompaña además de una disminución de la morbi-mortalidad de los pacientes y del tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes.

1.3 Métodos de reducción del sangrado en Cirugía Ortopédica y Traumatología

La minimización de las pérdidas sanguíneas durante la cirugía y de la necesidad de transfusión de hemoderivados es un reto importante en cirugía ortopédica. Existen descritos planes y estrategias en este sentido especialmente en cirugía programada, los llamados “Patient Blood Management” (PMB)⁶⁸. Desde el punto de vista general, en cirugía ortopédica para un correcto manejo de la sangre, es fundamental la selección y optimización preoperatoria de los pacientes, el empleo de técnicas anestésico-quirúrgicas o de fármacos que minimicen las pérdidas sanguíneas perioperatorias, la optimización postoperatoria de los parámetros hematológicos del paciente y una estrategia transfusional institucional adecuada.

El establecimiento de criterios restrictivos transfusionales claramente definidos es la piedra angular de cualquier programa de PBM. Las guías de la AABB⁶⁵ recomiendan en pacientes hospitalizados adherirse a una estrategia de transfusión restrictiva (Hb de 7 a 8 g/dl) y en aquellos que presentan enfermedad cardiovascular preexistente considerar la necesidad de la transfusión cuando existe una Hb de 8g/dl o la aparición de síntomas. En nuestro país existe un documento de consenso respecto a la transfusión que es el Documento de Sevilla⁶⁹ que complementa a las guías de la AABB realizando recomendaciones parecidas.

La técnica anestésica de elección en los pacientes con fracturas de fémur, es la anestesia regional raquídea con control de la tensión arterial. Sin embargo, esta técnica está paradójicamente asociada a un aumento de la pérdida sanguínea intraoperatoria⁷⁰, cuando la presión intraoperatoria media durante

la cirugía es menor de 60 mmHg. Probablemente es debido a una disminución de la calidad de la hemostasia de este tipo de pacientes, lo cual favorecería un mayor sangrado.

Existen varios métodos para la reducción del sangrado o conservación de la sangre en cirugía ortopédica. Podemos diferenciarlos en dos grandes grupos, los métodos no farmacológicos y los farmacológicos.

MÉTODOS NO FARMACOLÓGICOS

- **Hemodilución normovolémica⁷¹**; sería un método para realizar en el intraoperatorio y consiste en la extracción y anticoagulación de un volumen determinado de sangre y su sustitución simultánea por cristaloides y/o coloides para mantener la normovolemia. Se realiza habitualmente tras la inducción anestésica y antes de la fase hemorrágica de la cirugía, administrándose esta sangre durante la intervención o bien una vez finalizada. La mayoría de los estudios no muestran una reducción significativa del riesgo de transfusión aunque su uso se ha asociado a una disminución del riesgo de infección y de eventos tromboticos⁷². No es una técnica que se utilice en la cirugía de fractura de cadera y el Documento de Sevilla 2013 no recomienda su uso rutinario.
- **Donación preoperatoria de sangre autóloga**; es una modalidad de autotransfusión que consiste en la extracción, en los días o semanas previos a la intervención, de una o varias unidades de la propia sangre del paciente, para ser utilizadas durante la intervención y/o en el postoperatorio inmediato. Se aplica a pacientes seleccionados, sanos, que se les va a intervenir quirúrgicamente y que las perspectivas de pérdida sanguínea y porcentaje transfusional son elevados (cirugía ortopédica electiva mayor de rodilla, cadera o columna)⁷³. Tampoco es una técnica que se pueda utilizar en la cirugía de las fracturas de fémur.
- **Recuperación de sangre del campo quirúrgico intra o postoperatoriamente**. Consistiría en la recuperación de la sangre drenada en el campo quirúrgico o por los sistemas de drenaje postoperatorios, y una vez filtrada, se le reinfunde al paciente intervenido. Se han publicado trabajos de su utilización en artroplastia total de rodilla⁷⁴, aunque debido a su elevado precio la relación coste-efectividad pone en cuestión su uso. Igualmente es una técnica que no se utiliza en cirugía de fractura de cadera.

INTRODUCCIÓN

- **Disminución de la presión de aspiración de los drenajes⁷⁵.** El uso de sistemas de drenaje postoperatorio es una práctica común en cirugía protésica, especialmente de rodilla y en menor grado en cadera. La ventaja teórica de la utilización de los drenajes postquirúrgicos es la reducción de la aparición de hematomas que están relacionados con un aumento del dolor, alteración de la cicatrización e infecciones postoperatorias. Así mismo dichos hematomas pueden prolongar la hospitalización de los pacientes y retrasar la rehabilitación. No obstante en ocasiones pueden producir importante sangrado, especialmente si están a elevada presión no permitiendo actuar a la hemostasia fisiológica del paciente. Tal como se demuestran en diferentes trabajos⁷⁶, disminuyendo la presión de aspiración de los drenajes se puede conseguir una disminución en el volumen de sangre recogida. Esta es una práctica útil en los pacientes que se intervienen por una fractura de cadera para minimizar pérdidas sanguíneas⁷⁷.
- **Vendaje compresivo y crioterapia.** Puede minimizar la formación de hematomas en la zona quirúrgica.
- **El uso de torniquete para disminuir el sangrado intraoperatorio.** Imposible de realizar en cirugía de la cadera.

MÉTODOS FARMACOLÓGICOS

- **Sustitutos artificiales de los hematíes.** La función principal de los hematíes es el transporte y la distribución tisular de oxígeno. Existen sustancias que tienen la capacidad de transportar oxígeno permaneciendo un tiempo determinado en el torrente circulatorio. Los más utilizados son los compuestos prefluorocarbonados y las soluciones de hemoglobina. No se utilizan de forma sistemática y tendrían uso en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas que comportan importantes pérdidas sanguíneas, especialmente realizando la combinación de la hemodilución normovolémica aguda con la administración de perfluorocarbonos.
- **Tratamientos que estimulan la eritropoyesis como la eritropoyetina y el hierro.** La eritropoyetina es una hormona que controla la producción de hematíes al estimular la diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. Su finalidad es la de acelerar la eritropoyesis antes y/o después de la

intervención. Se sintetiza fundamentalmente en las células del tejido intersticial renal y en el hígado, que responden a un descenso en el transporte del oxígeno. La eritropoyetina puede aumentar el valor de la hemoglobina entre 1,5 a 6,2 g/dL a los 10 días de su administración. Garcia Erce et al⁷⁸ publicaron en 2009 un estudio observacional en el que compararon un grupo de pacientes con fracturas de fémur tratadas preoperatoriamente con hierro endovenoso con un grupo de pacientes que recibían eritropoyetina al ingreso. Concluyeron que la administración preoperatoria de eritropoyetina estaba asociada con la reducción de transfusiones de sangre alogénica. El hierro endovenoso⁷⁹ (ev) también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la anemia. En una revisión publicada por Muñoz et al⁸⁰ concluyen que la ferroterapia tanto oral como endovenosa es útil en cirugía electiva y urgente, y que utilizada preoperatoriamente puede corregir la anemia y disminuir el número de unidades de sangre transfundidas, así como el porcentaje de pacientes transfundidos. Según este estudio, los efectos del hierro pueden verse aumentados con la utilización combinada de eritropoyetina.

- **Adhesivo tissular de fibrina.** La cola de fibrina (CF) humana a partir de donantes del banco de tejido, así como la comercializada, aplicada localmente a nivel de los tejidos blandos y óseos de una articulación puede contribuir al control del sangrado postoperatorio y presentar un efecto beneficioso sobre la cicatrización de la herida.
- **Fármacos promotores de la hemostasia.** La aprotinina es un polipéptido de origen bovino, que se utilizó para la reducción del sangrado en cirugía cardíaca⁸¹ y en transplantes renales⁸². Su mecanismo de acción es a través de un efecto protector sobre la función plaquetar y por una actividad antifibrinolítica. En cirugía ortopédica^{83,84}, se ha utilizado a dosis elevadas para el control del sangrado en cirugía mayor. No obstante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en 2007 la retiró en nuestro país por un aumento del riesgo de mortalidad asociado a su uso⁸⁵. El otro gran grupo de fármacos promotores de la hemostasia son los antifibrinolíticos. Son medicamentos sintéticos análogos de la lisina, es decir, que inhiben la conversión del plasminógeno a plasmina, realizando un efecto protrombótico. Pertenecientes a este grupo son el ácido Epsilon-AminoCaproico (EACA) y el ácido tranexámico (ATX). El EACA ha sido utilizado en cirugía cardíaca y transplantes hepáticos⁸⁶. Aunque se ha utilizado en cirugía de raquis para el tratamiento de la escoliosis^{87,88}, con buenos resultados de seguridad y eficacia respecto al sangrado postoperatorio, este fármaco presenta una potencia 10 veces inferior⁸⁹ al ATX, que es el fibrinolítico con mayor difusión y utilización en cirugía ortopédica y traumatología⁹⁰. El ATX endovenoso y tópico actúa impidiendo la lisis de la fibrina tan

necesaria en los procesos de hemostasia, y se ha demostrado su eficacia y seguridad en la disminución del sangrado post-operatorio a un bajo coste económico.

1.3.1 Adhesivo Tisular o Cola de Fibrina

Bergel⁹¹ en 1909 fue el primer autor en describir la fibrina como agente hemostático. En la segunda guerra mundial algunos quemados fueron tratados mediante injertos cutáneos que habían sido estabilizados con complejos de fibrinógeno y fibrina⁹². La mayoría de las colas de fibrina convierten el fibrinógeno en fibrina en una reacción catalizada por la trombina. Esto permite diferenciar las colas de fibrinas en autólogas u homólogas en función de donde procede el fibrinógeno si del propio plasma del paciente o de un pool de plasma de varios pacientes. La principal ventaja de la cola de fibrina autóloga es que reduce el riesgo de transmisión de enfermedades y el coste. Las colas de fibrina comercializadas son sin embargo homólogas y de alto coste. En la primera generación (Tisseel[®]/Tissucol[®]) se usaba el fibrinógeno humano y la trombina y aprotinina bovina para activarlo. Debido a la posibilidad de transmisión de enfermedades víricas, pronto éstas fueron sustituidas por trombina humana inactivada de virus⁹³. En una segunda generación (Quixil[®], Crosseal[®]), la aprotinina bovina fue sustituida por ATX. Debido a las dudas de seguridad con el ATX posteriormente se empezaron a comercializar colas de fibrina sin el ATX asociado (Evicel[®]).

La cola de fibrina se ha utilizado con éxito para reducir el sangrado local cuando se aplican sobre los tejidos óseos y blandos de la rodilla antes del cierre de la herida^{94,95,96}. Estimula la cicatrización de la herida y consecuentemente reduce la formación de adherencias, la artrofibrosis y mejora el rango de movilidad⁹⁷. En un estudio publicado en 1999, Levy et al⁹⁸ utilizaron el Quixil[®] en pacientes intervenidos con artroplastia total de rodilla comparándolo respecto a un grupo control concluyendo que el tratamiento con cola de fibrina es seguro y reduce la pérdida de sangre y las necesidades de transfusión. Iguales resultados reportan los estudios publicados por Wang et al⁹⁹ en 2001 y el publicado por Molloy et al¹⁰⁰. En 2013, Reinhardt et al¹⁰¹ realizaron un estudio sobre 114 pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla, en el cual compararon un grupo con cola de fibrina de nueva generación con un grupo con una infiltración local de adrenalina. No encontraron diferencias entre el sangrado total de ambos grupos, ni en el rango de movilidad. En cambio si encontraron diferencias significativas en el número total de unidades

transfundidas (grupo con cola de fibrina 7, grupo con adrenalina 15, $p=0,047$). Además por paciente transfundido, encontraron diferencias en el número de unidades que se transfundieron por paciente (grupo con cola de fibrina una unidad, grupo con adrenalina 1,67 unidades, $p=0,027$) sugiriendo que la cola de fibrina puede reducir la necesidad de transfusión de múltiples unidades.

En los últimos años han sido publicados varios meta-análisis respecto a la eficacia y seguridad de la cola de fibrina en la artroplastia total de rodilla. En dos de ellos se concluye que la cola de fibrina es efectiva y segura en dicha indicación^{102,103,104,105,106}. En el estudio de Liu et al¹⁰⁴ los autores sugieren a la vista de los resultados que la cola de fibrina puede reducir la pérdida de sangre y mantener niveles más altos de Hb especialmente cuando se utiliza a dosis altas y además no incrementa el riesgo de trombosis venosas profundas, infección, embolismo pulmonar y hematoma. En el mismo sentido el metaanálisis de Yang et al¹⁰⁵, afirmó que con dosis altas de cola de fibrina se reduce la tasa de transfusión y el número de unidades transfundidas, la estancia hospitalaria y las complicaciones, pero en cambio existe muy poco beneficio en cuanto a la sangre total perdida. Notarnicola et al¹⁰⁷ realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, con 90 pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla, y compararon un grupo control sin tratamiento, otro grupo que recibió dosis de 5 ml de cola de fibrina y otro grupo que recibió 10 ml de cola de fibrina. El estudio mostró una mayor eficacia en la prevención del sangrado perioperatorio en los grupos de cola de fibrina respecto al grupo control sin existir diferencias respecto a la dosis utilizada.

Existen dos estudios que comparan la cola de fibrina y el ácido tranexámico endovenoso en artroplastia de rodilla. En el estudio publicado por Molloy et al¹⁰⁰, (en el cual se comparó la cola de fibrina, el ATX ev y un grupo control con hemostasia habitual), se demostró que tanto el grupo de cola de fibrina como el grupo de ATX presentaban una disminución significativa en cuanto a la pérdida total de sangre respecto al grupo control, sin existir diferencias entre los grupos que habían recibido dichos tratamientos. En el estudio realizado por Aguilera et al¹⁰⁸, se comparó el ATX intravenoso, el Tissucol® (cola de fibrina comercializada) y la cola de fibrina fabricada por el Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña (BSTC), con un grupo donde se realizó la hemostasia habitual. Los resultados demostraron que el ATX fue efectivo para disminuir el sangrado y el número de transfusiones, mientras las colas de fibrina, tanto la humana de BSTC como la comercializada, no presentaron eficacia respecto al grupo control de hemostasia habitual.

Respecto a la cirugía de cadera existe en la literatura un menor número de publicaciones. En el primer estudio aleatorizado al respecto, publicado por Wang et al¹⁰⁹, se comparó un grupo tratado con cola

INTRODUCCIÓN

de fibrina (Quixil®) respecto a un grupo control de pacientes intervenidos electivamente de prótesis total de cadera, demostrándose resultados significativos a favor de la cola de fibrina en cuanto a la disminución del sangrado total perioperatorio. Posteriormente Mawatari et al¹¹⁰ publicaron un estudio prospectivo aleatorizado de 100 casos tratados mediante artroplastia total de cadera sin cementar. Se analizaron dos grupos comparativos, un grupo tratado con adhesivo de fibrina de sangre autóloga administrado en forma de spray y otro grupo control. Se objetivó una reducción estadísticamente significativa del sangrado postoperatorio de un 16% a favor de la cola de fibrina autóloga. Existen otros dos estudios comparativos publicados en artroplastia primaria de cadera de utilización de colas de fibrina autólogas^{111,112}, que presentaron reducción respecto al sangrado total y a las transfusiones realizadas sin significación estadística.

En un estudio publicado por Randelli et al¹¹³, comparando el Quixil® frente a un grupo control, se objetivó una caída de la Hb postoperatoria respecto a la basal significativamente menor en el grupo tratado con cola de fibrina en el séptimo día post cirugía. Ningún efecto adverso fue asociado al grupo con cola de fibrina. En otro estudio¹¹⁴ se comparó la utilización de cola de fibrina (Quixil®) frente a un grupo de ATX endovenoso y un grupo control sin tratamiento. Los resultados fueron estadísticamente significativos respecto a una disminución de la pérdida sanguínea en los grupos de ATX y de cola de fibrina respecto al grupo control. No obstante, no hubo diferencias entre el ATX y el grupo de cola de fibrina, aunque la pérdida de sangre fue mayor en el grupo de cola de fibrina (22% en el grupo con ATX, respecto a 32% en el grupo de cola de fibrina). Por último, reseñar un estudio aleatorizado en el cual se comparó la reducción en la pérdida de sangre en pacientes intervenidos electivamente de artroplastia total de cadera no cementada¹¹⁵ entre tres grupos de intervención: un grupo tratado con 10ml de cola de fibrina (Quixil®), un grupo en el que se utilizó un coagulador bipolar de termofrecuencia y un grupo control donde la hemostasia se realizó con electrocoagulador habitual. El grupo de cola de fibrina tenía la menor pérdida de sangre significativamente reducida en comparación con el grupo control y el grupo del coagulador bipolar. Comparando la pérdida de sangre del grupo con coagulador bipolar con respecto al grupo control está fue remarcable a las 48 horas, en cambio la reducción del sangrado por la cola de fibrina fue significativa en todo momento del ingreso del paciente.

Ghoz et al¹¹⁶ publicaron un estudio retrospectivo respecto al uso de Quixil® en cirugía protésica de revisión de cadera, concluyendo que el uso de este adhesivo de fibrina puede ser efectivo en la reducción de los requerimientos de transfusión y en la prevención del descenso postoperatorio de hemoglobina en los pacientes sometidos a este tipo de cirugía.

También se han reportado dos revisiones sistemáticas y meta-análisis respecto a la utilización de cola de fibrina en artroplastia total de cadera. En el trabajo de Li et al¹⁰⁶ se concluyó en que el uso de la cola de fibrina puede reducir de forma efectiva la necesidad de transfusión, la pérdida de sangre total y el volumen de drenaje postquirúrgico sin incrementar la tasa de infección. Por otro lado, la revisión realizada por Wang Z et al¹¹⁷ concluyó afirmando que la administración de cola de fibrina en la artroplastia total de cadera puede reducir la pérdida total de sangre, la caída postoperatoria de hemoglobina y las necesidades transfusionales, sin que existan efectos adversos relacionados con la medicación.

En cambio, no existen publicaciones respecto a la utilización de cola de fibrina en pacientes con fractura de fémur.

1.3.2 Ácido Tranexámico

El ATX es un derivado sintético de la lisina con actividad antifibrinolítica pura. Su mecanismo de acción se basa en la capacidad de unirse al plasminógeno en el lugar de unión de la lisina¹¹⁸, que es el punto por el que el plasminógeno se une a la fibrina. De esta forma se impide la formación de plasmina, la cual tiene un mecanismo de acción de degradar la fibrina, es decir, actúa frenando el sistema fisiológico de la fibrinólisis⁸⁹. Inhibe la actividad proteolítica de la plasmina (principal fibrinolítico fisiológico) y la conversión del plasminógeno en plasmina por el activador tisular del plasminógeno. También se ha descrito un posible efecto de protección plaquetar, basado en el efecto antiplasmina y en la inhibición del factor de activación plaquetar¹¹⁹. Clínicamente se produce una inhibición de la fibrinólisis tisular y la consiguiente estabilización de los coágulos. Su acción es básicamente profiláctica, perdiendo gran parte de su eficacia si se administra una vez iniciada la cirugía¹²⁰. Macroscópicamente produce una estabilización de los coágulos sanguíneos. El ATX inhibe la fibrinólisis localmente, pero no afecta a la fibrinólisis en el plasma de la circulación venosa periférica¹¹⁸. Por esto es por lo que no induce un estado protrombótico sistémico¹²¹.

Cuando se administra el ATX intravenosamente, tiene una vida media de 2 horas¹²² y permite inhibir la fibrinólisis durante 6 horas tras una inyección única¹²³. Después de una inyección de 15 mg/kg, su concentración plasmática permanece por encima de la concentración eficaz necesaria para inhibir la fibrinólisis (13 µg/mL) durante más de 4 horas¹²⁴. El ácido tranexámico penetra fácilmente en las grandes

INTRODUCCIÓN

articulaciones, alcanzando en el líquido articular una concentración comparable a la plasmática, a los 15 minutos de su administración intravenosa¹²⁵. Sin embargo, es desconocida su farmacocinética cuando se administra vía intrarticular. Su eliminación es vía renal.

Debido a la eficacia y el muy bajo costo del ATX (1000 mg= 1 Euro) su utilización está siendo progresivamente mayor en cirugía ortopédica, especialmente en cirugía protésica y en cirugía de la columna. No obstante la seguridad es un tema que crea bastante incertidumbre. Según la ficha técnica, en pacientes con antecedentes familiares o personales de enfermedades tromboembólicas, el ATX se debe de administrar sólo si existe una clara indicación. Igualmente se debe administrar con precaución en los pacientes que reciben anticonceptivos orales o tratamiento hormonal sustitutivo, especialmente estrógenos, por el riesgo aumentado de trombosis. También se debe ajustar la dosis en personas con insuficiencia renal leve o moderada. Su uso está totalmente contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Tras la publicación de los resultados del ensayo clínico CRASH-2¹²⁶, el uso del ATX ha aumentado. En este estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado y a doble ciego que evalúa la administración de ATX endovenoso frente a placebo en 20.211 pacientes que presentaron una lesión por politraumatismo severo, los resultados demostraron una disminución significativa de todas las causas de mortalidad y el riesgo de muerte global por sangrado en el grupo de pacientes tratados con ATX. En este estudio se administró un 1 g endovenoso al paciente en la ambulancia medicalizada del accidente y posteriormente 1 g endovenoso a las 8 horas.

Se han publicados trabajos donde se reporta la utilización del ATX ev en cirugía cardiovascular^{127,128}, con resultados favorables en cuanto a la reducción del sangrado postoperatorio, sin aumentar las complicaciones tromboembólicas ni la mortalidad.

El ATX administrado intravenosamente ha demostrado eficacia en la reducción de las pérdidas sanguíneas y las necesidades de transfusión sin aumentar los efectos adversos trombóticos en la cirugía protésica primaria de rodilla^{129,130,131,132} y primaria de cadera^{133,134,135,136}. También existen publicaciones respecto a su utilización en cirugía de revisión de prótesis de rodilla¹³⁷, cirugía protésica de revisión de cadera¹³⁸ y cirugía espinal¹³⁹.

Existen autores que han estudiado cual sería el tiempo más adecuado de administración del ATX para conseguir la máxima reducción del sangrado. El estudio de Tanaka et al¹⁴⁰ en artroplastia de rodilla concluyó que dos inyecciones de ATX administradas: la primera preoperatoriamente en la inducción anestésica y la segunda una vez retirado el torniquete de hemostasia, reducen significativamente la pérdida sanguínea sin incremento del riesgo de complicaciones tromboembólicas. En artroplastia total de cadera se han realizado estudios similares para intentar encontrar el momento ideal de administración del ATX para disminuir al máximo la pérdida de sangre. Comparando un grupo control frente a otros cuatro grupos con diferentes tiempos respecto a la administración del ATX, Imai et al¹⁴¹ encontraron que la pérdida intraoperatoria de sangre en los grupos de administración preoperatoria del ATX fue significativamente más baja que en los grupos con administración postoperatoria. Concluyeron afirmando que 1 g de ATX en 10 minutos antes de la cirugía y 6 horas después de la primera administración es la pauta más efectiva para la reducción de la pérdida de sangre durante la artroplastia total de cadera.

Existen meta-análisis que muestran la eficacia del ATX en la disminución de la pérdida sanguínea y la necesidad de transfusión, sin presentar aumento de los efectos adversos protrombóticos en la artroplastia total de rodilla y cadera^{142,143,144,145,146,147}. Además han sido publicadas revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados que corroboran este resultado también en pacientes con lesiones traumáticas agudas. En el estudio de Roberts et al¹⁴⁸, se concluyó que el ATX reduce la mortalidad en los pacientes con sangrado agudo sin aumentar el riesgo de eventos adversos. El mismo grupo, en los años siguientes, publicaron dos nuevos meta-análisis^{149,150}, que reafirmaron dichas conclusiones respecto a la utilización de ATX en el paciente con politraumatismo agudo, añadiendo que el ATX debería ser administrado tan pronto como fuera posible en las primeras tres horas después del traumatismo. Henry et al¹⁵¹ publicaron en 2011 otro meta-análisis extenso realizado sobre la utilización del ATX en pacientes sometidos a cualquier tipo de intervención quirúrgica. En esta última revisión sistemática los autores realizaron un análisis de subgrupo por tipo de cirugía. Los resultados en cirugía ortopédica fueron claramente favorables al ATX (27 estudios incluidos con un total de 1.481 pacientes; resultado de la variable pacientes transfundidos RR=0,49; IC95% 0,39-0,62).

En relación a la seguridad del ATX en, dos estudios retrospectivos demostraron que es seguro. En el estudio de Poeran et al¹⁵² se incluyeron 872.416 pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla o cadera de 510 hospitales americanos en el período comprendido entre 2006-2012. Se comparó un grupo

INTRODUCCIÓN

de ATX en respecto a un grupo control sin tratamiento. La tasa de transfusión disminuyó de un 20% en el grupo control a un 7,7% en el grupo con ATX, la tasa de complicaciones tromboembólicas fue de un 0,6% en el grupo de ATX frente a un 0,8% en el grupo control, la tasa de fallo renal agudo fue de 1,2% en el grupo con ATX y de 1,6% en el grupo control y la tasa de las complicaciones en conjunto fue de un 1,9% en el grupo con ATX frente a un 2,6% del grupo control ($p < 0,01$). Por lo que el estudio concluyó afirmando que el ATX era efectivo en reducir la necesidad de transfusiones sin incrementar el riesgo de complicaciones. En el estudio retrospectivo de Duncan et al¹⁵³, que incluyó 13.262 pacientes con cirugía electivas de prótesis total de rodilla o cadera en un período de cinco años, se objetivó que los pacientes que habían recibido ATX no presentaban un mayor riesgo de trombosis venosas profundas ni aumento en la mortalidad en los primeros 30 días post cirugía.

1.3.2.1 Ácido Tranexámico Tópico

Desde que Tatar et al¹⁵⁴ en 1993 utilizaran por primera vez fármacos promotores de la hemostasia tópicos (aprotinina) en cirugía cardíaca, distintas publicaciones han demostrado que la actividad antifibrinolítica provocada por la aplicación tópica de antibrinolíticos como el ATX es efectiva en la prevención del sangrado. Por ejemplo, en pacientes afectados de hemofilia al practicarse extracciones dentarias, en pacientes que son tratados con anticoagulantes, y también de forma habitual en otras especialidades como en otorrinolaringología en el tratamiento de la epistaxis, en cirugía de la vesícula biliar y en hemorragias ginecológicas.

En cirugía cardíaca^{155,156}, la aplicación tópica del ATX es una técnica de uso cada vez más frecuente. De Bonis et al¹⁵⁷ en un estudio prospectivo en pacientes que se intervienen de bypass arterial coronario, comparando un grupo de pacientes con ATX frente a un grupo control, concluyeron que con la aplicación tópica de 1 g de ATX en la cavidad pericárdica se reducen las pérdidas hemáticas significativamente respecto a un grupo control, sin verse asociadas complicaciones por usarlo. Además, consideraron que si se administrara una dosis mayor de ATX se podría prolongar el efecto hemostático. Esta hipótesis concuerda con los resultados obtenidos previamente en pacientes intervenidos de la cavidad bucal que eran tratados con anticoagulantes¹⁵⁸. En el estudio de De Bonis¹⁵⁷ no se pudo demostrar el paso del ATX al plasma tras la aplicación tópica en la cavidad pericárdica. Pudiera ser debido a que el mismo pericardio

actuara como barrera, provocando que el fármaco permanezca dentro de la cavidad sin llegar al torrente sanguíneo. Sin embargo, en ginecología, Moodley et al¹⁵⁹ demostraron que el ATX una vez administrado tópicamente se podía detectar en sangre tras ser absorbido por el epitelio vaginal. Existe una revisión de estudios aleatorizados prospectivos en el que se analiza la reducción del sangrado en todo tipo de cirugía¹⁶⁰. Sobre un total de 29 estudios analizados acerca de 2162 pacientes, se concluye que existe evidencia para afirmar que el ATX tópico reduce el sangrado y las transfusiones en los pacientes sometidos a cirugía.

La eficacia de la administración tópica o intraarticular del ATX también se ha evaluado en cirugía ortopédica. Existe una gran variabilidad en la dosis que se han utilizado de ATX tópico. Las dosis publicadas en la literatura oscilan entre los 250 mg hasta 3,5 g de ATX^{161,162,163,164,165,166,167}. La mayoría de los estudios concluyen en que el ATX tópico reduce el sangrado postoperatorio y disminuye las tasas de transfusión, sin incrementar las complicaciones mayores, en especial las tromboembólicas.

Wong et al¹⁶¹ publicaron un ensayo clínico que evaluó el ATX tópico en pacientes intervenidos de artroplastia de rodilla. En el estudio diferenciaron tres grupos de pacientes: un grupo que recibió 1,5 g de ATX tópico, otro grupo 3 g de ATX tópico y un grupo placebo en el que se realizó hemostasia habitual. En los grupos que recibieron 1,5 g y 3 g de ATX tópico se objetivó una reducción del volumen de pérdidas sanguíneas del 20% y 25% respectivamente frente al grupo placebo. Los resultados de este estudio sugirieron la existencia de un efecto dosis-dependiente del ácido tranexámico administrado intrarticularmente. Por otra parte, se estudiaron las concentraciones plasmáticas que alcanza dicho fármaco administrado por esta vía. El estudio demostró unos niveles de ATX en plasma a los 80 minutos aproximadamente de 4,5 mg/l (rango: 3,5 a 5,4) y de 8,5 mg/l (rango: 7,2 a 9,9) según la dosis administrada (1,5 g y 3 g respectivamente). Sin embargo no se hizo un estudio farmacocinético y, por tanto, se desconoce cuándo se produce ni cual es la concentración máxima en sangre. En la literatura médica no hemos identificado ningún estudio que analice este parámetro.

Roy et al¹⁶⁸ publicaron un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego comparando un grupo tratado con ATX (500 mg/5ml) administrado a través del redón de drenaje inmediatamente después del cierre de la herida quirúrgica, respecto a un grupo control. El resultado obtenido fue favorable a la aplicación local de ATX en la reducción de la pérdida de sangre, así como las necesidades transfusionales tras una artroplastia total de rodilla.

INTRODUCCIÓN

En un ensayo clínico multicéntrico prospectivo aleatorizado publicado por Aguilera et al¹⁶⁹, en 150 pacientes intervenidos de prótesis primaria de rodilla donde se comparó el ATX ev (dos dosis de 1 g ev administradas en la inducción anestésica y al acabar la intervención) y el ATX tópico intrarticular (1 g administrado en spray antes del cierre de la herida quirúrgica) con un grupo de pacientes con hemostasia habitual, no hubo diferencias significativas en la sangre total perdida entre los dos grupos de ATX (ev y tópico), sin embargo hubo diferencias significativas respecto al grupo control. Así mismo la necesidad de transfusión fue significativamente mayor en el grupo control ($p=0,005$). No se encontraron diferencias en los diferentes grupos respecto a los efectos adversos. En dicho estudio tanto la administración de 1 g de ATX tópico como 2 g de ATX ev fueron estrategias seguras y más eficaces que la hemostasia habitual, reduciéndose la pérdida sanguínea y los requerimientos transfusionales en cirugía protésica primaria de rodilla.

Alshryda et al¹⁷⁰ en el estudio TRANX-K, demostraron una reducción significativa del riesgo de transfusión asociada al uso de ATX tópico en artroplastia primaria de rodilla (25,4% en el grupo control y 7,5% en grupo de ATX tópico $p=0,001$), una reducción de la pérdida de sangre de 168 ml ($p=0,0003$), una reducción de la estancia media hospitalaria de los pacientes de 1,2 días (2,43 días vs 0,05, $p=0,041$) y del coste por episodio quirúrgico de 333 libras esterlinas (630 vs 37, $p=0,028$). En el estudio de Chimento et al¹⁷¹ donde se revisaron retrospectivamente 683 artroplastias primarias de rodilla (373 realizadas en 2010 sin ATX y 310 realizadas en 2011 con ATX tópico) concluyeron que la utilización de ATX tópico es segura, efectiva y además ahorra una media de 1500 \$ por paciente.

Se han publicado dos meta-análisis^{172,173}, que confirman que el ATX tópico reduce la pérdida sanguínea y la necesidad de transfusión en artroplastia total de rodilla primaria. En ellos se concluye además que el efecto es mayor en dosis superiores a 20-30 mg/ml de ATX tópico (>2-3 g).

Respecto a la utilización del ATX tópico en artroplastia total de cadera existen diferentes estudios que confirman la eficacia y seguridad del ATX en la cirugía de protésica de cadera^{165,166,167,174,175,176,177}. El primer estudio en publicarse, el TRANX-H¹⁷⁴, fue un estudio prospectivo controlado aleatorizado en el cual se comparó en un muestra total de 161 pacientes intervenidos de artroplastia total de cadera primaria electiva, un grupo con ATX tópico (1 g en 50 ml de suero salino) respecto a un grupo control sin ATX. El ATX tópico fue efectivo en la reducción de la pérdida sanguínea y la necesidad de transfusión, evitándose las complicaciones potenciales que pudiera tener la administración endovenosa. En un estudio publicado por Gao et al¹⁷⁸, en 107 artroplastias totales de cadera se comparó la utilización de 3 g de ATX tópico en

un grupo frente a otro con 3 g de ATX tópico más la aplicación local de 0,25 mg de epinefrina al 1/200000. Se objetivó una reducción total de la pérdida de sangre ($p=0,009$), una reducción de la sangre oculta ($p=0,001$) y de la tasa de transfusión (1,9% vs 9,3%) a favor del grupo con epinefrina.

Existen publicados meta-análisis sobre la utilización del ATX tópico en la cirugía primaria protésica de cadera^{177,179,180} que concluyen con resultados similares, es decir disminución significativa de la pérdida de sangre y de la necesidad de transfusiones sin incrementar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Se han realizado estudios controlados comparativos en cuanto a la utilización de ATX tópico frente al uso de ATX endovenoso tanto en cirugía de artroplastia de cadera^{181,182,183} como de rodilla^{184,185,186}. En todos los estudios se concluye afirmando que las dos vías de administración son eficaces y seguras. Así mismo se han realizado estudios para valorar el costo-beneficio de la utilización de ATX tópico^{187,188}, objetivándose una reducción de las tasas de transfusión y de los costes globales del procedimiento quirúrgico.

Varios meta-análisis^{146,189,190} publicados que comparan el ATX tópico respecto al ATX endovenoso y al placebo, tanto en cirugía de cadera como de rodilla, confirman la seguridad y eficacia de ambos tipos de vías de administración. Alshryda et al¹⁸⁹ concluyen que la tasa de eventos tromboembólicos con el ATX tópico fue similar a la que se obtuvo en el grupo con placebo. Además en este trabajo, comparaciones indirectas con estudios que evaluaron el uso de placebo vs ATX endovenoso vs ATX tópico, mostraron que la administración tópica era superior a la endovenosa y se concluyó afirmando que el ATX tópico es un método seguro y efectivo para reducir la necesidad de transfusión en cirugía protésica primaria de rodilla y cadera. No obstante señalaron que se requerían más estudios para establecer la dosis óptima para su uso tópico.

1.3.2.2 Ácido Tranexámico en Fracturas de Cadera

En la tabla 1 se resumen los diferentes trabajos publicados de ATX en pacientes con fracturas de fémur. Actualmente existen nueve publicaciones en las cuales se ha evaluado el ATX para disminuir la pérdida postoperatoria de sangre y transfusiones en pacientes con fracturas de cadera. La mayoría de los estudios han evaluado su administración endovenosa.

INTRODUCCIÓN

El primer trabajo, publicado por Sadeghi et al¹⁹¹ en 2007, se trató de un estudio prospectivo en el que se incluyeron 67 pacientes, de los cuales 32 recibieron un bolus de ATX (15 mg/kg/) ev antes de la incisión quirúrgica y los otros 35 pacientes hemostasia habitual. El sangrado intraoperatorio fue significativamente menor en el grupo con ATX respecto al grupo control (652 ± 228 ml vs 1108 ± 372 ml, $p < 0,003$) aunque no hubo diferencias en la estancia media hospitalaria de los pacientes ($4,3 \pm 6$ días en el grupo de ATX vs $5,8 \pm 1,5$ días en el grupo control $p > 0,05$).

El estudio de Zufferey et al¹⁹² fue prospectivo y realizado en pacientes con fractura de fémur intervenidos en las primeras 48 horas tras su ingreso. En este estudio se aleatorizaron 110 pacientes con fracturas de fémur, de éstos 57 recibieron una dosis de 15 mg/kg ev de ATX en el momento de iniciar la cirugía y tres horas más tarde una segunda dosis idéntica. De estos 57 pacientes, 24 fueron intervenidos mediante artroplastia de cadera y los otros 33 mediante osteosíntesis. En los resultados los autores tuvieron una proporción de transfusión del 42% en el grupo de ATX frente a un 60% del grupo placebo ($p = 0,06$). El porcentaje de efectos adversos vasculares a las 6 semanas fue de 16% en el grupo con ATX y de 6% en el grupo placebo ($p = 0,10$). Los autores concluyeron en que en este tipo de paciente el ATX reducía la transfusión sanguínea pero también aumentaba la hipercoagulabilidad por lo que no recomendaron utilizar el ATX en pacientes con fractura de cadera.

Vijay et al¹⁹³ publicaron en 2013 un nuevo estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego con una muestra total de 90 pacientes con un score ASA I-II que iban a ser intervenidos por una fractura de fémur. Cuarenta y cinco pacientes fueron aleatorizados y recibieron un bolus ev de 500 mg de ATX 15 minutos antes de la incisión quirúrgica seguida de una infusión continua de 1 mg/kg/hora en 1 litro de solución salina hasta el final de la cirugía. Los otros 45 pacientes formaron el grupo control. El volumen medio de los drenajes ($p < 0,001$), el porcentaje medio de caída de la Hb durante los 2 primeros días ($p < 0,001$) y el número de pacientes que necesitaron transfusiones ($p = 0,01$) fue significativamente menor en el grupo con ATX endovenoso.

Emara et al¹⁹⁴ en 2014 realizaron un estudio prospectivo en 60 pacientes, con edades entre 50 y 60 años, intervenidos de fractura de fémur mediante hemiarthroplastia en las primeras 48 horas tras su ingreso. Se aleatorizaron tres grupos de 20 pacientes: un grupo recibió un bolus de ATX ev (10 mg/kg en 20 ml de suero salino) antes de la incisión seguido de una infusión continua de 500 mg de ATX en 250 ml de suero salino con una infusión de 80 ml/hora hasta el final de la cirugía), un grupo recibió ATX tópico (1,5

g de TXA en 100 ml de suero salino) administrado en el campo quirúrgico justo antes del cierre final de forma tópica) y otro grupo de 20 pacientes recibió la hemostasia habitual (grupo control). Se valoraron las pérdidas de sangre, así como la necesidad de transfusión. Se utilizaron la tromboelastografía en las primeras 24 horas para estudiar la hemostasia y en casos de sospechas de trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar o ictus se confirmaron dichas sospechas mediante ultrasonidos, TAC y TAC/RM respectivamente. Los resultados demostraron disminución del sangrado y de la tasa de transfusión en los dos grupos con ATX. En cambio en el grupo con ATX ev el estudio con tromboelastografía reveló incrementos en forma de hipercoagulabilidad las primeras 24 horas. Igualmente se presentaron efectos adversos cardiovasculares en seis pacientes del grupo con ATX ev (cinco casos de TVP y un caso de ictus) frente a un paciente con TVP en el grupo control y ningún caso en el grupo de ATX tópico. Como conclusión los autores apoyaron el uso del ATX tópico para disminuir el sangrado postoperatorio y las necesidades transfusionales por el menor riesgo de efectos adversos cardiovasculares.

Lee C et al¹⁹⁵ publicaron en 2015 un estudio retrospectivo sobre una cohorte de pacientes intervenidos entre junio 2013 y octubre 2014 a los que se realizó una hemiartroplastia en las primeras 36 horas post ingreso. Sobre un total de 305 hemiartroplastias, 271 pacientes fueron incluidos en el estudio (84 pacientes recibieron ATX ev en un bolus ev de 1 g preoperatoriamente y 187 pacientes no). Se analizaron las transfusiones durante los primeros 14 días post intervención, la caída de Hb en el postoperatorio inmediato, a las 24 h y a las 72 h y la mortalidad a los 30 y 90 días. Los pacientes del grupo con ATX presentaron menor tasa de transfusión (6% vs 19%, $p=0,005$), menor sangrado a las 24 h post cirugía (caída de Hb >20 g/l, 26% vs 42%, $p=0,014$). No existieron diferencias en la mortalidad entre ambos grupos a los 30 y 90 días. Los autores concluyeron que el ATX endovenoso es un tratamiento a tener en consideración en los pacientes con fractura de cadera intervenidos mediante hemiartroplastia.

En abril de 2016 Kang JS et al¹⁹⁶ publicaron un estudio comparando la utilización de ATX tópico respecto a un grupo control en una serie consecutiva de 160 pacientes intervenidos de artroplastia de cadera. De éstos, se realizaron prótesis total de cadera en 80 pacientes y hemiartroplastias bipolares en los otros 80 pacientes. Todos los pacientes intervenidos mediante hemiartroplastia bipolar fueron como consecuencia de una fractura subcapital de fémur. Los pacientes intervenidos con prótesis total de cadera presentaban en la mayor parte de los casos artrosis de cadera y necrosis avascular de la cabeza femoral. Se dividió el estudio en dos grupos. El primer grupo incluía 40 casos de prótesis total de cadera y 40 casos de hemiartroplastias en las cuales se utilizó una solución tópica de ATX y se comparó

INTRODUCCIÓN

con un segundo grupo de igual cantidad de casos (40 prótesis totales y 40 hemiartroplastias) pero sin administración de ATX. La dosis utilizada fue una concentración de 3 g de ATX por 100 ml de suero salino administrados a través del tubo de drenaje una vez realizado el cierre cutáneo, manteniendo el drenaje cerrado durante 30 minutos. Se calculó la pérdida de sangre a partir de la sangre recolectada en dicho drenaje y se compararon los grupos, analizando la pérdida de sangre total, el drenaje por redones y la tasa de transfusión de cada grupo. Se observó que todos estos parámetros analizados eran significativamente menores en el grupo en que se había administrado el ATX de los pacientes intervenidos con prótesis total de cadera, pero no significativo en el grupo intervenidos mediante hemiartroplastias, es decir en el grupo de los pacientes con fracturas de fémur.

En junio de 2016, Tengberg et al¹⁹⁷ publicaron un ensayo clínico aleatorizado respecto a la utilización de ATX ev en las fracturas extracapsulares de la cadera. Realizaron un estudio comparativo en 72 pacientes intervenidos mediante enclavado endomedular corto por presentar fracturas pertrocantéricas de fémur, en 33 pacientes se administró ATX ev y en los otros 39 pacientes que formaron el grupo control no recibieron intervención. El régimen de ATX ev fue una dosis inicial de 1 g de ATX preoperatoriamente y una infusión de 3 g diluidos en un litro de suero salino a pasar en 24 horas. Los resultados demostraron que existió una reducción significativa del sangrado postoperatorio en el grupo con ATX ev. Se obtuvo una reducción media de 570,8 ml ($p=0,029$) en el sangrado total perdido desde 2100,4 ml (DS 1152,6) en el grupo control hasta 1529,6 ml (DS 1012,7) en el grupo con ATX. La mortalidad a los 90 días fue de 27,2% ($n=9$) en el grupo de ATX respecto a 10,2% ($n=4$) en el grupo placebo ($p=0,07$); aunque no se pudo esclarecer una verdadera relación causal con el ATX, se concluyó en que se tendrían que realizar más investigaciones respecto a la seguridad del ATX en estos pacientes.

En un estudio similar, comparando dos grupos de pacientes con fracturas trocantéricas intervenidos mediante sistema clavo-placa dinámico, un grupo con ATX ev y el otro grupo control sin tratamiento, Baruah et al¹⁹⁸ demostraron que el ATX era seguro y efectivo para la reducción del sangrado total postoperatorio. La dosis de ATX ev utilizada fue un bolus de 15 mg/kg administrados 15 minutos antes de iniciar la cirugía.

Recientemente se ha realizado un estudio respecto a la utilización de ATX en pacientes con fracturas de cuello de fémur por el departamento de Cirugía Ortopédica de la clínica Mayo¹⁹⁹ que fue presentado en la reunión anual de la Asociación Americana de Trauma y Ortopedia en octubre de 2016, pendiente de su

publicación. Se trata de un ensayo clínico, prospectivo y aleatorizado, controlado doble ciego en el que se estudia la utilización del ácido tranexámico endovenoso en pacientes intervenidos mediante artroplastia por presentar una fractura desplazada del cuello del fémur. El objetivo principal del estudio fue determinar la reducción de la necesidad de requerimientos transfusionales en los pacientes en que se administró el ATX ev. Así mismo se estudiaron el sangrado total postquirúrgico y la existencia de efectos adversos entre el 30º y el 90º día de postoperatorio incluyendo la presencia de eventos tromboembólicos, complicaciones quirúrgicas, reoperaciones, reingresos y cualquier causa de mortalidad. Para ello se diseñó un estudio en 138 pacientes que presentaron una fractura aislada de cuello femoral intervenida en las primeras 72 horas post traumatismo y que fueron intervenidos mediante artroplastia de cadera (prótesis total o hemiartroplastia). Se comparó dos grupos de 69 pacientes, en el grupo de intervención con ATX los pacientes recibieron dos dosis de 15 mg/Kg ev de TXA disueltas en 100cc de suero fisiológico, una justo antes de la incisión y la segunda al realizar el cierre del campo quirúrgico. En el grupo control o placebo se administró de forma similar 100 cc de suero salino. Los resultados obtenidos demostraron que el ATX reducía el sangrado significativamente unos 305 ml ($p=0,0005$) y que existía una tendencia a disminuir la necesidad de transfusión en el grupo con ATX (17% en el grupo ATX vs 26% en el grupo control, $p=0,22$). Así mismo el ATX fue seguro sin existir diferencias en los efectos adversos ocurridos entre el 30º y el 90º día postquirúrgico.

INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Resumen de los estudios de ATX en fracturas de cadera.

Autor	RCT	Régimen ATX	Nº de pacientes (ATX vs Control)	Sangre perdida ml (DE) (ATX vs Control)	% Transfusión (ATX vs Control)	Nº Hemiartroplastias (ATX vs Control)
Sadeghi 2007	SI	15 mg/kg bolus ev	32	960 (284)	37	No se informa
			35	1484 (374)	57	
Zufferey 2010	SI	15 mg/kg bolus ev preop y a las 3 horas	57	975 (741)^	42	24
			53	1178 (912)^	60	24
Vijay 2013	SI	500 mg bolus ev preop + infusión ev 10 mg/kg/hora durante la cirugía	45	39* (10)	16	No se informa
			45	91* (17.6)	40	
Emara 2014	SI	1.- 10 mg/kg bolus preop + infusión 5 mg/kg/hora durante la cirugía 2.- 1,5 g en 100 ml SF tópico	Ev 20	640 (25)	5	20
			Tópico 20	625 (35)	5	20
			Control 20	1100 (30)	35	20
Lee 2015	NO	1 g bolus ev preop	84	No se informa	6	84
			187		19	187
Kang 2016	SI	3 g en 100 ml SF tópico a través de drenaje quirúrgico	(*)	600 (53)	45	40
			40		737 (62)	60
Tengberg 2016	SI	1 g bolus ev preop + infusión ev 3 g en 24 h	33	1526.6 (1012.7)	81.8	0
			39	2100.4 (1152.6)	84.6	0
Baruah 2016	SI	15 mg/kg bolus ev 15 minutos antes de la cirugía	30	408.97 (106.35)	100	0
			30	676.67 (87,88)	100	0
Watts 2017	SI	2 dosis de 15 mg/kg en 100 cc SF a pasar en 10 minutos ev. Una previa a la incisión y otra al final de la cirugía	69	902	17	56
			69	1205	26	55

RCT: ensayo clínico aleatorizado
 SF: suero fisiológico
 DE: desviación estándar
 ATX: ácido tranexámico

^ Mediana (Rango Intercuartílico)
 * Volumen por drenaje quirúrgico
 (*) Sólo pacientes con fracturas de fémur

1.4 Justificación del estudio

Uno de los objetivos de la cirugía ortopédica es la rápida recuperación de los pacientes con las mínimas complicaciones. Es prioritaria la movilización y la incorporación rápida del paciente para evitar las complicaciones secundarias de un encamamiento prolongado. Por ello, las estrategias para mejorar los resultados clínicos se basan en disminuir el dolor, reducir el sangrado postoperatorio y mejorar el rango de movilidad y estabilidad del paciente.

La fractura proximal de fémur es una patología importante desde el punto de vista sanitario y de costos para el sistema nacional de salud. Investigar sobre tratamientos que puedan reducir la morbilidad asociada al sangrado postoperatorio es una prioridad relevante.

Existe en nuestro ámbito, la *Guía de Práctica Clínica de Seguridad Paciente*²⁰⁰ con una recomendación fuerte del ácido tranexámico en la reducción de la pérdida sanguínea y los requerimientos transfusionales en pacientes programados para cirugía electiva de prótesis de rodilla y cadera, cuando otras técnicas de conservación sanguínea son inapropiadas y se prevee una pérdida sanguínea mayor. Sin embargo, no hay suficientes estudios que justifiquen esta recomendación en pacientes con fracturas de cadera.

La mayoría de la población afectada de fractura de cadera es de edad avanzada, con fragilidad, con importante morbilidad asociada y que muy probablemente habrá presentado una fractura desplazada subcapital de fémur (el 43% de las fracturas proximales de fémur) con requerimiento de una prótesis. En el Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, hospital terciario de la ciudad de Barcelona, el número de ingresos anuales de pacientes con fractura de cadera son aproximadamente unos 400 pacientes, de los cuales el 40% presentan una fractura desplazada subcapital tributaria de artroplastia de cadera. El resto de fracturas son subsidiarias de la realización de osteosíntesis. Los requerimientos de transfusión en este grupo de pacientes son elevados y, en muchas ocasiones, el BSTC se ve superado para poder atenderla. Disponer de tratamientos farmacológicos alternativos que disminuyan el sangrado postoperatorio podría constituir un avance importante a la hora de tratar a este grupo de pacientes.

INTRODUCCIÓN

El motivo de realizar el estudio parte también de la experiencia investigadora de nuestro grupo de trabajo para minimizar las pérdidas sanguíneas en los pacientes intervenidos en nuestro Servicio. Nuestra experiencia investigadora se inició en el año 2006 con el trabajo realizado y publicado por Calvo et al⁷⁶ en el cual se estudió el efecto de la presión negativa de los redones postquirúrgicos en el sangrado postoperatorio de los pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla. La conclusión del estudio fue que una presión baja negativa continua de 50 mmHg no era más efectiva que la presión alta negativa habitual de los drenajes (700 mmHg) para disminuir la pérdida de sangre en la artroplastia total de rodilla.

Posteriormente Aguilera et al¹³⁷ publicaron en el 2012, un estudio observacional prospectivo de una serie de pacientes intervenidos de artroplastia de revisión de rodilla. En dicho estudio se compararon tres grupos de pacientes: un grupo control que no recibió ATX pero sin contraindicación del mismo, un grupo sin tratamiento de ATX pero con contraindicación de entrar en el estudio y un grupo con tratamiento con ATX ev a razón de dos dosis de 1 g una previa a la incisión quirúrgica y otra justo al finalizar la cirugía. Los resultados obtenidos concluyeron que la administración de ATX ev era efectiva y segura en disminuir el sangrado y las necesidades de transfusión en la artroplastia total de revisión de rodilla.

Gracias a una beca (TRA081) del Ministerio de Sanidad y Política Social de España concedida en el 2009 dentro de la convocatoria de ensayos clínicos independientes y ayudas para el fomento de la traslación de la aplicación terapéutica de medicamentos huérfanos y terapias avanzadas, desarrollamos un ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, paralelo de cuatro brazos de tratamiento, en la prevención del sangrado postoperatorio en artroplastia total de rodilla¹⁰⁸. Este estudio evaluó la eficacia del ATX endovenoso, la cola de fibrina comercial (Tyssucol®) y la cola de fibrina del BSTC (de un único donante) tópicos respecto a la hemostasia habitual. Los resultados obtenidos nos confirmaron la utilidad del ATX endovenoso para la disminución del sangrado postoperatorio y la necesidad de transfusión respecto a la hemostasia habitual. En cambio los dos grupos de tratamiento de cola de fibrina tópica no demostraron resultados significativos al respecto. Uno de los motivos por los que creemos que no tuvimos un resultado positivo con estos tratamientos probablemente estaría relacionado con la apertura de la aspiración del drenaje intraarticular de forma inmediata tras la cirugía hecho que podría disminuir el efecto de los tratamientos tópicos.

En 2010 nos fue concedida financiación del Ministerio de Salud y Política Social “Ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente (EC10-73)” para realizar un estudio multicéntrico en artroplastia

total de rodilla¹⁶⁹. Se reclutaron 150 pacientes entre febrero y octubre del 2012. Se comparó el ATX endovenoso y tópico respecto a la hemostasia habitual. Los resultados fueron significativos respecto a pérdida total de sangre y requerimientos transfusionales de los dos grupos de ATX, tanto ev como tópico, comparativamente con el grupo control.

Los resultados favorables obtenidos en la reducción del sangrado del ácido tranexámico ev y tópico nos condujeron al desarrollo de otro ensayo clínico en fracturas de cadera que también obtuvo financiación del Ministerio de Sanidad y de Política Social, en concreto en la convocatoria de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente 2011 (EC11-341).

Cuando se diseñó el ensayo clínico sólo se habían publicado dos estudios en los cuales se utilizó el ATX endovenoso en pacientes con fractura de cadera. El primer estudio, publicado por Sadeghi et al¹⁹¹ en 2007, se trataba de un estudio prospectivo en el que se incluyeron 67 pacientes, de los cuales 32 de ellos recibieron ATX ev y los otros 35 pacientes formaron el grupo control. En los resultados, el sangrado intraoperatorio fue significativamente menor en el grupo con ATX respecto al grupo control e igualmente la estancia media de los pacientes también fue significativamente menor en el grupo con ATX, sin existir diferencias en cuanto a complicaciones tromboembólicas, disfunción pulmonar o alteraciones neurológicas entre los dos grupos. El segundo estudio, publicado por Zufferey et al¹⁹², fue un ensayo clínico aleatorizado y controlado doble ciego en el cual se incluyeron 110 pacientes y se comparó el ATX ev versus placebo. La variable principal fue el número de transfusiones durante la primera semana del postoperatorio. En este trabajo, el porcentaje de eventos vasculares no deseados fue del 16% en el grupo con ATX ev respecto a un 6% del grupo placebo ($p=0,10$). Los autores en la conclusión final recomendaron la no utilización del ATX ev en este grupo de pacientes debido a los importantes eventos adversos cardiovasculares en los pacientes con fractura de fémur, a pesar de que se disminuyó el sangrado y el número de transfusiones.

El ATX intravenoso tiene efectos secundarios como riesgo de trombosis que limitan su uso en pacientes con antecedentes cardiovasculares o con problemas de movilización. Por este motivo, la administración de ATX local o tópica y la cola de fibrina podrían ser una alternativa terapéutica. El ATX aplicado localmente en los tejidos óseos y blandos antes del cierre de la herida podría contribuir al control del sangrado, disminuir los requerimientos de transfusiones sanguíneas, estimular la cicatrización de la herida y consecuentemente reducir la formación de adherencias mejorando el rango de movilidad.

INTRODUCCIÓN

Además, su uso tópico podría ser más seguro ya que no alcanzaría en sangre una concentración tan elevada como en su administración intravenosa.

En el momento de la solicitud de la beca para realizar el estudio sólo habían sido publicados tres estudios de ATX tópico en cirugía de rodilla^{161,162,163} y ninguno en cirugía de cadera. En los estudios realizados en rodilla las dosis evaluadas tenían un rango de 250 mg a 3 g de ATX tópico. Respecto a la utilización del ATX tópico en artroplastia total de cadera sólo se identificó en aquel momento un ensayo clínico (NCT01260818) que se estaba desarrollando en China y que estudiaba la eficacia de la administración de ATX tópico, 1 g epilesional (antes de cerrar la herida quirúrgica) en pacientes con prótesis total de cadera versus un grupo control con hemostasia habitual. El estudio incluía a 100 pacientes y el objetivo principal del estudio eran las pérdidas hemáticas calculadas por el cambio en los valores del hematocrito. Una vez valorados todos los estudios, decidimos utilizar 1 g de ATX tópico en nuestro protocolo.

Por otro lado, la cola de fibrina comercializada se ha utilizado con éxito para reducir el sangrado local aplicándola localmente en los tejidos óseos y blandos de la rodilla y cadera antes del cierre de la herida. Estimulando la cicatrización de la herida y consecuentemente reduciendo la formación de adherencias y mejorando el rango de movilidad. Los estudios experimentales y clínicos han mostrado su eficacia en la reducción de la pérdida sanguínea así como su influencia en el resultado clínico de la artroplastia total de rodilla^{94,95,97,98}. Respecto a prótesis totales de cadera se han publicado estudios que evalúan la efectividad en la disminución de la pérdida sanguínea de forma tópica antes del cierre de la herida quirúrgica^{109,110}. No obstante, al ser la cola de fibrina comercial un derivado de la sangre procedente de múltiples donantes existe un mínimo riesgo de poder transmitir, a pesar de los rigurosos controles, enfermedades infecciosas.

En resumen, decidimos realizar un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, controlado y paralelo en pacientes con fractura de cadera que precisaran sustitución protésica, comparando un grupo control con hemostasia, con un grupo tratado mediante 1 g de ATX (Amchafibrin®) tópico administrado al final de la cirugía y otro grupo tratado con 10 ml de cola de fibrina comercializada (Evicel®) administrada igualmente de forma tópica al final de la cirugía. Se desestimó incluir un grupo con ATX ev debido al alto riesgo de efectos adversos cardiovasculares en la población que presenta fracturas de cadera. Los nuevos sistemas de osteosíntesis, como el enclavado endomedular que se utiliza preferentemente en fracturas extracapsulares inestables, se realizan de forma poco invasiva mediante mini abordajes

que no permiten la administración de tratamientos tópicos. Igualmente en los pacientes con fracturas estables tributarios de DHS, Aguilera et al²⁰¹ publicaron un estudio en el cual se demostró el escaso sangrado postoperatorio recolectado por los redones de drenaje tras la cirugía. Por todo estos motivos incluimos únicamente en el estudio a los pacientes con fracturas subcapitales de fémur que precisaban una sustitución protésica, es decir una artroplastia. Además tal como hemos mencionado, para dejar actuar los tratamientos tópicos y homogeneizar la muestra de estudio en todos los casos se mantuvieron cerrados los drenajes durante la primera hora postoperatoria.



2

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

2.1 Hipótesis Principal

El ácido tranexámico o la cola de fibrina administrados vía tópica reducen significativamente la pérdida sanguínea postoperatoria con respecto a un grupo control sin tratamiento, en los pacientes que presentan una fractura subcapital de fémur tratada mediante sustitución protésica.

2.2 Hipótesis Secundarias

El ácido tranexámico y la cola de fibrina administrados por vía tópica en los pacientes que presentan una fractura subcapital de fémur tratada mediante sustitución protésica, respecto a un grupo control que sólo recibe hemostasia habitual, reducen significativamente:

1. Los requerimientos transfusionales postoperatorios.
2. Las complicaciones postoperatorias.

Y favorecen:

3. Una rehabilitación precoz con una menor estancia hospitalaria.
4. Una menor comorbilidad y mortalidad de los pacientes.

Sin aumentar:

5. Los efectos secundarios relacionados con el tratamiento.





3

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1 Objetivo Principal

Evaluar si el ácido tranexámico o la cola de fibrina administrados vía tópica y añadidos a la hemostasia habitual disminuyen la pérdida sanguínea postoperatoria con respecto a la hemostasia habitual en pacientes intervenidos de fractura subcapital de fémur mediante artroplastia.

3.2 Objetivos Secundarios

1. Evaluar la pérdida de sangre total calculada mediante la fórmula de Nadler⁴⁶.
2. Evaluar la pérdida de sangre oculta.
3. Evaluar la proporción de pacientes que necesitaron transfusión sanguínea en el postoperatorio, así como el número de transfusiones y el número de unidades de glóbulos rojos transfundidas.
4. Evaluar las complicaciones postoperatorias médicas y relacionadas con la herida quirúrgica.
5. Evaluar los días de estancia hospitalaria de los pacientes.
6. Evaluar la mortalidad intrahospitalaria, a los 45 días del postoperatorio y al año de seguimiento.
7. Evaluar los efectos secundarios relacionados con las intervenciones de estudio.



An anatomical illustration of a human hip joint, showing the femoral head, neck, and shaft, and the acetabulum. The illustration is rendered in a dark red color and is set against a lighter red background. The femoral head is positioned at the top, and the shaft extends downwards. The acetabulum is visible on the right side. The overall image has a soft, slightly blurred appearance.

4

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del Estudio

El diseño del estudio es un ensayo clínico prospectivo aleatorizado, paralelo, multicéntrico. El código de protocolo es el IIBSP-FAT-2011-103 y el número EUDRACT 2011-006278-15. El ensayo clínico fue registrado en la base de datos pública de ensayos clínicos Clinicaltrial.gov con el número NCT02150720 (Anexo 2).

El protocolo fue aprobado por los comités éticos de investigación clínica (CEICs) locales de los hospitales universitarios participantes en el estudio y por la AEMPS (Anexo 3). Los hospitales que participaron en el estudio fueron el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona; CEIC coordinador), el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona (Barcelona), el Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona), el Hospital Universitario Parc Taulí (Sabadell), el Hospital Mutua de Terrassa (Terrassa) y el Hospital de Terrassa (Terrassa). El estudio fue realizado siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki (Anexo 4) y todos los pacientes o sus representantes legales firmaron el consentimiento informado (Anexo 5) para poder ser incluidos en el estudio antes de la cirugía.

4.2 Criterios de Inclusión y Exclusión de la Población Incluida en el Estudio

Se incluyeron los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión siguientes: pacientes mayores de 18 años con fractura unilateral subcapital de fémur que precisara como tratamiento una prótesis de cadera (total o parcial) y que dieran el consentimiento firmado, por parte del paciente o de su representante legal, antes de la cirugía.

Se excluyeron a los pacientes que al menos presentaban uno de los criterios de exclusión siguientes: alergia conocida al ATX o a la CF, antecedentes compatibles con enfermedad tromboembólica (trombosis venosa profunda o superficial, tromboembolismo pulmonar y/o accidente vascular cerebral), la existencia de múltiples fracturas o fracturas patológicas, la presencia de cardiopatía isquémica (infarto o angor previo), arritmias trombogénicas o patología vascular periférica, la utilización de recuperadores de sangre durante la cirugía, el paciente portador de dispositivos cardiovasculares, o con antecedentes de alteraciones protrombóticas de la coagulación, o que estaban en tratamiento con anticonceptivos o estrógenos, o que no firmaron el consentimiento informado o su representante legal previamente a la cirugía.

4.3 Aleatorización de los Pacientes

Los pacientes incluidos en el estudio fueron aleatorizados a uno de tres grupos. Grupo 1, tratamiento con CF tópica más la hemostasia habitual; Grupo 2, tratamiento con ATX tópico más la hemostasia habitual y Grupo 3 o grupo control sólo con hemostasia habitual (HH). La hemostasia habitual se realizó en todos los pacientes con bisturí eléctrico convencional.

La aleatorización de los pacientes se generó a través de una tabla de números aleatorios por medio de métodos informáticos, con el programa estadístico SPSS, de tal manera que existió un equilibrio entre los grupos que se compararon y se estratificó por centro y tipo de prótesis de cadera (parcial o total). La asignación de la aleatorización fue centralizada telefónicamente desde el centro coordinador: Centro Cochrane Iberoamericano (CCIb) del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Los investigadores desconocieron la secuencia de asignación de los tratamientos.

4.4 Intervenciones del Estudio

Las intervenciones en detalle fueron:

Grupo 1. 10 ml de Cola de Fibrina (Evicel® de Omrix Biopharmaceuticals S.A.) (Anexo 6) administrada por vía tópica epilesional (antes de cerrar la herida quirúrgica). Evicel® contiene principalmente fibrinógeno, fibronectina y trombina humana. La administración de la CF se realizó por sistema de goteo, tal como recoge la ficha técnica del producto.

Grupo 2. Ácido Tranexámico (Amchafibrin® de Laboratorios Rottapharm) (Anexo 7) administrado por vía tópica epilesional (antes de cerrar la herida quirúrgica), 1 g de ATX en 10 ml de solución (2 viales de 500 mg/5 ml). La administración vía tópica del ATX se realizó en el quirófano a través de una jeringuilla especial (Anexo 8) que sirvió de aplicador del producto sobre el campo operatorio en forma de spray.

Grupo 3. Grupo control sin recibir tratamiento farmacológico donde sólo se realizó la hemostasia habitual.

4.5 Descripción del Procedimiento Quirúrgico

Todas las intervenciones se realizaron por traumatólogos especializados en cirugía de urgencias y en particular en artroplastias de cadera. La indicación del tipo de prótesis utilizada en cada paciente fue decisión del equipo médico perteneciente al hospital donde el paciente fue intervenido. Se utilizaron prótesis monopolares, bipolares y prótesis totales tanto cementadas como no cementadas. La técnica anestésica habitual fue el bloqueo intrarraquídeo con hipotensión controlada del paciente. Durante la

inducción de la anestesia, se administró profilaxis antibiótica de acuerdo a los protocolos de profilaxis quirúrgica de cada centro. En las primeras 24 horas se completó un total de tres dosis de antibiótico endovenoso.

Resumidamente la técnica quirúrgica se desarrolló de la siguiente manera:

- 1.** La vía de abordaje, fue anterior o posterior, según la técnica habitual del cirujano, llegando a la cápsula articular tras la disección de las estructuras musculares y tendinosas.
- 2.** Se procedió a la capsulotomía articular para abordar el foco de fractura
- 3.** Se identificó la fractura subcapital. En primer lugar se regularizó la altura de corte en el cuello femoral mediante una osteotomía y posteriormente se extrajo la cabeza femoral con la ayuda de un punzón roscado. Tomando de referencia la cabeza femoral pudimos obtener, mediante un “pie de rey” o con medidores del tamaño acetabular disponibles en el material quirúrgico de las casas comerciales, una medición aproximada del tamaño de la cúpula en prótesis parcial de cadera (PPC) Bipolares o de la cabeza femoral en PPC Unipolares.
- 4.** En los casos en que se indicó una artroplastia total de cadera, en este momento, se procedió a realizar el fresado del acetábulo mediante fresas esféricas progresivas hasta llegar a un tamaño adecuado. Posteriormente se procedió a colocar el implante acetabular definitivo, cementado o no cementado, con su inserto de polietileno adecuado.
- 5.** Para la fijación del vástago de la prótesis a nivel del fémur proximal se procedió a realizar el fresado de la cavidad diafisaria femoral con raspas progresivas hasta el tamaño requerido. Una vez realizado dicho fresado se colocó el vástago femoral de prueba.
- 6.** Se colocó la prótesis de prueba, para realizar una comprobación del tamaño del vástago y del cótilo y de la longitud correcta del cuello femoral para conseguir una buena estabilidad de la cadera.
- 7.** Se implantaron los componentes definitivos, cementando o no el vástago femoral según el modelo protésico y se realizó una comprobación final de la estabilidad protésica.

MATERIAL Y MÉTODOS

8. Tras la colocación de la prótesis, se realizó en todos los pacientes hemostasia cuidadosa con bisturí eléctrico, coagulando todos los puntos de sangrado. Se efectuó un lavado final del área quirúrgica y justo antes del cierre de la herida quirúrgica, se aplicaron CF y ATX tópico en la superficie articular y partes blandas adyacentes a los pacientes del grupo 1 y 2 respectivamente. Una vez aplicado los tratamientos se procedió al cierre de la incisión por planos.

Se colocó en todos los pacientes un drenaje del nº 8 intraarticular y se conectó a la botella que presentaba un vacío con aspiración negativa inicial de -700 mmHg y que sirvió para cuantificar las pérdidas sanguíneas postoperatorias. El redón se mantuvo cerrado en todos los pacientes la primera hora de su colocación independientemente de la intervención que se aplicara. De esta forma se homogeneizaron los procedimientos y los tratamientos tópicos teóricamente hicieron su efecto a nivel local. Dicho redón fue retirado en la mayoría de casos a las 24 horas. Todos los pacientes recibieron heparina de bajo peso molecular como profilaxis antitrombótica. Esta profilaxis se prolongó hasta 30 días después de la cirugía. En el postoperatorio inmediato, se realizó sedestación de los pacientes entre las 24-48 horas post cirugía. Posteriormente se autorizó iniciar deambulaci3n con carga y apoyo progresivo con muletas y/o caminadores. Los pacientes fueron dados de alta a su domicilio previo o a un centro sociosanitario para continuar su proceso de rehabilitaci3n. El seguimiento de los pacientes se realiz3 durante toda la estancia hospitalaria, al mes de la intervenci3n quirúrgica (± 15 días) y telef3nicamente al ańo .

4.6 Protocolo Transfusional

Todos los hospitales que participaron en el estudio siguieron un mismo protocolo transfusional. Se realiz3 transfusi3n alogénica de sangre a los pacientes segun el siguiente trigger transfusional:

1. Paciente joven sin antecedentes cardiovasculares $Hb \leq 70$ g/l
2. Paciente con dificultades para adaptarse a la anemia (>65 años, enfermedad cardiovascular o respiratoria, consumo de O_2 aumentado) $Hb \leq 80$ g/l

3. Paciente cardiópata (angor, IAM, insuficiencia ventricular izquierda) $Hb \leq 90-100$ g/l.

La decisión de realizar transfusión fue siempre del equipo de cirujanos y del anestesiólogo durante el procedimiento quirúrgico y la estancia hospitalaria.

4.7 Variables de Estudio

VARIABLE PRINCIPAL

La variable principal de valoración fue la cantidad (en ml) de pérdida sanguínea tras la intervención quirúrgica recogida por el sistema de drenaje habitual las primeras 24 horas del postoperatorio.

VARIABLES SECUNDARIAS

Como variables secundarias relacionadas con el sangrado se analizaron la sangre total perdida, la proporción de pacientes que necesitaron una transfusión sanguínea en el postoperatorio y las unidades de sangre transfundidas, la Hb preoperatoria: durante las 12 h previas a la intervención y la Hb postoperatoria a las 12-24 horas postcirugía y al quinto día. La sangre total perdida corresponde a la suma de la pérdida de sangre por los redones más la pérdida de sangre oculta. Se calcula a partir de la fórmula de Nadler⁴⁶ de acuerdo al balance de la Hb (Hb pre y post operatoria, caída de Hb), el peso, la altura y el sexo de los pacientes. Otras variables secundarias que se analizaron fueron la proporción de pacientes con infección de la herida quirúrgica y/o protésica, la proporción de pacientes con re-operación por complicaciones de la cirugía. Además se valoró el tiempo de estancia hospitalaria y la mortalidad tanto inmediata como al año de seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Por último, se analizó la existencia de acontecimientos adversos (AA) y reacciones adversas (RA). Se consideró AA cualquier incidencia perjudicial para la salud de los pacientes, aunque no tuviera necesariamente relación causal con los tratamientos realizados. Se definió una RA como toda reacción nociva y no intencionada a los medicamentos utilizados existiendo una sospecha de relación causal entre el tratamiento y el acontecimiento adverso. Se consideró grave cualquier AA o RA que produjera la muerte, amenazara la vida de los pacientes o prolongara la estancia hospitalaria y provocara una invalidez o incapacidad permanente a los pacientes.

De acuerdo con la intensidad del proceso, los eventos adversos se clasificaron en leves cuando no causaron limitación alguna para las actividades habituales; moderados cuando causaron ciertas limitaciones de las actividades habituales y severos cuando convirtieron las actividades habituales en imposibles.

Se analizaron especialmente las variables relacionadas con la seguridad de los tratamientos, analizando la incidencia de trombosis venosas profundas y/o tromboembolismo pulmonar (TEP) durante el ingreso.

4.8 Cálculo del Tamaño Muestral

Para la determinación del tamaño de la muestra se consideró que los grupos de tratamiento experimental (ATX y CF) habrían de reducir la media de la pérdida sanguínea al menos un 25% con respecto al grupo de hemostasia habitual. Estimando un 15% de pérdidas, un alfa de 0,05 y un poder del 80%, el número de pacientes necesario por grupo fue de 55 y en total se necesitaron 165 pacientes. Para el cálculo se usó el paquete estadístico SPSS sample power 3. Con el número de pacientes calculado se podían detectar diferencias iguales o superiores a 230 ml en las pérdidas sanguíneas postoperatorias entre las intervenciones en estudio.

4.9 Análisis Estadístico

Inicialmente se procedió a la comparación de los tres grupos para verificar que no hubiera diferencias basales. Posteriormente se aplicó un análisis de la varianza de la variable principal (pérdida hemática total), añadiendo un análisis de Dunnett, como test post-hoc, definiendo el grupo control de referencia, para estudiar si alguno de los dos grupos activos había sido distinto del control y por tanto ampliar la información de la posible significación obtenida en el análisis de la varianza conjunto. Adicionalmente, se realizó para la variable principal un análisis post hoc comparando los tratamientos experimentales entre sí.

Los análisis de la situación basal dependieron de la naturaleza de las variables evaluadas, así para las variables categóricas se empleó el test de chi-cuadrado con la correspondiente tabla de contingencia. Finalmente sobre las variables cuantitativas sin problemas de normalidad, se aplicó el mismo análisis que para la variable principal, un ANOVA, facilitando para cada grupo el valor medio y su desviación típica o estándar (DE).

En todos los casos el nivel de significación que se utilizó fue el usual del 5% ($p < 0,05$). El programa que se empleó para el análisis fue el SPSS19.



5

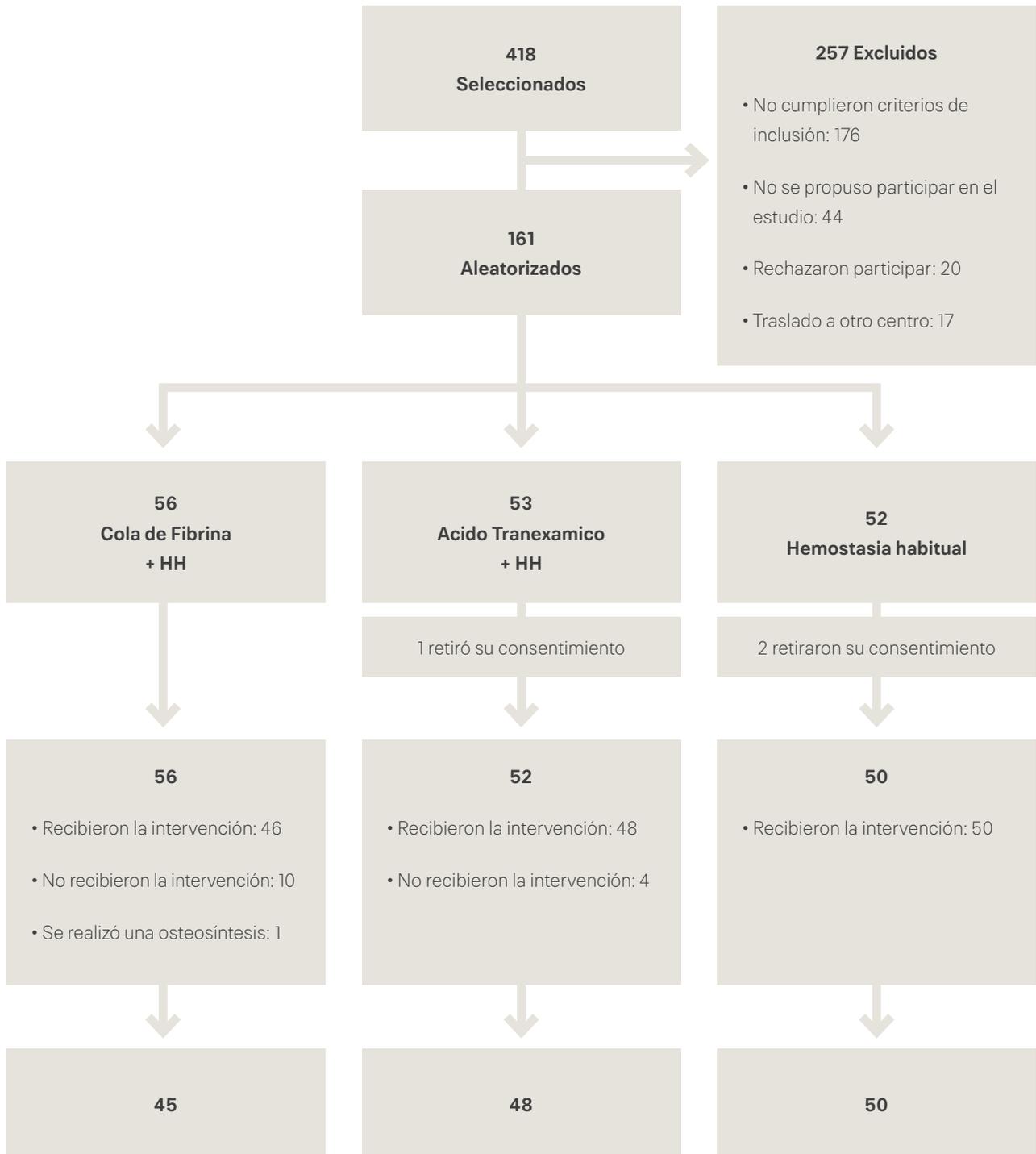
RESULTADOS

5.1 Características de los Pacientes Incluidos

Durante el período de reclutamiento de los pacientes, febrero 2013-marzo 2015, 161 pacientes fueron aleatorizados. De éstos, tres pacientes retiraron el consentimiento, por lo que el número final de pacientes incluidos en el estudio fue de 158. Se aleatorizaron en los diferentes grupos, no recibiendo la intervención catorce pacientes (Figura 1). La edad media de la población incluida fue de 83,85 (8,54) años, 122 pacientes (77,21%) fueron mujeres y 36 (22,79%) hombres. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 24,61. Un 47,47% de los pacientes (75 pacientes) vivían con la familia y un 43,67% (69 pacientes) venían acompañados de ésta a Urgencias del hospital donde fueron atendidos. Un 10,76% de los pacientes (17 pacientes) presentaban demencia senil, un 58,23% (92 pacientes) tenían antecedentes quirúrgicos y un 7% (11 pacientes) había tenido una fractura previa. No existieron diferencias entre los tres grupos de aleatorización en cuanto a patología médicas y comorbilidades de los pacientes (Tabla 2).

La mayoría de los pacientes presentaban un ASA (American Society of Anesthesiologist score) II y III (115 pacientes, 72,78%). El tiempo medio de realización de la cirugía desde la fecha de ingreso fue de 2,83 días (DE 3,00), no existiendo diferencias significativas entre los diferentes grupos ($p=0,353$). El tiempo medio quirúrgico global fue de 77,49 minutos (DE 22,75) sin existir diferencias significativas entre los diferentes grupos ($p=0,755$). Salvo en nueve pacientes que se intervinieron bajo anestesia general, en el resto de los pacientes se realizó una anestesia raquídea (149 pacientes, 94,90%). Se utilizaron 82 prótesis monopolares, 60 prótesis bipolares y 13 prótesis totales de cadera. Los diferentes modelos protésicos y su distribución por grupos quedan recogidos en la Tabla 3.

Figura 1. Flujo de pacientes



RESULTADOS

Tabla 2. Características basales de los pacientes

	Cola de Fibrina + HH N=56 n (%)	Acido tranexámico + HH N=52 n (%)	HH N=50 n (%)	p
Edad (media, DE)	83,00 (8,18)	84,08 (6,86)	84,56 (10,40)	0,626
Sexo (mujeres)	42 (75,00)	43 (82,69)	37 (74,00)	0,513
IMC (media, DE)	25,53 (4,71)	24,49 (3,11)	23,78 (3,81)	0,127
Antecedentes patológicos				
Hipertensión arterial	31 (55,35)	30 (57,69)	30 (60,00)	0,992
Antecedentes quirúrgicos	33 (58,92)	30 (57,69)	29 (58,00)	0,478
Diabetes	12 (21,42)	5 (9,61)	12 (24,00)	0,394
Enfermedad obstructiva crónica	8 (14,28)	7 (13,46)	2 (4,00)	-
Insuficiencia renal crónica	5 (8,92)	5 (9,61)	6 (12,00)	-
Úlcera digestiva	3 (5,35)	0	1 (2,00)	-
Enfermedad hematológica	3 (5,35)	1 (1,92)	0	-
Otras cardiopatías	1 (1,78)	1 (1,92)	1 (2,00)	-
Hepatopatía crónica	0	0	2 (4,00)	-

IMC: Índice de masa corporal

HH: Hemostasia habitual

DE: Desviación estándar

Tabla 3. Variables relacionadas con la intervención quirúrgica.

	Cola de Fibrina + HH N=56 n (%)	Acido tranexámico + HH N=52 n (%)	HH N=50 n (%)	p
ASA de los pacientes				
I	1 (2,80)	0	1 (2,40)	0,668
II	19 (52,80)	23 (54,80)	20 (47,60)	
III	14 (38,40)	19 (45,20)	20 (47,60)	
IV	2 (5,60)	0	1 (2,40)	
Tiempo (días) desde el ingreso a la IQ (media y DE)	3,29 (4,02)	2,81 (2,84)	2,41 (2,04)	0,353
Tiempo (minutos) IQ (media y DE)	76,04 (24,16)	79,36 (19,50)	77,08 (24,60)	0,755
Tipo de prótesis de los pacientes*				
Monopolar	29 (54,72)	26 (50,0)	27 (54,0)	0,800
Bipolar	19 (35,85)	21 (40,38)	20 (40,0)	
Total	5 (9,43)	5 (9,62)	3 (6,00)	
Modelo de prótesis de los pacientes*				
Austin Moore®	28 (52,83)	25 (48,10)	27 (54,00)	0,719
Karey®	15 (28,30)	20 (38,46)	15 (30,00)	
Furlong®	3 (5,67)	3 (5,75)	2 (4,00)	
Otras	7 (13,20)	4 (7,69)	6 (12,00)	
Cementación	23 (43,39)	25 (48,08)	21 (42,00)	0,645

ASA: American Society of Anesthesiologist score
 DE: Desviación estándar
 HH: Hemostasia habitual
 IQ: Intervención quirúrgica

*En tres pacientes de cola de fibrina no se implantó la prótesis

5.2 Sangrado Perioperatorio

5.2.1 Análisis por intención de tratar

5.2.1.1 Variable principal

5.2.1.1.1 Sangrado por el drenaje

Analizando las pérdidas de sangre (Tabla 4), la pérdida de sangre recogida por los drenajes o variable principal fue menor en el grupo con ATX respecto a los otros grupos sin significación estadística: 148,62 ml (DE 122,72) en el grupo con ATX, 168,17 ml (DE 137,42) en el grupo con cola de fibrina y 201,53 ml (DE 166,46) en el grupo control ($p=0,178$).

5.2.1.2 Variables secundarias

5.2.1.2.1 Sangre perdida intraoperatoriamente

Respecto a las variables secundarias, el sangrado intraoperatorio fue significativamente menor en el grupo con CF, respecto a los otros grupos: 227,88 ml (DE 111,13) en el grupo con cola de fibrina, 286,14 ml (DE 142,57) en el grupo con ATX y 303,38 ml (DE 161,39) en el grupo control ($p=0,047$).

5.2.1.2.2 Sangre total perdida (fórmula de Nadler)

La sangre total perdida calculada con la fórmula de Nadler fue menor en el grupo ATX, respecto a los otros dos grupos sin significación estadística: 1192,88 ml (DE 785,69) en el grupo con ATX, 1557,19 ml (DE 847,06) en el grupo control y 1620,45 ml (DE 1042,72) en el grupo con CF ($p=0,063$).

5.2.1.2.3 Sangre oculta perdida

Igualmente, la sangre oculta perdida fue menor en el grupo ATX con respecto a los otros grupos sin significación estadística: 1172,51 ml (DE 695,27) en el grupo con ATX, 1370,17 ml (DE 822,68) en el grupo control y 1463,08 ml (DE 1035,36) en el grupo con CF ($p=0,321$).

Tabla 4. Pérdidas de sangre perioperatorias (ml). Análisis por intención de tratar.

	Cola de Fibrina + HH Media (DE)	Acido tranexámico + HH Media (DE)	HH Media (DE)	p
Variable principal				
	n=52	n=51	n=49	
Sangre perdida por los drenajes	168,17 (137,42)	148,62 (122,72)	201,53 (166,46)	0,178
Variables secundarias				
	n=40	n=37	n=37	
Sangre perdida intraoperatoriamente	227,88 (111,13)	286,14 (142,57)	303,38 (161,39)	0,047
	n=40	n=44	n=40	
Sangre total perdida (fórmula de Nadler)	1620,44 (1042,72)	1192,88 (785,69)	1557,19 (847,06)	0,063
	n=38	n=39	n=39	
Sangre oculta perdida	1463,08 (1035,36)	1172,51 (695,27)	1370,17 (822,68)	0,321

HH: Hemostasia habitual
DE: Desviación estándar

Se realizó una comparación de los grupos con tratamientos respecto al grupo control mediante la prueba de Dunnet bilateral. La sangre perdida por los drenajes, la sangre oculta y la pérdida total de sangre calculada por la fórmula de Nadler fueron menores en el grupo con ATX con respecto a los otros dos grupos sin significación estadística (Tabla 5). Las pérdidas intraoperatorias de sangre fueron estadísticamente inferiores en el grupo de la CF comparada con la hemostasia habitual (0,036).

RESULTADOS

Tabla 5. Pérdidas de sangre perioperatorias (ml). Comparación de los tratamientos evaluados con la hemostasia habitual (HH) o grupo control (Prueba de Dunnett bilateral).

	Diferencia de medias Experimental-Control	IC 95%	p
Variable principal			
Sangre perdida por los drenajes			
Cola de fibrina vs HH	-33,35	(-96,89, 30,17)	0,396
Ácido tranexámico vs HH	-52,90	(-116,73, 10,93)	0,118
Cola de fibrina vs Ácido tranexámico	19,54	(-43,39, 82,48)	0,711
Variable secundarias			
Sangre perdida intraoperatoriamente			
Cola de fibrina vs HH	-75,50	(-146,61, -4,40)	0,036
Acido tranexámico vs HH	-17,24	(-89,72, 55,24)	0,815
Cola de fibrina vs Ácido tranexámico	-58,26	(-129,37, 12,85)	0,123
Sangre total perdida (fórmula de Nadler)			
Cola de fibrina vs HH	63,25	(-384,39, 510,91)	0,929
Acido tranexámico vs HH	-364,30	(-801,67, 73,05)	0,116
Cola de fibrina vs Acido tranexámico	427,57	(-10,60, 865,74)	0,057
Sangre oculta perdida			
Cola de fibrina vs HH	92,91	(-346,73, 532,56)	0,851
Acido tranexámico vs HH	-197,66	(-634,44, 239,12)	0,496
Cola de fibrina vs Acido tranexámico	290,57	(-149,07, 730,23)	0,243

HH: Hemostasia habitual

IC: Intervalo de confianza

5.2.2 Análisis por protocolo

En el análisis por protocolo se excluyeron aquellos pacientes a los que no se les administró el tratamiento asignado (14 pacientes). Adicionalmente, se excluyó un paciente porque se le practicó una osteosíntesis en vez de implantarle una prótesis. Por tanto, el número de pacientes evaluables por protocolo fue 143, de los cuales recibieron 45 CF más hemostasia habitual, 48 ATX más hemostasia habitual y 50 hemostasia habitual.

5.2.2.1 Variable principal

5.2.2.1.1 Sangrado por el drenaje

Analizando las pérdidas de sangre (Tabla 6), la pérdida de sangre recogida por los drenajes o variable principal fue menor en el grupo con ATX respecto a los otros grupos sin significación estadística: 139,25 ml (DE 116,76) en el grupo con ATX, 169,46 ml (DE 138,78) en el grupo con CF y 201,53 ml (DE 166,46) ($p=0,104$).

5.2.2.2 Variables secundarias

5.2.2.2.1 Sangre perdida intraoperatoriamente

El sangrado intraoperatorio fue menor sin significación estadística en el grupo con CF, respecto a los otros grupos: 231,76 ml (DE 114,67) en el grupo con CF, 288,20 ml (DE 145,92) en el grupo con ATX y 303,38 ml (DE 161,39) en el grupo control ($p=0,078$).

5.2.2.2.2 Sangre total perdida (fórmula de Nadler)

La sangre total perdida calculada con la fórmula de Nadler fue significativamente menor en el grupo con ATX: 1177,90 ml (DE 733,62) en el grupo con ATX, 1557,19 ml (DE 847,06) en el grupo control y 1653,77 ml (DE 1085,03) en el grupo con CF ($p=0,048$).

RESULTADOS

5.2.2.2.3 Sangre oculta perdida

La sangre oculta perdida fue menor en el grupo con ATX respecto a los otros grupos sin significación estadística: 1123,26 ml (DE 679,28) para el grupo con ATX, 1370,17 ml (DE 822,68) para el grupo control y 1486,41 ml (DE 1059,39) para el grupo con CF (p=0,194).

Tabla 6. Pérdidas de sangre perioperatorias (ml). Análisis por protocolo.

	Cola de Fibrina + HH Media (DE)	Acido tranexámico + HH Media (DE)	HH Media (DE)	p
Variable principal				
	n=45	n=47	n=49	
Sangre perdida por los drenajes	169,46 (138,78)	139,25 (116,76)	201,53 (166,46)	0,104
Variables secundarias				
	n=37	n=35	n=37	
Sangre perdida intraoperatoriamente	231,76 (114,67)	288,20 (145,92)	303,38 (161,39)	0,078
	n=34	n=41	n=40	
Sangre total perdida (fórmula de Nadler)	1653,77 (1085,03)	1177,90 (733,62)	1557,19 (847,06)	0,048
	n=34	n=37	n=39	
Sangre oculta perdida	1486,41 (1059,39)	1123,26 (679,28)	1370,17 (822,68)	0,194

HH: hemostasia habitual

DE: desviación estándar

Se realizó una comparación de los grupos con tratamientos respecto al grupo control mediante la prueba de Dunnet bilateral. La sangre perdida por los drenajes, la pérdida total de sangre calculada por la fórmula de Nadler y la sangre oculta fue menor en el grupo con ATX con respecto a los otros dos grupos, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 7).

Tabla 7. Pérdidas de sangre perioperatorias (ml). Análisis por protocolo. Comparación de los tratamientos evaluados con la hemostasia habitual (HH) o grupo control (Prueba de Dunnett bilateral)

	Diferencia de medias Experimental-Control	IC 95%	p
Variable principal			
Sangre perdida por los drenajes			
Cola de fibrina vs HH	-31,75	(-97,49, 33,99)	0,455
Ácido tranexámico vs HH	-62,27	(-127,28, 2,73)	0,063
Cola de fibrina vs Ácido tranexámico	30,52	(-35,83, 96,88)	0,486
Variable secundarias			
Sangre perdida intraoperatoriamente			
Cola de fibrina vs HH	-71,72	(-145,62, 2,38)	0,059
Acido tranexámico vs HH	-15,17	(-90,23, 59,87)	0,862
Cola de fibrina vs Ácido tranexámico	-56,44	(-131,41, 18,53)	0,165
Sangre total perdida (fórmula de Nadler)			
Cola de fibrina vs HH	96,58	(-368,01, 561,17)	0,856
Acido tranexámico vs HH	-379,28	(-821,92, 63,34)	0,104
Cola de fibrina vs Acido tranexámico	475,87	(13,67, 938,06)	0,043
Sangre oculta perdida			
Cola de fibrina vs HH	116,249	(-337,29, 569,77)	0,791
Acido tranexámico vs HH	-246,91	(-690,51, 196,69)	0,357
Cola de fibrina vs Acido tranexámico	363,15	(-95,60, 821,91)	0,140

HH: Hemostasia habitual
IC: Intervalo de confianza

5.3 Hemoglobina y Requerimientos Transfusionales

En el análisis por intención de tratar, la concentración de hemoglobina media global de los pacientes previa a la cirugía fue de 12.27 (DE 1,67) sin diferencias entre los grupos. La Hb media global pre-transfusional de los pacientes fue de 8,37 g/dl (1,08) (Tabla 8).

Sesenta y tres pacientes (44%) necesitaron transfusión postoperatoria. Los pacientes pertenecientes al grupo de ATX recibieron menos transfusiones: 17 pacientes en el grupo de ATX (32,69%), 24 en el grupo de CF (42,86%) y 22 en el grupo control con hemostasia (44,00%), sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos ($p=0,431$). El número total de unidades de glóbulos rojos transfundidas fue de 122. Igualmente el grupo con ATX fue el que menor número de unidades de sangre necesitó: 31 en el grupo con ATX, 41 en el grupo control y 50 en el grupo de CF, sin existir diferencias significativas entre los grupos ($p=0,722$). El día de mayor demanda de transfusión fue el segundo día postintervención, 13 pacientes del grupo de ATX, 18 del grupo con CF y 20 en el grupo control.

En el análisis por protocolo, la concentración de hemoglobina (Hb) media global de los pacientes previa a la cirugía fue de 12.31 (DE 1,47) sin diferencias entre los grupos. La Hb pre-transfusional de los pacientes osciló entre 7,6 y 8,5 g/dl.

Cinquenta y ocho pacientes (41%) necesitaron transfusión postoperatoria. Los pacientes pertenecientes al grupo de ATX recibieron menos transfusiones: 15 pacientes en el grupo de ATX (31,25%), 21 en el grupo de CF (46,67%) y 22 en el grupo control con hemostasia (44,00%), sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos ($p=0,122$). El número total de unidades de glóbulos rojos transfundidos fue de 110. Igualmente el grupo con ATX fue el que menor número de unidades de sangre necesitó: 27 en el grupo con ATX, 41 en el grupo control y 42 en el grupo de CF, sin existir diferencias significativas entre los grupos ($p=0,741$). El día de mayor demanda de transfusión fue el segundo día postintervención, 12 pacientes del grupo con ATX, 16 del grupo con CF y 20 en el grupo control.

Tabla 8. Hemoglobina y requerimientos transfusionales . Análisis por intención de tratar.

	Cola de Fibrina + HH N=56	Acido tranexámico + HH N=52	HH N=50	p
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
Hemoglobina (g/dl)				
PrelQ	12,52 (1,44)	11,99 (2,75)	12,75 (1,54)	0,270
2h postIQ	11,57 (1,74)	11,69 (1,46)	11,53 (1,98)	0,934
12-24h postIQ	10,21 (1,92)	10,08 (1,87)	9,86 (1,64)	0,664
5d postIQ	9,69 (1,64)	10,12 (1,07)	9,63 (1,75)	0,236
Hemoglobina (g/dl) pretransfusional				
IQ	9,20 (2,26)	8,80 (2,82)	-	-
postIQ 1	7,77 (0,91)	8,17 (0,33)	8,20 (8,20)	0,675
postIQ 2	8,16 (0,92)	7,93 (0,77)	7,93 (0,85)	0,661
postIQ 3	8,61 (0,40)	-	8,42 (0,28)	-
Pacientes transfundidos				
	n (%)	n (%)	n (%)	
IQ	2	2	0	-
postIQ 1	7	4	1	-
postIQ 2	18	13	20	0,661
postIQ 3	4	0	4	
Pacientes transfundidos	24 (42,86)	17 (32,69)	22 (44,00)	0,431
Nº unidades de Sangre transfundidas	50	31	41	0,722

IQ: intervención quirúrgica
 IQ 1: 1r día post intervención
 IQ 2: 2º día post intervención
 IQ 3: 3r día post intervención

PrelQ: previa a la intervención
 HH: hemostasia habitual
 h: horas
 d: días
 DE: desviación estándar

5.4 Eventos Adversos

5.4.1 Eventos adversos relacionados con las intervenciones de estudio

No se presentaron reacciones adversas con relación de causalidad cierta relacionada con las intervenciones del estudio. Sin embargo, hubo una con relación de causalidad posible. Un paciente del grupo del ácido tranexámico presentó un ictus secundario a una ACxFA de debut en el postoperatorio inmediato asociado a un TEP masivo que clínicamente evolucionó desfavorablemente falleciendo el paciente.

5.4.2 Eventos adversos por complicaciones médicas

La complicación médica más frecuente de los pacientes incluidos en el estudio fue la infección del tracto urinario, en concreto en 9 pacientes. El germen más frecuentemente aislado fue la *Escherichia coli* (5 pacientes, siendo en 2 ocasiones con betalactamasa de espectro ampliado (blea)), seguido de *Pseudomona. aeruginosa* en 2 pacientes. De estas infecciones de orina 2 fueron graves.

Cuatro pacientes presentaron retención aguda de orina sin infección y otros 4 infección de vías respiratorias bajas. El resto de complicaciones médicas se pueden observar en la Tabla 9.

Tabla 9. Eventos adversos por complicaciones médicas.

	Cola de Fibrina + HH N=56	Acido tranexámico + HH N=52	HH N=50	TOTAL
Infección del tracto urinario	2	2	5	9
Exitus	3 (2*)	1	3	7
Retención aguda de orina	2	-	2	4
Infección respiratoria de vías bajas	2	1	1	4
Debut de AcxFA	-	2	-	2
Diarreas	1	1	-	2
Reacción alérgica cutánea	1	-	1	2
Caquexia. Hipoalbuminemia	-	-	2	2
Ictus	-	1	-	1
TEP	-	1	-	1
Hemorragia digestiva alta (melenas)	1	-	-	1
Rectorragias	1	-	-	1
Colecistitis aguda	-	1	-	1
Parálisis facial central	1	-	-	1
Encefalopatía hepática	1	-	-	1
Debut AdenoCarcinoma pulmonar	-	1	-	1
Úlcera sacra	-	1	-	1
Edema en extremidades inferiores	-	1	-	1

HH: hemostasia habitual
 AcxFA: arritmia completa por fibrilación auricular
 TEP: tromboembolismo pulmonar

* En un paciente no se realizó la cirugía después de ser aleatorizado por insuficiencia cardiaca congestiva. Otro paciente fue exitus durante la cirugía por una posible TEP intraoperatorio antes de la colocación de la prótesis y la administración del tratamiento

5.4.3 Eventos adversos por complicaciones de prótesis articular y de la herida quirúrgica

Seis pacientes presentaron infección de la herida quirúrgica con infección protésica. Todas estas infecciones fueron graves y no tuvieron relación con las intervenciones de nuestro estudio. De estos seis pacientes, dos presentaron una infección protésica primaria. En ambos casos se trataban de prótesis bipolares que presentaron en la segunda semana del postoperatorio dolor local, eritema y exudado por la herida quirúrgica. En ambos casos se realizó un desbridamiento local más recambio de la cabeza y cúpula protésicas. En uno de estos casos se aisló una *Klebsiella pneumoniae* tipo blea y en el otro caso los cultivos intraoperatorios fueron negativos. En ambos casos, tras un correcto tratamiento antibiótico, los pacientes evolucionaron favorablemente con curación completa de la infección. La tasa de infección primaria protésica fue de 1,29 (2 casos de 155 pacientes).

En los otros cuatro casos la infección se produjo secundariamente a cirugía de revisión por complicaciones de las prótesis colocadas inicialmente. Todos los casos se produjeron en pacientes portadores de prótesis monopolares tipo Austin-Moore. En el primero de los casos, durante la cirugía se objetivó una fractura en el cóncavo del fémur que fue solucionada mediante unos cerclajes, colocándose una prótesis de Austin-Moore no cementada. En el control radiográfico postoperatorio se objetivó una falsa vía protésica que obligó a realizar el recambio de la prótesis. A los 10 días de la cirugía se sustituyó la prótesis de Austin-Moore que llevaba el paciente por una prótesis bipolar. Posteriormente este paciente presentó una infección precoz por *Pseudomona aeruginosa* que precisó un desbridamiento con recambio de la cabeza y cúpula protésica que no logró controlar la infección, por lo que se tuvo que realizar una cirugía de retirada completa del implante y colocación de un espaciador provisional. La evolución clínica del paciente fue desfavorable con un deterioro generalizado y progresivo que concluyó con el éxito del paciente por fallo multiorgánico. En otro paciente, una prótesis de Austin-Moore presentó un hundimiento a la semana de la cirugía debido a la existencia de una fractura a nivel de la zona de apoyo protésica en el cóncavo femoral. De forma similar al caso anterior, se realizó un recambio protésico con colocación de una prótesis biarticular que también se infectó. En este caso la infección fue producida por un *Enterococo faecalis* y una *Pseudomona* multiresistente. También se realizó un desbridamiento protésico con recambio de la cabeza y cúpula de la prótesis, pero en esta ocasión con un satisfactorio resultado clínico. En el tercer caso, la causa de la revisión fue la migración del implante por aflojamiento del mismo a las 5 semanas post-cirugía. Tras una revisión a prótesis biarticular cementada, se produjo una infección

hematògena debido a una infecci3n de orina, que requiri3 desbridamiento quir3rgico con retenci3n del implante. A pesar de este desbridamiento, no se pudo controlar la infecci3n, desencadenando un deterioro cl3nico progresivo del paciente que concluy3 con su muerte al quinto mes tras la cirug3a. En el cuarto paciente, la pr3tesis implantada en primer lugar era una bipolar que present3 a las 5 semanas del postoperatorio una luxaci3n prot3sica tras traumatismo. Tras un intento fallido de reducci3n cerrada, se detect3 mediante un estudio con TAC que exist3an fragmentos 3seos a nivel del c3tilo. Se decidi3 realizar recambio prot3sico y en la cirug3a se decidi3 colocar una pr3tesis total de cadera. A los doce d3as se objetiv3 la existencia de una infecci3n prot3sica por *Enterococo faecalis* que tras desbridamiento quir3rgico y tratamiento antibi3tico, present3 una evoluci3n cl3nica satisfactoria.

Cinco pacientes presentaron complicacions t3cnicas intraoperatorias. En un paciente del grupo control se present3 una complicaci3n en el momento de la cementaci3n del v3stago femoral de una pr3tesis bipolar que se solucion3 mediante la colocaci3n de un v3stago femoral de revisi3n largo con varios cerclajes. Otro paciente, del grupo de cola de fibrina, present3 una fractura del troc3nter mayor que precis3 de la colocaci3n de una placa de osteos3ntesis a nivel del troc3nter junto con la pr3tesis. En otros dos pacientes, se realiz3 cementaci3n de una protesis monopolar tipo Austin-Moore, debido a mala fijaci3n primaria intraoperatoria. Todos estos pacientes evolucionaron de forma favorable y sin complicaciones posteriores. El 3ltimo paciente fue el que present3 una fractura en el c3lcar del f3mur y posterior falsa v3a prot3sica en el control radiogr3fico postoperatorio. Este paciente precis3 cirug3a de revisi3n y como se mencion3 anteriormente evolucion3 de forma t3rpida presentando una infecci3n que no pudo ser controlada a pesar de varias intervenciones.

De igual forma cuatro pacientes presentaron luxaci3n prot3sica. Adem3s de la ya comentada luxaci3n que precis3 un recambio prot3sico que present3 una infecci3n secundaria, resuelta tras un desbridamiento, en dos casos, la luxaci3n se solucion3 mediante una reducci3n cerrada bajo anestesia y en el cuarto caso se decidi3 realizar una artroplastia resecci3n tipo Girdlestone.

Dos pacientes presentaron un aflojamiento prot3sico precoz. En ambos casos, ya comentados anteriormente, los pacientes eran portadores de una pr3tesis unipolar tipo Austin-Moore y ambos casos se intentaron solucionar mediante un recambio prot3sico produci3ndose posteriormente una infecci3n prot3sica. Tras realizarse desbridamiento quir3rgico la evoluci3n de los dos casos fue totalmente opuesta. Un paciente evolucion3 hacia la curaci3n y el otro paciente debido a la persistencia de la infecci3n evolucion3 hacia un deterioro progresivo con 3xitus final por fallo multiorg3nico.

RESULTADOS

En definitiva, la tasa de reintervención de la cirugía protésica en nuestro estudio fue de 4,51% (siete pacientes). Se reintervinieron dos casos de infección primaria, dos casos de luxación protésica, dos casos de aflojamiento protésico y un caso debido a una falsa vía protésica descubierta en el control radiológico postoperatorio. Cuatro pacientes de éstos precisaron alguna cirugía adicional debido a complicaciones sépticas.

Un paciente perteneciente al grupo de cola de fibrina presentó en el postoperatorio inmediato un importante hematoma en la zona quirúrgica. Tras realizarse estudio angiográfico se confirmó la existencia de un pseudoaneurisma de una rama de la arteria femoral profunda. Se realizó embolización a dicho nivel lográndose una resolución completa del cuadro clínico.

Para finalizar cabe mencionar a un paciente que tras caída casual durante el ingreso postoperatorio de una prótesis biarticular, presentó otra fractura igual en la extremidad contralateral por lo que se realizó una nueva artroplastia en dicha cadera.

En la Tabla 10 se resume todas las complicaciones de las prótesis y de la herida quirúrgica.

Tabla 10. Complicaciones de las prótesis y de la herida quirúrgica.

	Cola de Fibrina + HH N=56	Acido tranexámico + HH N=52	HH N=50	TOTAL
Infección protésica	1	2	3	6
Complicaciones técnicas intraoperatorias	2	1	2	5
Luxación protésica	1	1	2	4
Aflojamiento protésico precoz	-	1	1	2
Pseudoaneurisma rama arteria femoral	1	-	-	1
Fractura contralateral por caída	-	-	1	1
Hematoma herida quirúrgica	1	-	-	1

HH: hemostasia habitual

5.4.4 Mortalidad a las 6 semanas y al año de la cirugía

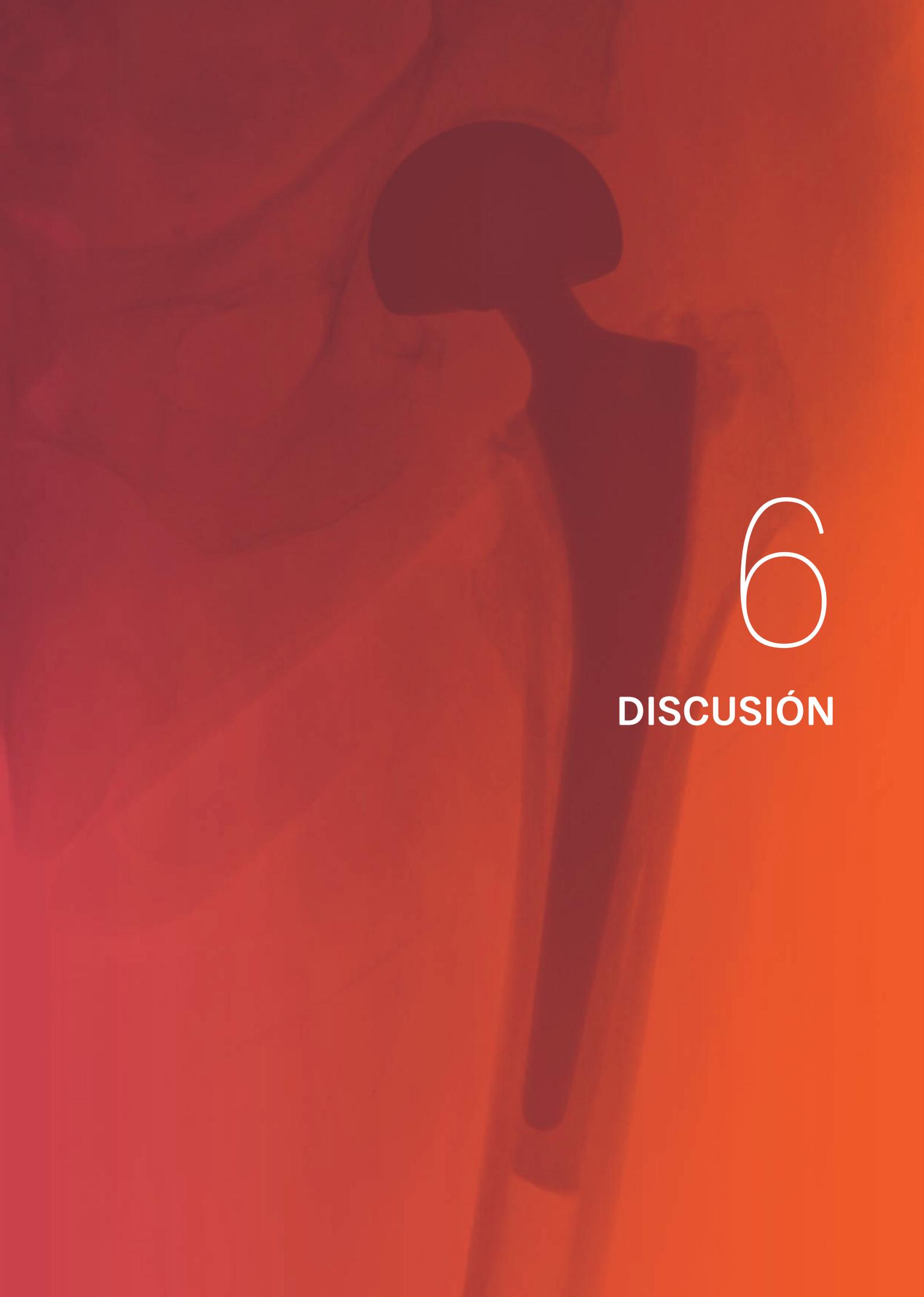
Siete pacientes fueron éxitos durante el tiempo de seguimiento del estudio. Un paciente murió por una insuficiencia cardiaca congestiva después de ser aleatorizado y previamente a que se realizara la intervención. Otro paciente murió en quirófano durante la cirugía, por un probable TEP, sin llegarse a poder colocar la prótesis y realizar la intervención que le había tocado en la aleatorización. De los otros 5 pacientes, uno murió debido a un TEP en el contexto de una ACxFA de debut e ictus, otro debido a una neumonía intrahospitalaria, dos pacientes por parada cardiorrespiratoria (uno de ellos en el postoperatorio inmediato y el otro a las 2 semanas de ingreso) y el último paciente se murió tras el alta debido a un síndrome febril de origen desconocido.

En cuanto a la mortalidad durante el primer año, fallecieron otros 12 pacientes más. De estos 12 pacientes, cuatro murieron por causa desconocida que no se pudo precisar, dos pacientes fallecieron por un deterioro médico progresivo secundario a deshidratación en un contexto de demencia senil progresiva y extrema, dos pacientes fallecieron secundariamente a infecciones de orina de repetición, otros dos pacientes murieron a consecuencia de la evolución tórpida de cirugía protésica de revisión complicadas con infección como fueron descritas anteriormente. Un paciente falleció debido a una broncoaspiración en el contexto de un cuadro de encefalopatía hepática y el último paciente fue éxitus debido a una neumonía. Por lo tanto, la tasa global de mortalidad al año de los pacientes incluidos en nuestro estudio fue de un 12% (19 pacientes)

5.5 Estancia Media Hospitalaria

La estancia media global de los pacientes del estudio fue de 11,46 (DE 11,13) días. No existieron diferencias en cuanto a la estancia hospitalaria de los pacientes pertenecientes a los diferentes grupos del estudio. El grupo de CF presentó una estancia media de 11,26 (DE 10,58) días, 11,39 (DE 12,53) días en el grupo control y 11,72 (DE 10,27) días en el grupo con ATX ($p= 0,969$).





6

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En el presente ensayo clínico y a la vista de los resultados, podemos afirmar que el tratamiento con ATX tópico y la cola de fibrina aplicados localmente antes del cierre de la herida quirúrgica en pacientes con fractura subcapital de fémur tributaria de prótesis de cadera no han reducido el sangrado postoperatorio respecto a la hemostasia habitual de manera significativa. Tanto el análisis por intención de tratar como en el análisis por protocolo coincidieron. En el grupo con ATX existió un menor porcentaje de pacientes transfundidos 32,69% (17 pacientes), respecto a un 44,00% (22 pacientes) en el grupo control y un 42,85% (24 pacientes) del grupo con cola de fibrina, aunque sin significación estadística.

En la interpretación de los resultados, es fundamental tener en cuenta el tipo de población incluida¹⁰. Se trata de una muestra de población con una edad elevada (83,85 años; DE 8,54) y con una importante fragilidad y comorbilidades asociadas. La anemia es un hecho muy común en los pacientes con fractura de fémur³⁸. Existe una pérdida de sangre secundaria a la fractura a la cual se añade el sangrado intraoperatorio. Los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían unos niveles límites de hemoglobina en el momento de la cirugía (12g/dl; DE 1,67) que disminuyó en el postoperatorio entre 2 y 3 g/dl.

En el estudio de Emara et al¹⁹⁴ en el que se incluyeron pacientes con fractura de fémur a los cuales se les trató mediante hemiartroplastia, y comparó tres grupos de tratamiento: uno control, uno con ATX ev y el último con ATX tópico, la muestra poblacional del mismo tenía una edad comprendida entre los 50-60 años y con unos criterios de exclusión muy amplios. En dicho estudio no se incluyeron pacientes con una anemia preoperatoria (Hb < 12g/dl en varones y Hb < 11g/dl en mujeres) ni con patología médica asociada. Los autores concluyeron en que el ATX tópico fue efectivo para disminuir la pérdida de sangre postoperatoria. En este estudio, a nuestro entender, no es representativo del tipo de población habitual que presenta esta patología en nuestro medio.

Existen multitud de publicaciones que avalan la eficacia y seguridad del ATX en cirugía protésica primaria electiva de cadera en pacientes que presentan coxartrosis, tanto por vía endovenosa^{141,142,145} como tópica^{165,166,167,174,175,176,177}. En cambio sólo existen nueve publicaciones en las que se estudia la utilización del ATX en pacientes intervenidos de fractura de fémur^{191,192,193,194,195,196,197,198,199}. De estos estudios sólo en los trabajos publicados por Emara et al y por Kang et al, se valoró el ATX tópico.

En la cirugía de los pacientes con fractura de cadera, a diferencia de la cirugía electiva de cadera, existe una hiperfibrinólisis activada por el propio traumatismo y aumentada durante la cirugía^{192,194}. Este hecho

explica la eficacia publicada del ATX endovenoso en pacientes intervenidos de fractura de fémur y podría ser la causa del resultado obtenido con el ATX tópico en nuestro estudio al ser administrado al final de la cirugía. Probablemente si hubiéramos incluido un grupo de pacientes con ATX endovenoso en nuestro estudio, las pérdidas sanguíneas perioperatorias y postoperatorias de este grupo hubieran sido menores respecto a un grupo control. Pero tal como mencionábamos en la justificación de nuestro estudio, preferimos no incluir un grupo de intervención con ATX endovenoso debido al riesgo potencial de efectos cardiovasculares adversos en la población que presenta una fractura de cadera en nuestro medio, dato confirmado en el estudio de Zufferey¹⁹². No obstante los últimos trabajos publicados de la utilización de ATX en pacientes con fracturas de cadera se han realizado con ATX endovenoso, tanto en fracturas extracapsulares^{197,198} como en fracturas intracapsulares¹⁹⁹. En estos trabajos aunque se concluye que el ATX fue seguro para los pacientes, también se informa de la necesidad de realizar más investigaciones para recomendar este tratamiento en este tipo de cirugía.

Otro de los posibles motivos de la falta de resultados significativos en nuestro estudio podría estar relacionada con la dosis de fármaco utilizada. En la tabla 11 se recogen las diferentes dosis de los tratamientos y en concreto para el ATX tópico, la cantidad de suero fisiológico (SF) en la cual se diluyó el producto en los diferentes estudios publicados. Como se puede apreciar, salvo en la publicación de Alshryda et al (estudio TRANX-H)¹⁷⁴ en la cual se utilizó 1 g de ATX como en nuestro estudio, en el resto de ensayos clínicos aleatorizados la dosis de ATX fue de 3 g. La cantidad de SF en la cual se diluyeron las concentraciones de ATX osciló entre 50 y 150 ml. En el diseño de nuestro estudio se decidió que la cantidad de ATX tópico fuera de 1 g, en total 10 ml de producto, sin diluirlo con SF. En ese momento no existía ninguna publicación respecto al tema, sólo la notificación en el Clinical Trials.gov de que se estaba realizando un ensayo clínico en China en pacientes intervenidos de prótesis total de cadera con dosis de 1 g. Por tanto, pudiera ser que si se hubieran utilizado dosis mayores de ATX los resultados hubieran sido mejores respecto al sangrado. Tal vez si la dosis de ATX se hubiera diluido en mayor cantidad de SF, se hubiera conseguido una mayor difusión del producto por toda la superficie quirúrgica y quizás una mayor efectividad.

En el estudio prospectivo de Emara et al¹⁹⁴, en pacientes intervenidos con hemiartroplastia comparando tres grupos: uno tratado con ATX ev, otro con ATX tópico y un grupo control, la dosis de ATX tópico utilizada fue de 1,5 g en 150 ml de SF. Se administró justo antes del cierre quirúrgico irrigando el campo quirúrgico con la totalidad de la solución, dejándola actuar durante 5 minutos antes de realizar el aspirado

DISCUSIÓN

del líquido residual y proceder al cierre quirúrgico. La conclusión del estudio fue que el ATX tópico era efectivo para disminuir el sangrado postoperatorio.

En el otro trabajo publicado por Kang JS et al⁹⁶ sobre la utilización de ATX tópico en pacientes intervenidos mediante hemiartroplastia bipolar de cadera por fractura de fémur la dosis utilizada fue de 3 g en 100ml de SF y administrada a través del drenaje quirúrgico una vez terminado el cierre de la herida quirúrgica, dejando la aspiración del drenaje cerrada 30 minutos. En este trabajo, realizado en una población de pacientes similar a la nuestra en edad y patologías asociadas, se estudiaron 160 pacientes repartidos en 2 grupos de 80 pacientes intervenidos de artroplastia total de cadera o de hemiartroplastia. Cada uno de estos grupos se subdividió en 2 grupos de 40 pacientes, uno con administración de ATX tópico y otro grupo control sin intervención. En todos los grupos con ATX tópico se produjo un descenso del sangrado final y del porcentaje de transfusiones siendo estadísticamente significativo en los pacientes intervenidos con ATC pero no en los intervenidos mediante hemiartroplastia. En las conclusiones se subraya que la edad de los pacientes y sus patologías asociadas, así como el sangrado preexistente desde que se produce la fractura hasta que se intervienen los pacientes sumado al sangrado intraoperatorio de la cirugía, son factores que pueden tener relación directa con la falta de significación estadística. En este último estudio con una muestra poblacional muy parecida a la nuestra, la cantidad de drenaje total por los redones tanto en el grupo control como en el grupo de ATX fue inferior al de nuestro estudio (147 ml en el estudio de Kang vs 201,53 ml en nuestro estudio en el grupo control y 101 ml en el estudio de Kang vs 139, 25 en el grupo con ATX de nuestro estudio). Respecto al número de transfusiones presentamos un porcentaje transfusional ligeramente inferior en nuestro estudio (60% vs 44 % en el grupo control y 45% vs 33% en el grupo con ATX).

Tabla 11. ATX tópico en cirugía protésica de cadera.

Autor	Tipo de Cirugía	Número de pacientes (ATX Tópico/Control)	Intervención ATX tópico	Dilución
Alshryda 2013	ATC	81/80	1 g	50 ml SF
Konig 2013	ATC	91/40	3 g	100 ml SF
Martin 2014	ATC	25/25	3 g	100 ml SF
Yue 2014	ATC	52/49	3 g	150 ml SF
Wei 2014	ATC	102/100	3 g	100 ml SF
(ATX ev/ATX tópico/Control)				
Emara 2014	Hemiartroplastia por fractura	20/20/20	1,5 g	100 ml SF
(ATX Tópico/Control)				
Kang 2016	ATC	40/40	3 g	100 ml SF
	Hemiartroplastia por fractura	40/40	3 g	100 ml SF

ATX: Ácido tranexámico; ATC: Artroplastia Total de Cadera; ev: endovenoso; SF: suero fisiológico

Respecto a la dosis empleada de CF Evicel® en nuestro estudio fue de 10 ml igual que la dosis habitual utilizada en los estudios publicados (Tabla 12). Pero en el desarrollo del estudio surgió un problema en cuanto a la forma de administración del producto. Nuestra idea inicial era administrarlo en pulverización mediante una bomba a presión de aire. Justo en el momento de iniciar el reclutamiento de los pacientes, dicha forma de administración fue prohibida por la AEMPS²⁰² debido al riesgo elevado de producir embolia gaseosa. Únicamente se permitía la utilización de bombas a presión con CO₂ para administrarlo. Debido a la imposibilidad de poder disponer de bombas de CO₂ en todos los centros participantes en el estudio, decidimos administrar la medicación en forma de goteo y probablemente no alcanzó la totalidad del campo quirúrgico como podría preverse con la pulverización.

DISCUSIÓN

Tabla 12. Cola de fibrina en cirugía protésica de cadera .

Autor	Tipo de Cirugía	Número de pacientes (ATX Tópico/Control)	Intervención ATX tópico
Wang 2003	ATC	40/41	10 ml
Mawatari 2006	ATC	50/50	10 ml
Randelli 2013	ATC	35/35	10 ml
Falez 2013	ATC	31/38	10 ml
(ATXev/CF/Control)			
McConnell 2011	ATC	22/22/22	10 ml

ATX: Ácido tranexámico; ATC: Artroplastia Total de Cadera; CF: Cola de fibrina; ev: endovenoso; SF: suero fisiológico

Llama la atención que el sangrado intraoperatorio del grupo tratado con CF de nuestro estudio haya sido inferior con respecto a los otros grupos. Analizando los diferentes grupos, ni el tiempo quirúrgico fue superior, ni la proporción de prótesis totales de cadera fue mayor ni existieron diferencias en cuanto a la cementación o no de las prótesis. Sin embargo, no podemos atribuir la disminución del sangrado intraoperatorio a la CF debido a que su administración fue en el último momento antes del cierre de la herida quirúrgica.

Una limitación importante que nos encontramos en el desarrollo del ensayo clínico, y probablemente debido a un problema de diseño, fue la dificultad para poder reclutar pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. Se tuvo que prolongar el reclutamiento de los pacientes hasta los 2 años e incrementar el número de centros participantes. La causa principal de exclusión de pacientes fueron los antecedentes cardiovasculares y tromboembólicos. Aunque se trata de un estudio multicéntrico, el 76 % (123 de 161 pacientes) de los pacientes fueron incluidos por el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Otra limitación que pudo presentar el estudio para evaluar la eficacia de las intervenciones evaluadas fue la participación de un gran número de cirujanos que pudo contribuir a una importante variabilidad en cuanto a la realización de la hemostasia habitual y, especialmente, la aplicación de CF y ATX tópicos.

Desde el punto de vista estadístico, el número de pacientes incluidos con resultados válidos para las diferentes variables del estudio no fue constante, siendo aceptable para la variable principal (ml de sangre recogidos en los drenajes) y las variables secundarias número de transfusiones y unidades de hematíes transfundidas. El resto de variables a estudiar, en muchas ocasiones se limitó a un menor número de pacientes, con lo que la potencia estadística del estudio quedó algo limitada para algunas variables.

En cuanto a la seguridad de los tratamientos realizados podemos afirmar que no existieron diferencias en cuanto a complicaciones cardiovasculares ni tromboembólicas asociadas a las intervenciones realizadas en nuestro estudio. Tampoco existieron diferencias en cuanto a mortalidad de los pacientes de los diferentes grupos durante el seguimiento del estudio. Solamente un paciente del grupo del ácido tranexámico presentó un ictus secundario a una fibrilación auricular de debut en el postoperatorio inmediato asociado a un tromboembolismo pulmonar masivo que clínicamente evolucionó desfavorablemente con éxito.



7

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. CONCLUSIÓN DE LA HIPÓTESIS PRINCIPAL

La utilización de la cola de fibrina (Evicel® 10 ml por goteo) y del ácido tranexámico tópico (Amchafibrin® 1 g / 10 ml en pulverización) asociados a la hemostasia habitual y administrados de forma tópica antes del cierre quirúrgico en los pacientes con una fractura subcapital de fémur intervenidos con artroplastias de cadera no redujo significativamente la pérdida sanguínea postoperatoria comparados con un grupo similar en que sólo se realizó hemostasia habitual.

2. CONCLUSIÓN DE LAS HIPÓTESIS SECUNDARIAS

A) No existió mayor número de complicaciones cardiovasculares, tromboembólicas, o un aumento de la mortalidad o de la tasa de infección, asociados a las intervenciones evaluadas en comparación con la hemostasia habitual, por lo que podemos concluir que la cola de fibrina y el ácido tranexámico tópico a las dosis utilizadas han sido tratamientos seguros.

B) La utilización del ácido tranexámico tópico (Amchafibrin® 1 g / 10 ml en pulverización) asociado a la hemostasia habitual y administrado de forma tópica antes del cierre quirúrgico en los pacientes con una fractura subcapital de fémur intervenidos con artroplastias de cadera:

- No redujo de forma significativa la pérdida de sangre total, la pérdida de sangre oculta y el número de transfusiones y de unidades transfundidas en el análisis por intención de tratar.
- Redujo de forma significativa la pérdida de sangre total en el análisis por protocolo.
- No modificó la estancia media hospitalaria de los pacientes.

C) La utilización de la cola de fibrina (Evicel® 10 ml por goteo) asociado a la hemostasia habitual y administrado de forma tópica antes del cierre quirúrgico en los pacientes con una fractura subcapital de fémur intervenidos con artroplastias de cadera:

- No redujo la pérdida de sangre total, la pérdida de sangre oculta y el número de transfusiones y de unidades de glóbulos rojos transfundidas
- No modificó la estancia media hospitalaria de los pacientes.

3. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

En base a nuestros resultados, la eficacia de los tratamientos evaluados en nuestro estudio y a las dosis establecidas no ha sido concluyente. Solamente, algunos resultados indican que el ácido tranexámico por vía tópica podría ser efectivo para la reducción del sangrado postoperatorio y los requerimientos transfusionales en los pacientes con fractura de fémur intervenidos mediante artroplastias.

4. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

Se precisan más ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia y seguridad, especialmente del ácido tranexámico tópico administrado a dosis superiores, en la cirugía protésica de cadera en los pacientes con fractura de fémur.

Así mismo, se necesitan realizar estudios farmacocinéticos del ácido tranexámico que permitan conocer su absorción tópica intraarticular.



ANEXOS

ANEXO 1. Fórmula de NADLER

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

VPES = volumen de pérdida esperada de sangre (mL)

Ht = altura (m) Wt = peso (kg)

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

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

Posteriormente se aplican las fórmulas siguientes:

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

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

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

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

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

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

ANEXO 2. Protocolo registrado en la base de datos clinicaltrials.gov

Prevention of Postoperative Bleeding in Subcapital Femoral Fractures (TRANEXFER)

Sponsor: Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Information provided by (Responsible Party):

Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02150720

First received: May 22, 2014

Last updated: September 19, 2016

Last verified: September 2016

Purpose

The main hypothesis of this clinical trial is that the use of intra-articular tranexamic acid and the fibrin glue plus usual hemostasis will reduce at least a 25% the postoperative blood loss with respect to usual hemostasis in patients undergoing subcapital femoral fractures.

Condition	Intervention	Phase
Hip Fracture Blood Loss	Drug: Tranexamic Acid Drug: Fibrin glue Procedure: Electrocauterization	Phase 3

Study Type:	Interventional
Study Design:	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment
Official Title:	Prevention of Postoperative Bleeding in Femoral Fractures: a Multicenter, Randomized, Controlled, Parallel Clinical Trial to Assess the Efficacy of Tranexamic Acid and Fibrin Glue

Further study details as provided by Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau:

Primary Outcome Measures:

- Blood loss (ml) after surgery. The blood lost from the wound will be collected by a drainage system during the first 24 hours postoperatively.

Secondary Outcome Measures:

- Hidden blood. The hidden blood loss is the total blood loss calculated by the formula of Nadler minus the blood loss by drain.
- Proportion of patients requiring blood transfusion .
- Units of blood transfused .
- Proportion of patients with wound infection
- Proportion of patients with wound dehiscence
- Deep venous thrombosis
- Length of hospital stay. Time from hip surgery until hospital discharge
- Quality of life measured with the generic EQ-5D -5L
- Mortality

Enrollment:	161
Study Start Date:	February 2013
Study Completion Date:	March 2016
Primary Completion Date:	April 2015 (Final data collection date for primary outcome measure)

Arms	Assigned Interventions
Experimental: Tranexamic acid Tranexamic acid, 1g intra-articular before closing the surgery wound	Drug: Tranexamic Acid 1g intra-articular before closing the wound surgery Other Name: Amchafibrin Procedure: Electrocauterization Coagulation blood from vessels by means of a electrocautery.
Experimental: Fibrin glue One intra-articular dose of fibrin glue (Evicel 5mL) before closing the wound surgery,	Drug: Fibrin glue 10mL intra-articular before closing the wound surgery Other Name: Evicel Procedure: Electrocauterization Coagulation blood from vessels by means of a electrocautery.
Active Comparator: Usual hemostasia Electrocauterization	Procedure: Electrocauterization Coagulation blood from vessels by means of a electrocautery.

Eligibility	
Ages Eligible for Study:	18 Years and older (Adult, Senior)
Genders Eligible for Study:	Both
Accepts Healthy Volunteers:	No

Criteria

Inclusion Criteria:

- Patients over 18 years
- Patients with unilateral subcapital femoral fracture
- Patients requiring hip replacement (total or partial)
- Signed informed consent from the patient or legal representative

Exclusion Criteria:

- Known allergy to fibrin glue and tranexamic acid
- Multiple fractures
- Pathological fractures
- Contraceptives or estrogen therapy
- Use of blood salvage during surgery
- History compatible with thromboembolic disease:

Cerebral vascular accident

Ischemic heart disease (myocardial infarction, angina)

Deep vein thrombosis

Pulmonary Embolism

Peripheral arterial vasculopathy

Patients with thrombogenic arrhythmias

Patients with cardiovascular stents

Prothrombotic alterations in coagulation

► Locations
Spain
Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona
Badalona, Barcelona, Spain, 08916
Parc Taulí
Sabadell, Barcelona, Spain, 08208
Hospital Universitari Mútua Terrassa
Terrassa, Barcelona, Spain, 08221
Hospital Universitari Terrassa-Consorci Sanitari de Terrassa
Terrassa, Barcelona, Spain, 08227
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona, Spain, 08025
Hospital Clinic
Barcelona, Spain, 08036

Sponsors and Collaborators

Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Investigators

Principal Investigator: M J Martínez-Zapata,MD,PhD.

Iberoamerican Cochrane Centre. Research Institut Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB Sant Pau.

Responsible Party:	Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT02150720
Other Study ID Numbers:	IIBSP-FAT-2011-103 EC11-341 2011-006278-15 SA/12/AYU/456
Study First Received:	May 22, 2014
Last Updated:	September 19, 2016
Health Authority:	Spain: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ANEXO 3. Aprobación del estudio por Comité Ético de Investigación Clínica y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Milagros Alonso Martínez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació de Gestió Sanitària del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el ensayo clínico:

TÍTULO: Prevención del sangrado postoperatorio: Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, paralelo, que evalúa la eficacia del ácido tranexámico y la cola de fibrina fracturas subcapitales de femur			
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCSP			
CÓDIGO	Nº EudraCT	VERSIÓN	Ref. HSCSP
IBSP-FAT-2011-103	2011-006278-15	Versión 2 de fecha 20/02/2012	12/014(R)
Hoja de información al participante, versión 2 de fecha 20/02/2012			

Y considera que:

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.
- La capacidad de los investigadores y las instalaciones y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como el plan de reclutamiento de los sujetos, así como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto este CEIC como comité de referencia, habiendo tenido en cuenta los dictámenes de los demás CEICs implicados acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se mencionan a continuación:

H. de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)
H. Clínic i Provincial de Barcelona

Dr. M. Jordán
Dr. S. Prat

Lo que firmo en Barcelona, a 15 de Marzo de 2012.

Dra. Milagros Alonso Martínez

TÍTULO: Prevención del sangrado postoperatorio: Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, paralelo, que evalúa la eficacia del ácido tranexámico y la cola de fibrina fracturas subcapitales de femur			
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCSP			
CÓDIGO	Nº EudraCT	VERSIÓN	Ref. HSCSP
IIBSP-FAT-2011-103	2011-006278-15	Versión 2 de fecha 20/02/2012	12/014(R)
Hoja de información al participante, versión 2 de fecha 20/02/2012			

Dña. **MILAGROS ALONSO MARTÍNEZ**, SECRETARIA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE LA FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DEL HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU DE BARCELONA,

HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día 14 de Marzo de 2012, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 223/2004 – para que la decisión del citado CEIC sea válida.
- 3º El CEIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, tanto en composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC.
- 4º La composición del CEIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau es el siguiente:

Presidente:

Dr. Antonio López Pousa. Médico. Especialista en Oncología Médica

Vicepresidente:

Dr. Gerard Urrútia Cuchí. Médico. Especialista en Epidemiología.

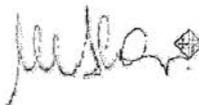
Secretaria:

Dra. Milagros Alonso Martínez. Médico. Especialista en Farmacología Clínica. Máster en Bioética y Derecho. Comité de Ética Asistencial.

Vocales:

Sra. Ester Amado Guirado. Farmacéutica de Atención Primaria.
 Sra. Ester Bajo Arámbarri. Diplomada en Enfermería.
 Dr. Josep Corbella Duch. Doctor en Derecho. Comité de Ética Asistencial.
 Dr. Francesc Jané Carrencà. Médico. Especialista en Farmacología Clínica.
 Dr. Xavier León Vintró. Médico. Especialista en Otorrinolaringología.
 Dr. Jordi Mancebo Cortés. Médico. Especialista en Medicina Intensiva.
 Sra. Estela Moreno Martínez. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
 Dr. Miguel Ortín de Miguel. Médico. Especialista en hematología Clínica.
 Sra. Mª Virtudes Pacheco. Asistente social. Unidad de Atención al Usuario.
 Sra. Isabel Carbonell Sebarroja. Persona ajena a les profesiones sanitarias y a la Institución.

Barcelona, a 15 de Marzo de 2012.



FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
COMITÉ ÉTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Dra. Milagros Alonso Martínez

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Milagros Alonso Martínez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació de Gestió Sanitària del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la **modificación** propuesta por el promotor, al ensayo clínico:

TÍTULO: Prevención del sangrado postoperatorio: Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, paralelo, que evalúa la eficacia del ácido tranexámico y la cola de fibrina fracturas subcapitales de fémur		
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCSP		
CÓDIGO	Nº EudraCT	Ref. HSCSP
IIBSP-FAT-2011-103	2011-006278-15	12/014 (R)

Consistente en:

ENMIENDA Nº1 POR AMPLIACIÓN DE CENTROS

- Hospital Germans Trias i Pujol Dr. J.A. Hernández

- Protocolo, versión 4 de 10/08/2012

- Hoja de información al paciente y consentimiento informado, versión 4 de 10/08/2012

Y emite: **INFORME FAVORABLE** para su realización en los centros pertinentes.

Lo que firmo en Barcelona, a 13 de Septiembre de 2012.


 FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
 HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
 COMITÉ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA
 Dra. Milagros Alonso Martínez



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU.

La composición del CEIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en la Reunión celebrada el día 12 de Septiembre de 2012 es:

Presidente:

Dr. Antonio López Pousa. Médico. Especialista en Oncología Médica.

Vicepresidente:

Dr. Gerard Urrútia Cuchí. Médico. Especialista en Epidemiología.

Secretaría:

Dra. Milagros Alonso Martínez. Médico. Especialista en Farmacología Clínica. Comité de Ética Asistencial. Máster en Bioética y Derecho.

Vocales:

Sra. Ester Amado Guirado. Farmacéutica de Atención Primaria.

Sra. Ester Bajo Aràambarri. Diplomada en Enfermería.

Dr. Josep Corbella Duch. Doctor en Derecho. Comité de Ética Asistencial.

Dr. Francesc Jané Carrencà. Médico. Especialista en Farmacología Clínica.

Dr. Xavier León Vintó. Médico. Especialista en Otorrinolaringología.

Dr. Jordi Mancebo Cortés. Médico. Especialista en Medicina Intensiva.

Sra. Estela Moreno Martínez. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria.

Dr. Miguel Ortín de Miguel. Médico. Especialista en Hematología Clínica.

Sra. M^a Virtudes Pacheco. Asistente social. Unidad de Atención al Usuario.

Sra. Isabel Carbonell Sebarroja. Persona ajena a las profesiones sanitarias y a la Institución.

- En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 223/2004 – para que esta decisión sea válida.
- El CEIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau cumple con las normas de BPC.



FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

4000817



Sant Antoni Ma Claret, 167 · 08025 Barcelona
Tel. 93 291 90 00 · Fax 93 291 94 27
e-mail: santpau@santpau.cat
www.santpau.cat

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Milagros Alonso Martínez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació de Gestió Sanitària del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la **modificación** propuesta por el promotor, al ensayo clínico:

TÍTULO: Prevención del sangrado postoperatorio: Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, paralelo, que evalúa la eficacia del ácido tranexámico y la cola de fibrina fracturas subcapitales de fémur		
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCSP		
CÓDIGO	Nº EudraCT	Ref. HSCSP
IBSP-FAT-2011-103	2011-006278-15	12/014 (R)

Consistente en:

ENMIENDA Nº5

- Protocolo, versión 6 de 29/11/2013
- Hoja de información al paciente y consentimiento informado, versión 6 de 29/11/2013
- Hoja de información al paciente y consentimiento informado, subestudio calidad de vida, versión 1 de 29/11/2013
- Ampliación de centros:
 - o Hospital de Terrassa Dr. J.Mª Mora
 - o Hospital de Sabadell (Parc Taulí) Dra. M. Salomó
 - o Hospital Universitari Mútua Terrassa Dr. P. Castellón

Y emite: **INFORME FAVORABLE** para su realización en los centros pertinentes.

Lo que firmo en Barcelona, a 15 de Enero de 2014.


 FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
 L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
 COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA
Dra. Milagros Alonso Martínez



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU.

La composición del CEIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en la Reunión celebrada el día 14 de Enero de 2014 es:

Presidente:

Dr. Antonio López Pousa. Médico. Especialista en Oncología Médica.

Vicepresidente:

Dr. Gerard Urrútia Cuchí. Médico. Especialista en Epidemiología.

Secretaria:

Dra. Milagros Alonso Martínez. Médico. Especialista en Farmacología Clínica. Comité de Ética Asistencial. Máster en Bioética y Derecho.

Vocales:

Sra. Ester Amado Guirado. Farmacéutica de Atención Primaria.

Sra. Ester Bajo Arambarri. Diplomada en Enfermería.

Dr. Josep Corbella Duch. Doctor en Derecho. Comité de Ética Asistencial.

Dr. Francesc Jané Carrencà. Médico. Especialista en Farmacología Clínica.

Dr. Xavier León Vintró. Médico. Especialista en Otorrinolaringología.

Dr. Jordi Mancebo Cortés. Médico. Especialista en Medicina Intensiva.

Sra. Estela Moreno Martínez. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria.

Dr. Javier Pagonabarraga Mora. Médico. Especialista en Neurología.

Dr. Eduardo Tizzano Ferrari. Médico. Especialista en Pediatría.

Sra. M^a Virtudes Pacheco. Asistente social. Unidad de Atención al Usuario.

Sra. Margarida Meseguer Rofes. Persona ajena a las profesiones sanitarias y a la Institución.

- En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 223/2004 – para que esta decisión sea válida.
- El CEIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau cumple con las normas de BPC.

Doc rec. de: 918225076

13-07-12 12:21 Pg: 4



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

MINISTERIO
DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD
Agencia española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

FECHA: 09/07/2012

**RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EudraCT:
2011-006278-15**

**DESTINATARIO: Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i
Sant Pau
Dr. Jaume Kulisevsky
C/ Calle San Antonio Maria Claret, 167
08025 Barcelona
ESPAÑA**

Vista la solicitud formulada por la **Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau** para la realización del ensayo clínico Nº EudraCT 2011-006278-15 titulado "Prevención del sangrado postoperatorio: Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, paralelo, que evalúa la eficacia del ácido tranexámico y la cola de fibrina fracturas subcapitales de fémur. Estudio TRANEXFER (versión 3 del 10 de abril de 2012)", cuyo promotor es el **Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau**, se emite resolución a tenor de los siguientes:

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 17/02/2012 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

SEGUNDO: La solicitud de autorización de ensayo clínico ensayo está vinculada a una solicitud de autorización de fabricación de ciertos medicamentos por un Servicio de Farmacia.

A estos antecedentes de hecho le son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO

Uno. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, del Medicamento; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, y demás normas aplicables,

CÓRREO ELECTRÓNICO

sdeem@agemed.es

1

C/ CAMPEZO, 1
28022 MADRID
TEL.: 91 822 51 74 / 62 15
FAX: 91 822 30 70

Doc rec. de: 918225076

13-07-12 12:20 Pg: 3



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Dos. El artículo 3 de la Orden SCO 256/2007(modificada por la ORDEN SCO/362/2008, de 4 de febrero), establece que cuando en el contexto de un ensayo clínico específico cuyo promotor sea un investigador o un grupo de investigadores, un Servicio de Farmacia autorizado desee realizar una operación de fabricación distinta del acondicionamiento final de medicamentos destinados a ser utilizados únicamente en un centro sanitario dependiente de dicho servicio deberá solicitar una autorización previa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y únicamente se podrá utilizar el medicamento en el ensayo clínico concreto.

Del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias

RESUELVE:

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2011-006278-15

2º.- AUTORIZAR que el Servicio de Farmacia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, realice las siguientes operaciones de fabricación en el contexto de este ensayo clínico:

- Etiquetado de ampollas de Ac Tranexámico 500 mg (Amchafibrin®)
- Etiquetado de la especialidad farmacéutica Evicel® (cola de fibrina comercializada)
- Distribución de los Medicamentos en Investigación a los centros participantes;

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá notificar la fecha de inicio del ensayo en España, remitir la información pertinente o solicitar autorización a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que

MINISTERIO
DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD
Agencia española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga



ANEXO 4. Declaración de Helsinki

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

DECLARACIÓN DE HELSINKI

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo, no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.
3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: “El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica”.
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están poco representadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.
7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.
9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.
12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.
14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.
15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.
16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado

apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

- 17.** La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.
- 18.** Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.
- 19.** Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.
- 20.** Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.
- 21.** La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.
- 22.** La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.
- 23.** Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.
- 24.** En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posible conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar

su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

- 25.** Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.
- 26.** Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.
- 27.** Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.
- 28.** Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.
- 29.** La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar

consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

- 30.** Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

- 31.** El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.
- 32.** Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:
- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
 - Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.
- 33.** Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

- 34.** El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.
- 35.** Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

ANEXO 5. Información al paciente y consentimiento informado

Información al paciente

Prevención del sangrado postoperatorio: Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, paralelo, que evalúa la eficacia del ácido tranexámico y la cola de fibrina fracturas subcapitales de femur. Estudio TRANEXFER.

Código de protocolo: IIBSP-FAT-2011-103

Nº EUDRA: 2011-006278-15

Introducción. El propósito principal de la intervención quirúrgica de la fractura subcapital de fémur consiste en aliviar el dolor, conseguir y permitir la recuperación funcional de la extremidad. La intervención precisa de anestesia, cuyo tipo y modalidad serán valoradas por el Servicio de Anestesia y Reanimación. La intervención consiste en la colocación de una prótesis parcial o total de cadera según lo requiera.

Como cualquier intervención quirúrgica puede presentar complicaciones que podrían requerir tratamientos tanto médicos como quirúrgicos. Las complicaciones específicas de esta intervención pueden ser infección de la herida quirúrgica, lesión vascular, lesión o afectación de algún tronco nervioso que pudiera causar, temporal o definitivamente, trastornos sensitivos o motores, rotura o estallido del hueso que se manipula durante la intervención, aflojamiento o rotura del material implantado, flebitis o tromboflebitis que podrían provocar embolismo pulmonar y muerte, embolia grasa, rigidez o limitación funcional articular, dolor residual, necrosis cutáneas, acortamiento, alargamiento o defectos de rotación del miembro intervenido, complicaciones del estado general como consecuencia de la edad que pueden originar incluso la muerte.

Como alternativa al procedimiento de intervención quirúrgica propuesto podrá seguir con tratamiento analgésico y antiinflamatorio, efectuar reposo para descargar la articulación afecta. Dicho tratamiento le impedirá la movilidad temprana con un importante riesgo vital.

Normalmente, es necesario al final de la intervención quirúrgica y antes del cierre de la herida coagular los vasos para evitar que sangre la misma. No obstante, ésta no evita una cierta pérdida sanguínea por la herida, por ello se coloca un drenaje. Dicho drenaje hace posible que se evacue la sangre y se eviten complicaciones de la herida.

Descripción del estudio. Se le propone a usted participar en un estudio de investigación (ensayo clínico) en el cual se incluirán 165 pacientes con características parecidas a las suyas, los cuales se dividirán en

tres grupos que recibirán, antes del cierre de la herida quirúrgica, uno de los siguientes tratamientos:

1. Cola de fibrina (un producto derivado de la sangre humana) comercializada (Evicel). 2. Ácido tranexámico (Anchafibrin) administrado en la herida quirúrgica (tópico). 3. Hemostasia habitual.

Lo que se espera en este estudio es disminuir en mayor medida las pérdidas sanguíneas y la necesidad de transfusión de sangre en los pacientes que han recibido cualquiera de los dos primeros tratamientos citados en comparación con la hemostasia habitual.

Para conseguir una comparación de los tres grupos de pacientes que hagan fiables los resultados, se le asignará a cada paciente uno de los tres tratamientos al azar (a este procedimiento se le denomina aleatorización), por lo cual usted tendrá a priori las mismas probabilidades de que le administren uno u otro.

Información sobre los tratamientos del estudio.

La intervención quirúrgica se realizará en todos los pacientes, como es habitual. Se retirará la cabeza femoral fracturada y se realizará un corte en el cuello femoral para colocar adecuadamente una prótesis parcial de cadera. Se cerrará por planos la herida quirúrgica. Antes de cerrar la herida quirúrgica se aplicará ácido tranexámico tópico o cola de fibrina o hemostasia habitual según le corresponda al azar y se le colocará un drenaje para la recogida de sangre que se pierda.

Si a usted le llega a corresponder a la cola de fibrina o al ácido tranexámico también se le realizará hemostasia habitual.

Los beneficios previsibles de los nuevos tratamientos, aunque no se pueden garantizar, consistirían en la disminución del hematoma producido por la intervención quirúrgica, movilidad del miembro más rápida y la disminución de las necesidades de transfusión de sangre.

La cola de fibrina ha sido obtenida de múltiples donantes. Será administrada la cantidad de 5 ml antes del cierre de la herida quirúrgica.

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, como es el caso de la cola de fibrina, no se puede excluir totalmente la aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos conocidos y desconocidos. Recientemente, se ha asociado la administración de la cola de fibrina con el riesgo de embolia gaseosa cuando se usan bombas de presión de aire para su aplicación por difusión. Por este motivo, en el estudio no se aplicará con este procedimiento, sino por goteo. La cola de fibrina que se aplicará en el estudio ha pasado por rigurosos controles para reducir al máximo estos riesgos. También puede producir reacciones alérgicas.

El ácido tranexámico es un medicamento sintético ampliamente usado para la hemostasia de diversas intervenciones quirúrgicas. Se administrará por difusión en una dosis única de 1 gramo antes del cierre de la herida quirúrgica. Presenta pocos efectos indeseables, que se manifiestan principalmente en forma de náuseas, vómitos y diarreas. En los estudios publicados no se ha demostrado que produzca una frecuencia aumentada del número de complicaciones tromboembólicas (como por ejemplo trombosis venosa, embolia pulmonar, infarto cerebral o de miocardio). No obstante, es un medicamento que potencialmente puede producirlas y por este motivo, en este estudio se excluirán aquellos pacientes que tengan causas conocidas de riesgo de trombosis.

La hemostasia que normalmente se realiza consiste en la electrocoagulación de todo el tejido que sangra.

Controles y seguimientos que se realizarán. Una vez haya sido usted intervenido en el quirófano seguirá los controles habituales que se aplican a los pacientes en este tipo de intervención.

Se le irá cuantificando las pérdidas de sangre y además se registrarán análisis de sangre considerados dentro de la práctica habitual, uno antes de la intervención. Durante el ingreso hospitalario se le realizará una visita diaria de control. Una vez haya sido de alta, se le citará como es habitual a las 4-6 semanas en consultas externas del para controlar su evolución y se le realizará una llamada telefónica a los 6 y 12 meses para valorar la calidad de vida.

Evidentemente, usted podrá seguir los consejos de su médico que sean necesarios para la buena evolución de su enfermedad.

Participación voluntaria Su participación es totalmente voluntaria. Podrá abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto perjudique su atención sanitaria en el futuro. La alternativa terapéutica si usted no desea participar en el estudio será aplicarle la hemostasia habitual (electrocoagulación) antes del cierre de la herida quirúrgica.

Confidencialidad de los datos. Si usted acepta participar en el ensayo clínico habrá profesionales que pueden tener acceso a la información de su historia clínica, como el investigador, el monitor, el auditor, miembros del comité ético y las autoridades reguladoras. Todos ellos garantizan que sus datos serán confidenciales y en todo caso, se cumplirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Además, si se publican los resultados del ensayo clínico, su identidad se mantendrá en el anonimato.

Póliza de seguro En cumplimiento de la legislación vigente actualmente en España (RD 223/2004), el promotor del estudio (Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau) ha contratado un seguro de investigación para cubrir los posibles daños y perjuicios que pudieran derivarse de su participación en el mismo.

ANEXOS

Otras consideraciones:

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación. Su participación desinteresada ayudará a mejorar una atención más adecuada para los pacientes, en función de cual sean los resultados del presente estudio. Asimismo, abandonará el estudio si presenta alguna complicación médica o a criterio de su médico. Si se produce alguna información que pueda ser relevante para continuar el estudio le será comunicada. Su médico no recibirá ninguna remuneración por la participación de usted en el estudio.

Las personas de contacto para cualquier duda que tenga serán el investigador responsable del ensayo, como constan al final de este documento:

Médico	
Hospital	Teléfono

Hoja del consentimiento informado

Título del ensayo:

Prevención del sangrado postoperatorio: Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, paralelo, que evalúa la eficacia del ácido tranexámico y la cola de fibrina fracturas subcapitales de fémur. Estudio *TRANEXFER*.

Código de protocolo: IIBSP-FAT-2011-103

Nº EUDRA: 2011-006278-15

Yo, (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el ensayo clínico.

He recibido suficiente información sobre el ensayo clínico.

He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del ensayo clínico:

1.º Cuando quiera.

2.º Sin tener que dar explicaciones.

3.º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo clínico.

Acepto participar en el estudio	SI	NO	
Firma Fecha: / /			

Firma del investigador Fecha: / /	
--	--

Modelo de consentimiento del representante

Título del ensayo:

Prevención del sangrado postoperatorio: Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, paralelo, que evalúa la eficacia del ácido tranexámico y la cola de fibrina fracturas subcapitales de fémur. Estudio *TRANEXFER*.

Código de protocolo: IIBSP-FAT-2011-103

Nº EUDRA: 2011-006278-15

Nombre y apellidos del representante en calidad de (relación con el paciente) de (nombre del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el tratamiento.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el tratamiento.

He hablado con (nombre del médico responsable).

Comprendo que mi representado accede al tratamiento voluntariamente.

En mi presencia se ha dado a (nombre del paciente) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en recibir el tratamiento.

Doy mi conformidad con (nombre del paciente) reciba el tratamiento asignado del estudio.

Firma del/la representante

Firma del investigador

Fecha: / /

Fecha: / /

ANEXO 6. Ficha técnica de la cola de fibrina (Evicel®)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EVICEL soluciones para adhesivo tisular

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los principios activos son los siguientes:

	1 ml vial	2 ml vial	5 ml vial
Componente 1 Proteína coagulable humana que contiene principalmente fibrinógeno y fibronectina*	50-90 mg	100-180 mg	250 – 450 mg
Componente 2 Trombina humana	800 – 1.200 UI	1.600 - 2.400 UI	4.000 - 6.000 UI

La cantidad total de proteína es de 80 a 120 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Soluciones para adhesivo tisular.

Soluciones límpidas o ligeramente opalescentes.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

EVICEL se utiliza como tratamiento de apoyo en cirugía, cuando las técnicas quirúrgicas habituales son insuficientes, para mejorar la hemostasia (ver sección 5.1).

EVICEL también está indicado como apoyo de la sutura para la hemostasia en cirugía vascular y para el sellado de líneas de sutura de la duramadre.

4.2 Posología y forma de administración

El uso de EVICEL está limitado a cirujanos experimentados, que han recibido la correspondiente capacitación sobre el uso de EVICEL.

Posología

El volumen de EVICEL y la frecuencia de aplicación deben estar orientados siempre hacia las necesidades clínicas subyacentes del paciente.

La dosis depende de variables como, el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño de la zona, el modo de aplicación previsto y el número de aplicaciones, entre otras.

El médico a cargo del tratamiento individualizará la aplicación del producto. En los ensayos clínicos sobre cirugía vascular, la dosis individual máxima utilizada fue de 4 ml. Para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre se usaron dosis de hasta 8 ml, mientras que en cirugía retroperitoneal e intraabdominal fue de 10 ml. No obstante, en algunos procedimientos (p. ej., en los traumatismos hepáticos) se pueden necesitar volúmenes mayores.

El volumen inicial del producto que debe aplicarse en una zona anatómica determinada o en una superficie concreta debe ser suficiente para cubrirla por completo. Se puede repetir la aplicación en caso necesario.

Forma de administración

Para uso epilesional.

Para evitar el riesgo de embolia aérea potencialmente mortal, EVICEL debe pulverizarse, solamente, usando gas CO₂ presurizado.

Antes de aplicar EVICEL, el área superficial de la herida debe secarse mediante técnicas convencionales (por ejemplo, con la aplicación intermitente de compreses, torundas y la utilización de dispositivos de succión).

El producto solo debe reconstituirse y administrarse de acuerdo con las instrucciones y con los dispositivos recomendados para este producto.

Ver las secciones 4.4 y 6.6 para informarse sobre las recomendaciones específicas de pulverización, respecto de la presión de distancia desde el tejido requeridos, según el procedimiento quirúrgico y el tipo de la boquilla de aplicación.

4.3 Contraindicaciones

EVICEL no debe administrarse por vía intravascular.

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

EVICEL no debe aplicarse por pulverización en procedimientos endoscópicos. Para informarse sobre la laparoscopia ver la sección 4.4.

EVICEL no debe ser utilizado para sellar la línea de sutura en la duramadre si hay separaciones de más de 2 mm después de terminada la sutura.

EVICEL no debe usarse como pegamento para la fijación de parches duros.

EVICEL no debe usarse como adhesivo en caso que la duramadre no pueda suturarse.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Exclusivamente para uso epilesional. No administrar por vía intravascular.

La administración involuntaria del producto por vía intravascular, puede producir complicaciones tromboembólicas potencialmente mortales.

Se han producido casos de embolia aérea o gaseosa potencialmente mortal con el uso de pulverizadores que utilizan un regulador de presión para administrar EVICEL.

Este efecto parece estar relacionado con el uso del pulverizador a presiones más elevadas que las recomendadas y/o a distancias demasiado cercanas a la superficie del tejido.

EVICEL solo debe aplicarse por pulverización en caso de que sea posible calcular con precisión la distancia de pulverización, sobre todo durante la laparoscopia. Dicha distancia de pulverización, así como la presión de CO₂ a aplicar, deben quedar comprendidas dentro del intervalo recomendado por el fabricante (ver la tabla de la sección 6.6 para obtener información sobre la presión y la distancia).

Cuando se aplique EVICEL, deben monitorizarse los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el CO₂ espiratorio final dada la posibilidad de que se produzca embolia gaseosa.

Cuando utilice boquillas accesorias con este producto, debe seguir las instrucciones de uso de las boquillas.

EVICEL debe aplicarse como una capa delgada. Si el espesor del coágulo es excesivo, puede interferir de forma negativa con la eficacia del producto y con el proceso de cicatrización de la herida.

No existen datos suficientes que apoyen el uso de este producto como adhesivo de tejidos, para aplicación con un endoscopio como tratamiento de las hemorragias ni para las anastomosis del tubo digestivo.

No se ha evaluado en estudios clínicos el uso concomitante de EVICEL para el sellado de líneas de sutura durales con implantes de materiales sintéticos o parches durales.

No se ha evaluado el uso de EVICEL en pacientes sometidos a radioterapia dentro de los 7 días posteriores a la cirugía. Se desconoce si la radioterapia podría afectar o no la eficacia del adhesivo de fibrina cuando se emplea para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre.

Antes de aplicar EVICEL para sellar la línea de sutura dural, debería lograrse la hemostasia completa.

No se ha estudiado el uso de EVICEL como adhesivo en los procedimientos transesfenoidales y otoneuroquirúrgicos.

Antes de administrar EVICEL, se comprobará que las partes del organismo que se encuentran fuera de la superficie de aplicación prevista están suficientemente protegidas (cubiertas) para evitar la adherencia de los tejidos en lugares no deseados.

Como ocurre con cualquier producto a base de proteínas, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Los signos de las reacciones de hipersensibilidad son habones,

urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si se producen estos síntomas, se suspenderá inmediatamente la administración del producto. En caso de shock, se aplicará el tratamiento médico habitual correspondiente.

Las medidas habituales para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos comprenden la selección de los donantes, la detección selectiva de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y depósitos de plasma, y la inclusión de medidas eficaces en el proceso de fabricación para la inactivación/eliminación de los virus. Pese a todo, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humanos, no es posible descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Es el caso de los virus desconocidos o nuevos y de otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus encapsulados como el VIH, el virus de la hepatitis C y el virus de la hepatitis B, así como para el virus no encapsulado de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden tener poco valor contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por el parvovirus B19 puede ser grave en las mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o con aumento de la eritropoyesis (p. ej., anemia hemolítica).

Se recomienda encarecidamente que, cada vez que se administre EVICEL a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones.

Como ocurre con otros productos parecidos o con las soluciones de trombina, el producto puede desnaturalizarse si se expone a soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (p. ej., soluciones antisépticas). Es necesario eliminar estas sustancias en la mayor medida posible antes de aplicar el producto.

4.6 Embarazo y lactancia

No se ha demostrado en ensayos clínicos controlados la seguridad del uso de adhesivos tisulares de fibrina /hemostáticos en el embarazo humano o durante la lactancia. Los estudios experimentales

en animales son insuficientes para evaluar la seguridad con respecto a la reproducción, al desarrollo embrional o fetal, a la evolución de la gestación y al desarrollo perinatal y posnatal. Por tanto, el producto sólo se administrará a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia si es claramente necesario.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas que pueden notificarse en relación con los adhesivos tisulares de fibrina. Dado que no se ha notificado ninguna de estas reacciones durante los ensayos clínicos con EVICEL, se desconoce la frecuencia de dichos episodios con EVICEL.

La hipersensibilidad o las reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de aplicación, broncoespasmos, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, habones, hipotensión, letargia, náusea, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) pueden manifestarse en casos excepcionales en pacientes tratados con adhesivos titulares de fibrina/hemostáticos. En casos aislados, estas reacciones han evolucionado hacia la anafilaxis grave. Tales reacciones son especialmente perceptibles si el preparado se aplica repetidas veces, o se administra a pacientes cuya hipersensibilidad a los constituyentes del preparado resulte conocida. Las reacciones leves pueden controlarse con antihistamínicos. Las reacciones de hipotensión grave requieren intervención inmediata empleando los principios vigentes para el tratamiento del shock.

Raramente pueden producirse anticuerpos contra los componentes de adhesivos tisulares de fibrina/hemostáticos.

La inyección intravascular involuntaria puede provocar episodios tromboembólicos y coagulación intravascular diseminada (CID), y existe también un riesgo de reacción anafiláctica (ver 4.4).

Se han producido casos de embolia aérea o gaseosa potencialmente mortal con el uso de pulverizadores que emplean reguladores de presión para administrar EVICEL. Este evento parece tener relación con el uso del pulverizador a presiones más elevadas que las recomendadas y/o al pulverizar muy cerca de la superficie del tejido.

Con respecto a la seguridad frente a los agentes transmisibles, ver la sección 4.4.

Se evaluó que las siguientes reacciones adversas producidas durante los ensayos clínicos tenían una posible relación causal con el tratamiento con EVICEL. Todos los episodios enumerados a continuación se definen como frecuentes (afecta a más de 1 de cada 100 pacientes y menos de 1 de cada 10).

Clasificación de Órganos. Sistema MedRa	Término preferido
<i>Reacciones adversas en estudio de cirugía retroperitoneal o intraabdominal</i>	
Infecciones e infestaciones	Absceso abdominal
Reacciones adversas en estudio de cirugía vascular	
Infecciones e infestaciones	Infección del injerto, Infección estafilocócica
Trastornos vasculares	Hematoma
Trastornos generales y en la zona de administración	Edema periférico
Investigaciones	Descenso de hemoglobina
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Hemorragia en la zona de incisión, Oclusión del injerto vascular, Herida, Hematoma post procedimiento, complicaciones posoperatorias en la herida
Reacciones adversas en el estudio de neuocirugía	
Infecciones e infestaciones	Meningitis
Trastornos del sistema nervioso	Hipotensión intracraneal (pérdida de LCR), Rinorrea de LCR , Cefalea , Hidrocefalia Higroma subdural
Trastornos vasculares	Hematoma

Tasas de reacciones adversas en estudios sobre cirugía retroperitoneal o intraabdominal

Entre 135 pacientes que participaron en un ensayo controlado sobre cirugía retroperitoneal e intraabdominal (67 pacientes tratados con EVICEL y 68 pacientes del grupo control) ningún acontecimiento adverso contempló una relación causal con el tratamiento del ensayo, según la evaluación de los investigadores. No obstante, en la revisión médica realizada por el promotor, se consideró que tres acontecimientos adversos graves (AAG) (un absceso abdominal en el grupo EVICEL y un absceso pélvico en el grupo control) estaban posiblemente relacionados con el tratamiento del ensayo.

Reacciones adversas – cirugía vascular

En ensayos controlados en los que participaron 147 pacientes (75 tratados con EVICEL, 72 del grupo control) sometidos a procedimientos de implantación de injertos vasculares, se notificó que 16 pacientes experimentaron un episodio adverso de trombosis/oclusión del injerto durante el período del estudio. Los episodios se distribuyeron por igual en los grupos de tratamiento: ocho en el grupo de EVICEL y 8 en los grupos control.

Reacciones adversas – neurocirugía

En un estudio controlado en el que participaron 139 pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos electivos (89 tratados con EVICEL y 50 controles), un total de 7 sujetos tratados con EVICEL sufrieron nueve eventos adversos que se consideraron posiblemente relacionados con el producto del estudio. Los mismos incluyeron hipotensión intracraneal (pérdida de LCR), rinorrea de LCR, meningitis, cefalea, hidrocefalia, higroma subdural y hematoma.

La incidencia de la pérdida de LCR y la incidencia de las infecciones en el sitio quirúrgico se mantuvieron bajo observación, como criterios de valoración de seguridad en el estudio. Transcurridos treinta días de la operación, la incidencia de infecciones en el sitio quirúrgico fue similar entre los dos grupos de tratamiento. La pérdida de LCR posoperatoria tuvo lugar en un período de 30 días tras la administración del tratamiento en 4 de 89 (4,5%) sujetos tratados con EVICEL (dos casos de pérdida de LCR con problemas de cicatrización de la herida y dos casos de rinorrea) y en 1 de 50 (2,0%) sujetos tratados con suturas adicionales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hemostáticos locales, código ATC: B02BC30 Combinaciones

El sistema de adhesión de la fibrina desencadena la última fase de la coagulación sanguínea fisiológica. El fibrinógeno se convierte en fibrina al escindirse aquél en monómeros de fibrina y en fibrinopéptidos. Los monómeros de fibrina se agregan y forman un coágulo de fibrina. El factor XIIIa, que resulta de la activación del factor XIII por la trombina, produce el entrecruzamiento de la fibrina. Ambos procesos, la conversión del fibrinógeno y el entrecruzamiento de la fibrina, requieren iones de calcio. A medida que avanza el proceso de cicatrización de la herida, la plasmina aumenta la actividad fibrinolítica y comienza la descomposición de la fibrina en sus productos de degradación.

Se llevaron a cabo estudios clínicos para demostrar la hemostasia y el soporte de la sutura en un total de 147 pacientes (75 tratados con EVICEL y 72 con el producto control) sometidos a cirugía vascular con injertos PTFE y en 135 pacientes (66 tratados con EVICEL y 69 con el producto control) sometidos a operaciones quirúrgicas retroperitoneales e intraabdominales.

La eficacia de EVICEL para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre se demostró en 139 pacientes (89 tratados con EVICEL y 50 controles) sometidos a procedimientos de craneotomía/craniectomía.

Los datos son insuficientes para respaldar la seguridad y la eficacia de EVICEL en los niños. De los 135 pacientes sometidos a intervenciones de cirugía retroperitoneal e intraabdominal que fueron incluidos en el ensayo controlado sobre EVICEL, 4 pacientes tratados con EVICEL tenían 16 años o menos, de los cuales dos eran niños de 2 y 5 años y dos eran adolescentes de 16 años. En la actualidad no disponemos de datos en niños menores de 2 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

EVICEL está indicado exclusivamente para uso epilesional. Está contraindicada la administración intravascular. Por consiguiente, no se han realizado estudios de farmacocinética intravascular en seres humanos.

Se han llevado a cabo estudios en conejos para evaluar la absorción y la eliminación de la trombina cuando se aplica a la superficie de corte del hígado resultante de una hepatectomía parcial. Utilizando ¹²⁵I-trombina se demostró una absorción lenta de los péptidos biológicamente inactivos derivados de la degradación de la trombina, que alcanzaron una C_{max} en plasma al cabo de 6 a 8 horas. Cuando se alcanzó la C_{max}, la concentración plasmática representaba sólo el 1%-2% de la dosis aplicada.

Los adhesivos tisulares/hemostáticos con fibrina son metabolizados por la misma vía que la fibrina endógena, es decir, por fibrinólisis y fagocitosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados en bacterias para determinar el poder mutágeno dieron resultados negativos para la trombina sola, el componente activo biológico (que contiene fibrinógeno, citrato, glicina, ácido tranexámico y clorhidrato de arginina), TnBP solo y Triton X-100 solo en todas las concentraciones evaluadas. Todas las concentraciones de la combinación de TnBP y Triton X-100 también dieron negativo en los análisis efectuados para determinar el poder mutágeno en células de mamíferos, las aberraciones cromosómicas y la inducción de micronúcleos.

Tras su aplicación local, el paso de la trombina al plasma es lento y se produce principalmente en forma de productos de degradación de la trombina, que son eliminados.

No es de esperar que los reactivos del detergente/disolvente (TnBP y Triton X-100) empleados en el procedimiento de inactivación vírica tengan efectos toxicológicos, ya que sus concentraciones residuales son inferiores a 5 µg/ml.

Los estudios sobre neurotoxicidad realizados con EVICEL confirmaron que la administración subdural a conejos no se asociaba a indicios de neurotoxicidad. En las observaciones neuroconductuales realizadas durante 14±1 días no se detectaron hallazgos anómalos. No se observaron signos macroscópicos importantes de intolerancia local, ni hallazgos macroscópicos relacionados con el tratamiento. El análisis del líquido cefalorraquídeo no puso de manifiesto signos de inflamación importantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Vial con fibrinógeno humano:

Clorhidrato de arginina

Glicina

Cloruro sódico

Citrato sódico

Cloruro cálcico

Agua para preparaciones inyectables

Vial con trombina humana:

Cloruro cálcico

Albúmina humana

Manitol

Acetato sódico

Agua para preparaciones inyectables

Cada ml contiene 11.6-12.9 mg de sodio.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Período de validez

El período de validez de EVICEL es de 24 meses en almacenamiento a ≤ -18 °C.

Una vez descongelados, los viales no abiertos pueden almacenarse a 2 - 8 °C y protegidos de la luz, por un máximo de 30 días. Los componentes de fibrinógeno y trombina son estables a temperatura ambiente por un máximo de 24 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Los viales deben almacenarse en posición vertical.

Conservar en congelador a $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ o menos. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz. No volver a congelar.

Una vez descongelados, los viales sin abrir se pueden conservar a $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ y protegidos de la luz durante 30 días como máximo, sin volver a congelarlos durante este período. Se anotará en la caja la nueva fecha de caducidad durante la conservación a $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Al final de este período el producto debe ser utilizado o desechado.

El fibrinógeno y la trombina se mantienen estables a temperatura ambiente durante 24 horas como máximo, pero una vez introducidos en el aplicador, deben ser utilizados de inmediato.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

EVICEL se presenta en un envase con dos viales independientes (de vidrio de tipo I) con tapones de goma (de tipo I), conteniendo cada uno, una solución de 1, 2 ó 5 ml de fibrinógeno humano y trombina humana, respectivamente.

Se suministra por separado un aplicador y las boquillas accesorias adecuadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Las instrucciones de uso se describen también en la parte del prospecto dirigida a los profesionales sanitarios.

Descongelación:

Los viales se descongelarán de una de estas formas:

$2\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (nevera): los viales se descongelan en un 1 día, o

$20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (temperatura ambiente): los viales se descongelan en una hora, o

37 °C (p. ej., al baño María, con una técnica aséptica, o calentando los viales con la mano): los viales deberían descongelarse en 10 minutos y no deben permanecer a esta temperatura más de 10 minutos ni llegar a descongelarse del todo.

La temperatura no debe superar los 37 °C.

Antes de usarlo, el producto debe estar a 20 °C – 30 °C.

Preparación

Las soluciones son límpidas o ligeramente opalescentes. No utilice soluciones turbias o que presenten depósitos.

EVICEL debe administrarse con el aplicador de EVICEL con marcado CE, con la ayuda opcional de una boquilla accesoria. En el envase del aplicador y de la boquilla accesoria se adjuntan prospectos con instrucciones detalladas para utilizar EVICEL con ambos dispositivos. Las puntas sólo deben ser utilizadas por personas adecuadamente formadas en procedimientos laparoscópicos, asistidos por laparoscopia, o de cirugía abierta.

Transfiera el contenido de los dos viales al aplicador, siguiendo las instrucciones de uso que encontrará en el envase del aplicador. Las dos jeringas deben rellenarse con volúmenes iguales y no deben contener burbujas de aire. No se necesitan agujas para preparar EVICEL para su administración.

Aplicación gota a gota

Aplique varias gotas en la zona de tratamiento, manteniendo la boquilla del aplicador lo más cerca posible de la superficie tisular, pero sin tocar el tejido durante la administración del producto. Si la boquilla del aplicador se obstruye, puede cortarse 0,5 cm cada vez.

Aplicación por pulverización

Para reducir el riesgo de embolia gaseosa potencialmente mortal, EVICEL solo debe pulverizarse empleando CO₂ presurizado y de acuerdo con las presiones y distancias indicadas para cada boquilla. Ver la siguiente tabla con los parámetros de pulverización.

Conecte el tubo corto del aplicador al extremo macho del Luer Lock del tubo de gas largo. Conecte el Luer Lock hembra del tubo del gas (con el filtro bacteriostático de 0,2 µm) a un regulador de presión. El regulador de la presión debe utilizarse siguiendo las instrucciones del fabricante.

ANEXOS

Al aplicar EVICEL con un pulverizador, asegúrese de aplicar una presión y una distancia desde el tejido comprendidas en los intervalos recomendados por el fabricante:

Cirugía	Pulverizador a usar	Boquillas del aplicador a usar	Regulador depresión a usar	Distancia recomendada	Presión de pulverización recomendada
Cirugía abierta	Dispositivo aplicador de evicel	Boquilla flexibe de 6 cm Boquilla rigida de 35 cm Boquilla flexible de 45 cm	Regulación de presión Omrix	10-15 cm	20-25psi/ 1,4-1,7 bar
Procedimientos laparoscópicos	Dispositivo aplicador de evicel	Boquilla rígida de 35cm Boquilla rígida de 45 cm	Regulación de presión Omrix	4-10 cm	15-20 psi/ 1,0-1,4 bar 20 psi / 1,4 bar)

El producto debe pulverizarse sobre la superficie tisular en pequeñas cantidades (0,1 a 0,2 ml) para formar una capa fina y uniforme. EVICEL forma una película transparente sobre la zona de aplicación.

Cuando aplique EVICEL, deben monitorizarse los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el CO2 espiratorio final dada la posibilidad de que se produzca embolia gaseosa.

Cuando utilice boquillas accesorias con este producto, debe seguir las instrucciones de uso de las boquillas.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Omxix Biopharmaceuticals S.A.

Leonardo Da Vinci Laan 15

B-1831 Diegem Bélgica

Teléfono: + 32 2 746 30 00

Fax: + 32 2 746 30 01

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/473/001

EU/1/08/473/002

EU/1/08/473/003

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

Fecha de la primera autorización: 06/octubre/2008

Fecha de la última renovación: 06/octubre/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ANEXO 7. Ficha técnica del Acido Tranexámico (Amchafibrin®)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amchafibrin 500 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ampolla de Amchafibrin 500 mg contiene: Ácido tranexámico 500 mg. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable. Solución acuosa, transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Las indicaciones específicas incluyen:

- Hemorragias producidas por fibrinólisis general o local tales como:

Menorragia y metrorragia,

Hemorragia gastrointestinal

Trastornos hemorrágicos urinarios, después de cirugía de próstata o procedimientos quirúrgicos del tracto urinario,

- Cirugía de oídos, nariz y garganta (adenoidectomía, amigdalectomía, extracciones dentales),
- Cirugía ginecológica o trastornos de origen obstétrico,

- Cirugía torácica y abdominal y otras intervenciones quirúrgicas importantes como cirugía cardiovascular,
- Manejo de las hemorragias asociadas a la administración de un fármaco fibrinolítico.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

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

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

Insuficiencia renal:

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

Creatinina sérica		Dosis IV	Administración
µmol /	lmg / 10 ml		
120-249	1,35-2,82	10 mg/kg de peso	Cada 12 horas
250-500	2,82-5,65	10 mg/kg de peso	Cada 24 horas
>500	>5,65	5 mg/kg de peso	Cada 24 horas

Insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

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

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

Personas de edad avanzada:

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

Forma de administración

La administración está limitada estrictamente a la inyección intravenosa lenta.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ácido tranexámico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Trombosis aguda arterial o venosa (ver sección 4.4).

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

Insuficiencia renal grave (riesgo de acumulación).

Antecedentes de convulsiones.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Las inyecciones intravenosas se deben administrar muy lentamente

El ácido tranexámico no se debe administrar por vía intramuscular

Convulsiones

Se han notificado casos de convulsiones en asociación con el tratamiento con ácido tranexámico. En la cirugía de injerto de derivación arterial coronaria (IDAC), la mayoría de estos casos se notificaron después de la administración intravenosa (IV) de dosis altas de ácido tranexámico. Con el uso de las dosis inferiores recomendadas de ácido tranexámico, la incidencia de convulsiones postoperatorias fue la misma que en los pacientes no tratados.

Trastornos visuales

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

Hematuria

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

Acontecimientos tromboembólicos

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

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

Coagulación intravascular diseminada

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

MedDRA Clasificación por Órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Dermatitis alérgica
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarreas, Vómitos y Náuseas

Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Convulsiones, especialmente en caso de uso incorrecto (ver secciones 4.3 y 4.4)
Trastornos oculares	No conocida	Trastornos visuales, incluyendo alteración de la visión del color
Trastornos vasculares	No conocida	Malestar general con hipotensión, con o sin pérdida de conciencia (por lo general tras inyección intravenosa demasiado rápida, excepcionalmente tras la administración oral).Embolismo arterial o venoso en cualquier lugar
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

4.9 Sobredosis

No se ha informado de ningún caso de sobredosis.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos, Antifibrinolíticos.

Código ATC: B02AA02

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

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

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

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

Población pediátrica

En niños mayores de 1 año:

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

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

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

Excreción

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

Poblaciones especiales

Las concentraciones plasmáticas aumentan en los pacientes con insuficiencia renal.

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético específico en niños.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

Solución inyectable: la solución sobrante, no utilizada, debe ser rechazada. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ROTTAPHARM, S.L.

Av. Diagonal 67-69 08019 Barcelona .Tf. 93 298 82 00. Fax 93 4319885

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

19 de enero de 1980/Julio 2009.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2012

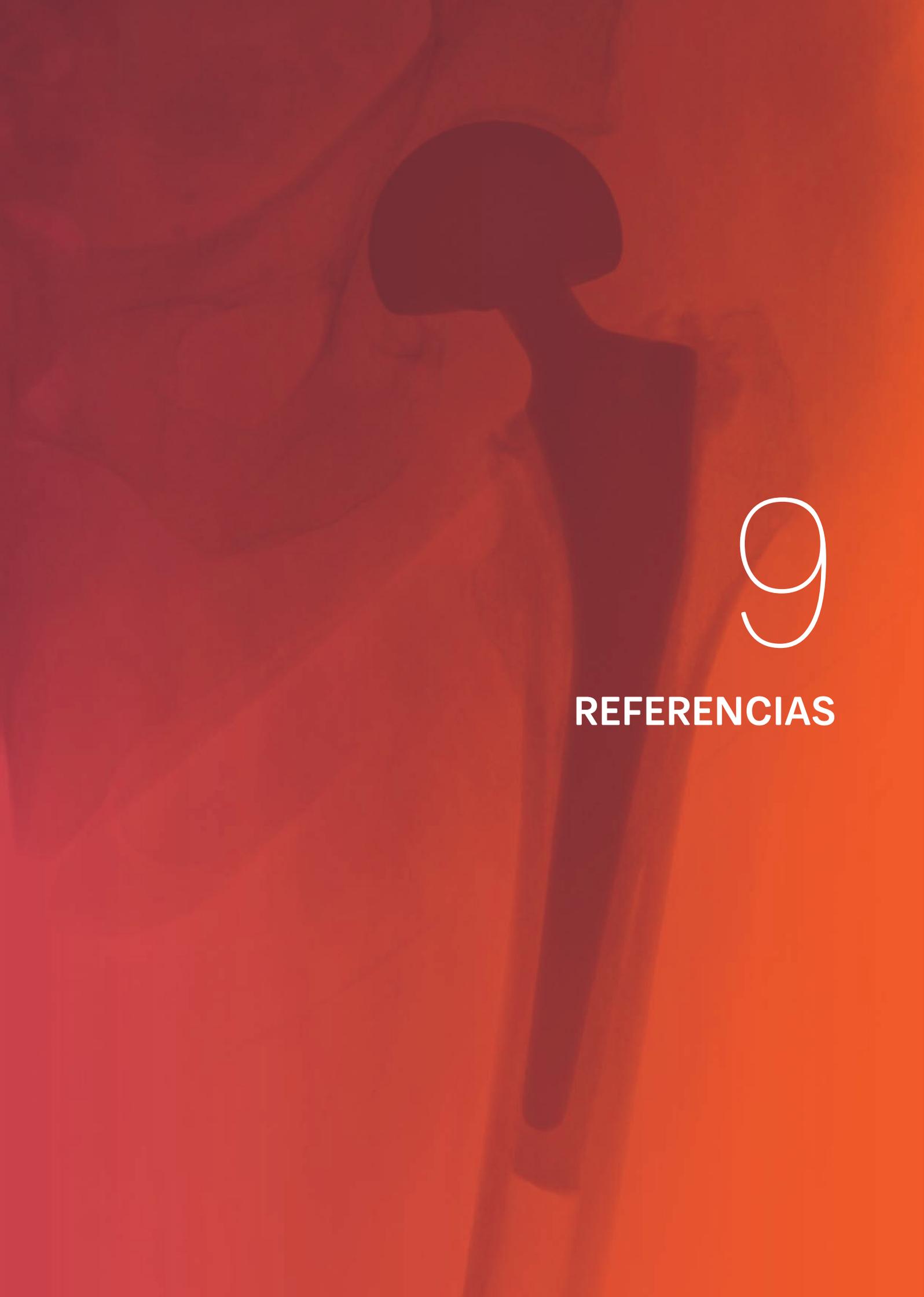
ANEXO 8. Foto del dispositivo de aplicación del ATX tópico



ANEXO 9. Abreviaturas del texto

AA	Acontecimientos adversos
AABB	American Association of Blood Banking
AEMPS	Agencia española de medicamentos y productos sanitarios
ACxFA	Arritmia completa por fibrilación auricular
ANOVA	Análisis de la varianza
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATC	Artroplastia Total de Cadera
ATX	Ácido Tranexámico
Blea	Betalactamasa de amplio espectro
BSTC	Banco de Sangre y Tejidos de Catalunya
CF	Cola de Fibrina
DE	Desviación típica
DHS	Dynamic hip screw
EACA	Ácido Epsilon-AminoCaproico
Ev	Endovenoso
Hb	Hemoglobina
HH	Hemostasia Habitual
PMB	Patient Blood Management
PPC	Prótesis parcial de cadera
RCT	Ensayo clínico aleatorizado
RM	Resonancia Magnética
SF	Suero fisiológico
TAC	Tomografía axial computerizada
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TVP	Trombosis venosa profunda





9

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- 1 Singer BR, McLauchlan GJ, Robinson CM. Epidemiology of fractures in 15000 adults: The influence of age and gender. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 243-248.
- 2 Fangke H, Chengying J, Jing S, Peifu T, Yan W. Preoperative predictors for mortality following hip fracture surgery: A systematic review and meta-analysis. *Injury* 2012; 43: 676-685.
- 3 Asim Khan M, Hossain FS, Ahmed I, Muthukumar N, Mohsen A. Predictors of early mortality after hip fracture surgery. *Int Orthop* 2013; 37: 2119-2124.
- 4 Hill CE, Shapey IM, Eales F, Mckloskey G, Costa ML. Theatre within 36 h for patients with fracture of the proximal femur: can we deliver? *Arch Orthop trauma Surg* 2013; 133: 367-371.
- 5 Bentler S E, Liu L, Obrizan M, Cook EA, Wright KB, Geweke JF, Chrischilles EA, Pavlik CE, Wallace RB, Ohsfeldt RL, Jones MP, Rosenthal GE, Wolinsky FD. The Aftermath of Hip Fracture: Discharge Placement, Functional Status Change, and Mortality. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 1290-1299.
- 6 Olsson LE, Karlsson J, Ekman I. Effects of nursing interventions within an integrated care pathway for patients with hip fracture. *J Adv Nurs* 2007; 58(2): 116-125.
- 7 Nanjayan SK, Girish Swamy JJ, Mitsiou K, tambe A, Abuzakuk T. Predictors of change in "discharge destination" following treatment for fracture neck of the femur. *Injury* 2014; 45:1080-1084.
- 8 Clement ND, Aitken SA, Duckworth AD, Moqueen MM, Court-Brown CM. The outcome of fractures in very elderly patients. *J Bone Joint Surgery Br* 2011; 93: 6: 806-810.
- 9 Loreto M, Belén A, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008; 42: 278-285.
- 10 Pallisó F, Rosselló LI, Coscojuela A, Auleda J. Fractures proximales de fémur a Catalunya. Estudi multicèntric. *Revista de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia* 2011; 1: 6-11.
- 11 Sahota O, Morgan N, Moran CG. The direct cost of acute hip fracture care in care home residents in the UK. *Osteoporos* 2012; 23(3): 917-920.
- 12 Schatzker J. Fracturas subcapitales e intertrocantéricas en: Schatzker J, Tile M. Tratamiento quirúrgico de las fracturas. Ed. Panamericana 2ª edición 1998: 299-310.
- 13 Guyton J L. Fracturas de la cadera, acetábulo y pelvis en: Canale S T. Campbell cirugía ortopédica. Ed. Harcourt brace. 1998: 2210-2222.
- 14 Egol K A, Koval K J. Hip trauma en: Koval K. Orthopaedic knowledge update. American Academy of Orthopaedic Surgeons 2002: 410-412.
- 15 Eegolm A. Vascularization of the femoral head following fracture of the neck of the femur. *Acta Orthop Scand* 1970; 41(6):648-667.
- 16 Roberts KC, Brox WT, Jevsevar DS, Sevarino K. Management of hip fractures in the elderly. *J Am Acad Orthop Surg* 2015; 23(2): 131-137.

- 17** Guia de buena práctica clínica en Geriatría. Anciano afecto de fractura de cadera. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología y Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Elsevier 2007.
- 18** Management of hip fracture in older people. A national clinical guideline. SIGN (Scottish intercollegiate guidelines network). Part of NHS Quality improvement Scotland. June 2009.
- 19** Goldhagen PR, O` Connor DR, Schwarze D, Schwartz E. A prospective comparative study of the compression hip screw and the gamma nail. *J Orthop Trauma* 1994; 8:367-372.
- 20** Garden RS. Reduction and fixation of subcapital fractures of the femur. *Orthop Clin North Am* 1974; 1963: 683-712.
- 21** Schmidt AH, Asnis SE, Haidukewych G, Koval KJ, Thorngren KG. Femoral neck fractures. *Instr Course Lect* 2005; 54: 417-445.
- 22** The care of patients with fragility fracture. "The Blue Book". The British Orthopaedic Association. September 2007.
- 23** Inngul C, Hedbeck CJ, Blomfeldt R, Lapidus G, Ponzer S, Enocson A. Unipolar hemiarthroplasty versus bipolar hemiarthroplasty in patients with displaced femoral neck fractures: a four-year follow-up of a randomised controlled trial. *Int Orthop* 2013; 37(12): 2457-64.
- 24** Raia F, Chapman C, Herrera M, et al. Unipolar or bipolar hemiarthroplasty for femoral neck fractures in the elderly?. *Clin Orthop Rel Res* 2003; 414: 259-265.
- 25** Ullmark G1. Femoral head fractures: hemiarthroplasty or total hip arthroplasty? *Hip Int* 2014; 24 Suppl 10:e12-4.
- 26** Jia Z, Ding F, Wu Y, Li W, Wang D, He Q, Ruan D. Unipolar versus bipolar hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 2015; 10:8.
- 27** Kanto K1, Sihvonen R, Eskelinen A, Laitinen M. Uni- and bipolar hemiarthroplasty with a modern cemented femoral component provides elderly patients with displaced femoral neck fractures with equal functional outcome and survivorship at medium-term follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014; 134(9): 1251-1259
- 28** Hedbeck CJ1, Blomfeldt R, Lapidus G, Törnkvist H, Ponzer S, Tidermark J. Unipolar hemiarthroplasty versus bipolar hemiarthroplasty in the most elderly patients with displaced femoral neck fractures: a randomised, controlled trial. *Int Orthop* 2011; 35(11):1703-1711.
- 29** Yang B, Lin X, Yin XM, Wen XZ. Bipolar versus unipolar hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures in the elder patient: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Orthop Surg Trumatol* 2015; 25: 425-433.
- 30** Liu Y1, Tao X, Wang P, Zhang Z, Zhang W, Qi Q. Meta-analysis of randomised controlled trials comparing unipolar with bipolar hemiarthroplasty for displaced femoral-neck fractures. *Int Orthop* 2014; 38(8): 1691-1696.
- 31** Yurdakul E, Karaaslan F, Korkmaz M, Duygulu F, Baktir A. Is cemented bipolar hemiarthroplasty a safe treatment for femoral neck fracture in elderly patients?. *Clin Interv Aging* 2015; 10:1063-1067.
- 32** Taylor F, Wright M, Zhu M. Hemiarthroplasty of the hip with and without cement: a randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94(7):577-83.

REFERENCIAS

- 33 Morris K, Davies H, Wronka K. Implant-related complications following hip hemiarthroplasty: a comparison of modern cemented and uncemented prostheses. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015 Jul 15.
- 34 Ning GZ, Li YL, Wu Q, Feng SQ, Li Y, Wu QL. Cemented versus uncemented hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures: an updated meta-analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2014; 24(1): 7-14.
- 35 Liao L, Zhao JM, Su W, Ding XF, Chen LJ, Luo SX. A meta-analysis of total hip arthroplasty and hemiarthroplasty outcomes for displaced femoral neck fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2012; 132(7): 1021-1029.
- 36 Burgers PT, Van Geene AR, Van den Bekerom MP, Van Lieshout EM, Blom B, Aleem IS, Bhandari M, Poolman RW. Total hip arthroplasty versus hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures in the healthy elderly: a meta-analysis and systematic review of randomized trials. *Int Orthop* 2012; 36(8): 1549-60.
- 37 Willet LR, Carson JL. Management of postoperative complications: anemia. *Clin Geriatr Med* 2014; 30 (2): 279-284.
- 38 García-Erce JA, Cuenca J, Solano V. Factores predictivos de la necesidad de transfusión en la fractura subcapital de cadera en pacientes de más de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 161-166.
- 39 Potter LJ, Doleman B, Moppett IK. A systematic review of pre-operative anemia and blood transfusion in patients with fractured hips. *Anaesthesia* 2015; 70(4): 483-500.
- 40 Kovar FM, Endler G, Wagner OF, Jaendl M. Basal haemoglobin levels as prognostic factor for early death in elderly patients with hip fracture. A twenty year observation study. *Injury* 2015; 46: 1018-1022.
- 41 Kadar A, Chechik O, Steinberg E, Reider E, Sterheim A. Predicting the need for blood transfusion in patients with hip fractures. *Int Orthop* 2013; 37: 693-700.
- 42 Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery. A systematic review of the literature. *Anesthesiology* 2010; 113: 482-495.
- 43 Grusson KI, Aharonoff GB, Egol KA, Zuckerman JD, Koval KJ. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* 2002; 16: 39-44.
- 44 Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J, Koval KJ, Siu AL. The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *J Orthop Truma* 2004; 18: 369-374.
- 45 Foss NB, Kristensen MT, Kehlet H. Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery. *Age Ageing* 2008; 37: 173-178.
- 46 Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T. Prediction of blood volumen in normal human adults. *Surgery* 1962; 51: 224-232.
- 47 Foss NB, Kehlet H. Hidden blood loss after surgery for hip fracture. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88: 1053-1059.
- 48 Swain DG, Nightingale PG, Patel JV. Blood transfusion requeriments in femoral neck fracture. *Injury* 2000; 31: 7-10.
- 49 Madsen CM, Jorgensen HL, Norgaard A, Riis T, Jantzen C, Pedersen OB, Duus BR, Lauritzen. Preoperative factors associated with red blood cell transfusion in hip fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014; 134: 375-382.

- 50** Shokoohi A, Stanworth S, Mistry D, Lamb S, Staves J, Murphy MF. The risks of red cell transfusion for hip fracture surgery in the elderly. *Vox Sang* 2012; 103(3): 223-230.
- 51** Levi N, Sandberg T. Blood transfusion and postoperative wound infection in intracapsular femoral neck fractures. *Bull Hosp Jt Dis.* 1998; 57(2): 69-73.
- 52** Koval KJ, Rosenberg AD, Zuckerman JD, Aharonoff GB, Skovron ML, Bernstein RL, Su E, Chakka M. Does blood transfusion increase the risk of infection after hip fracture? *J Orthop Trauma.* 1997; 11(4): 260-265.
- 53** Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonnenberg FA, Hudson JI, Provenzano G. Risk of bacterial infection associated with allogeneic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion* 1999; 39(7): 694-700.
- 54** Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogenic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma* 2003; 54: 908-914.
- 55** Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009; 113(15): 3406-3417.
- 56** Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 2009; 108(3): 759-769.
- 57** Fiebig EW, Wu AH, Krombach J, Tang J, Nguyen KA, Toy P. Transfusion-related acute lung injury and transfusion-associated circulatory overload: mutually exclusive or coexisting entities? *Transfusion* 2007; 47(1): 171-172.
- 58** Addas-Carvalho M, Salles TS, Saad ST. The association of cytokine gene polymorphisms with febrile non-hemolytic transfusion reaction in multitransfused patients. *Transfus Med* 2006; 16(3): 184-191.
- 59** Popovsky MA. Transfusion-associated circulatory overload: the plot thickens. *Transfusion* 2009; 49(1): 2-4.
- 60** Soldan K, Davison K, Dow B. Estimates of the frequency of HBV, HCV, and HIV infectious donations entering the blood supply in the United Kingdom, 1996 to 2003. *Euro Surveill* 2005; 10(2): 17-19.
- 61** Engoren M, Mitchell E, Perring P, Sferra J. The effect of erythrocyte blood transfusions on survival after surgery for hip fracture. *J Trauma* 2008; 65: 1411-1415.
- 62** Newman JH, Bowers M, Murphy J. The clinical advantages of autologous transfusion. A randomized, controlled study after knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79(4): 630-632.
- 63** Parker MJ. Randomised trial of blood transfusion versus a restrictive transfusion policy after hip fracture surgery. *Injury* 2013; 44(12): 1916-1918.
- 64** Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, Nemo G, Dragert K, Beaupre L, Hildebrand K, Macaulay W, Lewis C, Cook DR, Dobbin G, Zakriya KJ, Apple FS, Horney RA, Magaziner J; FOCUS Investigators. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2453-2462.
- 65** Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illoh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA, Weinstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B; Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2012; 157(1): 49-58.

REFERENCIAS

- 66** Prasad N, Rajamani V, Hullin D, Murray JM. Post-operative anaemia in femoral neck fracture patients: does it need treatment? A single blinded prospective randomised controlled trial. *Injury* 2009; 40(10): 1073-1076.
- 67** Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Molina J, Muñoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005; 125(5): 342-347.
- 68** Canillas F, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA, Pavía-Molina J, Gómez-Luque A, Muñoz M. "Patient blood management" in orthopaedic surgery. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2015; 59(3): 137-149.
- 69** Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, Moral V, Páramo JA, Quintana M; Spanish Expert Panel on Alternatives to Allogeneic Blood Transfusion. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document". *Blood Transfus* 2013 Oct; 11(4): 585-610.
- 70** Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000 ; 321: 1-12.
- 71** Vara R, Rosell J, Mekinassi KL, Prados N, Guerrero JA. The prophylaxis of deep vein thrombosis and complication of blood transfusion by normovolaemic haemodilution in the surgery of hip arthroplasty. *French J Orthop Surg* 1990; 4: 210-213.
- 72** Bennett J, Haynes S, Torella F, Grainger H, McCollum C. Acute normovolemic hemodilution in moderate blood loss surgery: a randomized controlled trial. *Transfusion.* 2006; 46(7): 1097-1103.
- 73** Cohen JA, Brecher ME. Preoperative autologous blood donation: benefit or detriment? A mathematical analysis. *Transfusion* 1995; 35(8): 640-644.
- 74** Amin A, Watson A, Mangwani D, Ahluwalia R, Loeffler M. A prospective randomised controlled trial of autologous retransfusión in total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90: 451-454.
- 75** Cheung KW, Chiu KH. Effect of drain pressure in total knee arthroplasty. *J Orthop Surg* 2006; 14(2): 163-166.
- 76** Calvo R, Martínez-Zapata MJ, Urrútia G, Gich I, Jordán M, Del Arco A, Aguilera FJ, Celaya F, Sarasquete J, Majó J, Bonfill X. Low- vs. high-pressure suction drainage after total knee arthroplasty: a double-blind randomized controlled trial. *J Adv Nurs.* 2012; 68(4): 758-766.
- 77** Luo GG, Zhang HZ, Yao JC, Lin ZQ, Xie HF. (Case-control study on effects of vacuum drainage on perioperative blood loss after total hip arthroplasty for the treatment of femoral neck fractures). *Zhongguo Gu Shang* 2015; 28: 210-213.
- 78** García-Erce JA, Cuenca J, Haman-Alcober S, Martínez AA, Herrera A, Muñoz M. Efficacy of preoperative recombinant human erythropoietin administration for reducing transfusion requirements in patients undergoing surgery for hip fracture repair. An observational cohort study. *Vox Sang.* 2009; 97(3): 260-267.
- 79** González JA, Martín E, de la Cruz JP. Farmacocinética e indicaciones de los preparados de hierro. En: Muñoz M, (coord.). *Anemia y transfusión en cirugía.* SPICUM 2002: 67-83.
- 80** Muñoz M, García-Erce JA, Cuenca J, Bisbe E, Naveira E, AWGE (Spanish Anaemia Working Group). On the role of iron therapy for reducing allogeneic blood transfusion in orthopaedic surgery. *Blood Transfus* 2012; 10: 8-22

- 81** Scott JP, Costigan DJ, Hoffman GM, Simpson PM, Dasgupta M, Punzalan R, Berens RJ, Tweddell JS, Stuth EA. Increased recombinant activated factor VII use and need for surgical reexploration following a switch from aprotinin to epsilon-aminocaproic acid in infant cardiac surgery. *J Clin Anesth*. 2014; 26(3): 204-211.
- 82** Massicotte L1, Denault AY, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Roy A. Aprotinin versus tranexamic acid during liver transplantation: impact on blood product requirements and survival. *Transplantation*. 2011; 91(11): 1273-1278.
- 83** R Jesersched, H Clar, C Aigner. Reduction of blood loss using high-dose aprotinin in major orthopaedic surgery. *J J Bone Joint Surg Br* 2003; 85: 174-177.
- 84** Capdevila X, Calvet Y, Boboulet P, Biron C, Rubencotich J, D'Athis F. Aprotinin decreases blood loss and homologous transfusions in patients undergoing major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1998; 88: 50-57.
- 85** Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, Tudor IC, Juneja R, Filipescu D, Hoeft A, Fontes ML, Hillel Z, Ott E, Titov T, Dietzel C, Levin J; Investigators of The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2007; 297(5): 471-479.
- 86** Mangus RS, Kinsella SB, Fridell JA, Kubal CA, Lahsaei P, Mark LO, Tector AJ. Aminocaproic acid (amicar) as an alternative to aprotinin (trasylol) in liver transplantation. *Transplant Proc* 2014; 46: 1393-1399.
- 87** Florentino-Pineda I, Thompson GH, Poe-Kochert C, Huang RP, Haber LL, Blakemore LC. The effect of amicar on perioperative blood loss in idiopathic scoliosis: the results of a prospective, randomized double-blind study. *Spine* 2004; 29: 233-238.
- 88** Gill JB, Chin Y, Levin A, Feng D. The use of antifibrinolytic agents in spine surgery. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 2399-2407.
- 89** Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 245-253.
- 90** Kim C, Park SS-H, Davey JR. Tranexamic acid for the prevention and management of orthopedic surgical hemorrhage: current evidence. *Journal of blood Medicine* 2015; 6: 239-2443.
- 91** Bergel S. Über Wirkung des Fibrins. *Dtsch Med Wochenschr* 1909; 35: 663-665.
- 92** Cronkite EP, Lozner EL, Deaver JM. Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting. *JAMA* 1994; 124: 976-978.
- 93** Tredree R, Beierlein W, Debrix I, et al. Evaluating the differences between fibrin sealants: recommendations from an international advisory panel of hospital pharmacists. *Eur J Hosp Pharm Sci* 2006; 12: 3-9.
- 94** Patel S, Rodriguez-Merchan EC, Haddad FS. The use of fibrin glue in surgery of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 1325-1331.
- 95** Everts PA, Devilee RJ, Brown Mahoney C. Platelet gel and fibrin sealant reduce allogeneic blood transfusions in total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 593-599.
- 96** Thoms RJ, Marwin SE. The role of fibrin sealants in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop surg* 2009; 17: 727-736.

REFERENCIAS

- 97** Everts PA, Devilee RJ, Oosterbos CJ, Mahoney CB, Schattenkerk ME, Knape JT, Van Zundert A. Autologous platelet gel and fibrin sealant enhance the efficacy of total knee arthroplasty: improved range of motion, decreased length of stay and a reduced incidence of arthrofibrosis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007; 15: 888-894.
- 98** Levy O, Martinowitz U, Oran A, Tauber C, Horoszowski WD. The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 1580-1588.
- 99** Wang GJ, Hungerford DS, Savory CG, Rosenberg AG, Mont MA, Burks SG, Mayers SL, Spotniz WD. Use of fibrin sealant to reduce bloody drainage and hemoglobin loss after total knee arthroplasty: a brief note on a randomized prospective trial. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 1503-1505.
- 100** Molloy DO, Archbold HA, Ogonda L, McConway J, Wilson RK, Beverland DE. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: a prospective, randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 306-309.
- 101** Reinhardt KR, Osoria H, Nam D, Alexiades MA, Figgie MP, Su EP. Reducing blood loss after total knee replacement: a fibrin solution. *J Bone Joint Surg Br* 2013; 95(11 Suppl A): 135-139.
- 102** 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.
- 103** Li ZJ, Fu X, Tian P, Liu WX, Li YM, Zheng YF, Ma XL, Deng WM. Fibrin sealant before wound closure in total knee arthroplasty reduced blood loss: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015; 23: 2019-2025.
- 104** Liu J, Cao JG, Wang L, Ma XL. Effect of fibrin sealant on blood loss following total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2014; 12: 95-102.
- 105** Yang TQ, Geng XL, Ding MC, Yang MX, Zhang Q. The efficacy of fibrin sealant in knee surgery: A meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res* 2015; 101: 331-339.
- 106** Li J, Li HB, Zhai XC, Qin-Lei, Jiang XQ, Zhang ZH. Topical use of topical fibrin sealant can reduce the need for transfusion, total blood loss and the volume of drainage in total knee and hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of 1489 patients. *Int J Surg* 2016; 36: 127-137.
- 107** Notarnicola A, Moretti L, Martucci A, Spinarelli A, Tafuri S, Pesce V, Moretti B. Comparative efficacy of different doses of fibrin sealant to reduce bleeding after total knee arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23: 278-284.
- 108** Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Bosch A, Urrutia G, González JC, Jordán M, Gich I, Maymó RM, Martínez N, Monllau JC, Celaya F, Fernández JA. Efficacy and safety of fibrin glue and tranexamic acid to prevent postoperative blood loss in total knee arthroplasty. A randomized controlled clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 2001-2007.
- 109** Wang GJ, Goldthwaite CA Jr, Burks S, Crawford R, Spotniz WD; Orthopaedic Investigators Group. Fibrin sealant reduces perioperative blood loss in total hip arthroplasty. *J Long Term Eff Med Implants* 2003; 13: 399-411.
- 110** Mawatari M, Higo T, Tsutsumi Y, Shigematsu M, Hotokebuchi T. Effectiveness of autologous fibrin tissue adhesive in reducing postoperative blood loss during total hip arthroplasty: a prospective randomised study of 100 cases. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2006; 14: 117-121.

- 111** Lassen MR, Solgaard S, Kjersgaard AG, Olsen C, Lind B, Mittet K, Ganes HC. A pilot study of the effects of vivostat patient-derived fibrin sealant in reducing blood loss in primary hip arthroplasty. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2006; 12: 352-357.
- 112** Joyce DM, Klika AK, Mutnal A, Krebs V, Molloy R, Knothe U, Barsoum WK. Prospective randomised evaluation of a collagen/thrombin and autologous platelet haemostatic agent Turing cementless total hip arthroplasty. *Blood Transfus* 2015; 13: 455-463.
- 113** Randelli F, Banci L, Ragone V, Pasevi M, Randelli G. Effectiveness of fibrin sealant after cementless total hip replacement: a double blind randomized controlled trial. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 189-197.
- 114** Mc Connell JS, Shewale S, Munro NA, Shah K, Deakin AH, Kinninmonth AWG. Reduction of blood loss in primary hip arthroplasty with tranexamic acid or fibrin spray. A randomized controlled trial. *Acta Orthopaedica* 2011; 82: 660-663.
- 115** Falez F, Meo A, Panegrosi G, Favetti F, La Cava F, Casella F. Blood loss reduction in cementless total hip replacement with fibrin spray or bipolar sealer: a randomised controlled trial on ninety patients. *Int Orthop* 2013; 37: 1213-1217.
- 116** Ghos A, Al-Khateeb H, Rajkumar S, Tavares S, Andrade A. use of Thrombin fibrin sealant in reducing blood loss in Revision Hip Arthroplasty. *The open Orthopaedics Journal* 2015, 9 (Suppl 2): 511-514.
- 117** Wang Z, Xiao L, Guo H, Zhao G, Ma J. The efficiency and safety of fibrin sealant for reducing blood loss in primary total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2016; 37: 50-57.
- 118** Benoni G, Lethagen S, Fredin H. The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty. *Thrombosis Res* 1997; 85: 195-206.
- 119** O'Brien JG, Batistini B, Zaharia F, Plante GE, Sirois P. Effects of tranexamic acid and aprotinin, two antifibrinolytic drugs, on PAF-induced plasma extravasation in unanesthetized rats. *Inflammation* 2000; 24: 411-429.
- 120** Casati V, Bellotti F, Gerli C, Franco A, Oppizzi M, Cossolini M, Calori G, Benussi S, Alfieri O, Torri G. Tranexamic acid administration after cardiac surgery, a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2001; 94: 8-14.
- 121** Ellis MH, Fredman B, Zohar E, Ifrac N, Jedeikin R. The effect of tourniquet application, tranexamic acid, and desmopressin on the procoagulant and fibrinolytic systems during total knee replacement. *J Clin Anesth* 2001; 13 (7): 509-513.
- 122** Eriksson O, Kjellman H, Pilbrant A, Schannong M. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1974; 7: 375-380.
- 123** Isseta, C, Susen S, Charpentier F, May MA, Albadalejo P. Comment prévenir et traiter les complications hémorragiques induites par certains AAP per- et postopératoires? En "Agents antiplaquettaires et période périopératoire. Conférence d'experts. La collection de la SFAR. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Paris 2002.
- 124** Anderson L, Nilsson IM, Nihehn JE, Hedner U, Granstrand B, Melander B. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminoethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scand J Haematol* 1965; 2: 230-247.
- 125** Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand* 1976; 47: 486-488.

REFERENCIAS

- 126** CRASH 2 trial Collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 23–32.
- 127** Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, Cooper DJ, Marasco S, McNeil J, Bussi eres JS, McGuinness S, Byrne K, Chan MT, Landoni G, Wallace S; ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical Trials Network. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med.* 2017; 376(2): 136-148.
- 128** Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, Couturier R, Taberlet C, Grassin-Delyle S et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2014; 120: 590–600.
- 129** Benon G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty. A prospective, randomized, double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br* 78: 434-440.
- 130** Jansen AJ, Andrerica 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: 596-601.
- 131** Hippala S, Strid L, Wennerstrand M, Arvela JV, Niemela H, Mantyla SK, Kuisma RP, Ylinen J. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997; 84: 839-844.
- 132** Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, Vela E, Puig L, Escolano F. Tranexamic acid reduces blood transfusi n in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. *Tranfusion* 2008; 48: 519-525.
- 133** Yamasaki S, Masuhara K, Fuji T. Tranexamic acid reduces blood loss after cementless total hip arthroplasty- prospective randomized study in 40 cases. *Int Orthop* 2004; 28: 69-73.
- 134** Rajesparan K, Biant LC, Ahmad M, Field RE. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91: 776-783.
- 135** Singh J, Vallal MS, Denn PG. Effects of tranexamic acid on blood loss during total hip arthroplasty. *J Orthop Surg* 2010; 18: 282-286.
- 136** March GM, Elfatori S, Beaul e PE. Clinical experience with tranexamic acid during primary total hip arthroplasty. *Hip Int* 2013; 23: 72-79.
- 137** Aguilera X, Videla S, Almenara M, Fernandez JA, Gich I, Celaya F. Effectiveness of tranexamic acid in revision total knee arthroplasty. *Acta Ortopedica Belga* 2012; 78: 68-74.
- 138** Philips SJ, Chavan R, Porter ML, Kay PR, Hodgkinson JP, Purbach B, Reddick AH, Frayne JM. Does salvage tranexamic acid reduce the need for blood transfusion in revision hip surgery? *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88: 1141-1142.
- 139** Shapiro F, Zurakowski D, Sethna NF. Tranexamic acid diminishes intraoperative blood loss and transfusion in spinal fusions for duchenne muscular dystrophy scoliosis. *Spine* 2007; 32: 2278-2283.
- 140** Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83: 702-705.

- 141** Imai N, Dohmae Y, Suda K, Miyasaka D, Ito TY, Endo N. Tranexamic acid for reduction of blood loss during total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2012; 27: 1838-1843.
- 142** 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.
- 143** Zhang H, Chen J, Chen F. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; 20: 1742-1752.
- 144** Tan J, Chen H, Liu Q, Chen C, Huang W. A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty. *J Surg Res* 2013; 184: 880-887.
- 145** Gandhi R, Evans HMK, Mahomed SR, Mahomed NN. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC* 2013; 6: 184.
- 146** Kim TK, Chang CB, Koh IJ. Practical issues for the use of tranexamic acid in total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014; 22: 1849-1858.
- 147** Pinzón-Florez CE, Vélez-Cañas KM, Diaz Quijano DM. Efficiency of tranexamic acid in perioperative blood loss in hip arthroplasty: a systematic literature review and meta-analysis. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2015; 62: 253-264.
- 148** Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T, on behalf of the CRASH-2 Trial collaborators. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD004896. DOI: 10.1002/14651858.CD004896.pub3.
- 149** Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats; CRASH-2 Trial collaborators. Antifibrinolytics drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst rev* 2012; 12: CD004896.
- 150** Ker K, Roberts I, Shakur H. Coats TJ. Antifibrinolytics drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: CD004896.doi: 10.1002/14651858.CD004896.pub 4.
- 151** Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD001886. DOI: 10.1002/14651858.CD001886.pub3.
- 152** Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Opperes M, Boettner F, Memtsoudis G. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *B M J* 2014; 349: g4829. doi: 10.1136/bmj.g4829.
- 153** Duncan CM, Gillette BP, Jacob AK, Sierra RJ, Sánchez-Sotelo J, Smith HM. Venous thromboembolism and mortality associated with tranexamic acid use during total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2015; 30: 272-276.
- 154** Tatar H, Çiçik S, Demirkiliç U, Ozal E, Süer H, Oztürk, Iklar H. Topical use of aprotinin in open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 659-661.
- 155** Hanif M, Nourei SM, Dunning J. Does the use of topical tranexamic acid in cardiac surgery reduce the incidence of post-operative mediastinal bleeding? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004; 3: 603-605.

REFERENCIAS

- 156** Ali Shah MU, Asghar MI, Siddiqi R, Chaudhri MS, Janjua AM, Iqbal A. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative bleeding in open-heart surgery: myth or fact? *J Coll Physicians Surg Pak* 2015; 25: 161-165.
- 157** De Bonis M, Cavaliere F, Alessandrini F, Lapenna E, Santarelli F, Moscato U, Schiavello R, Possati GF. Topical use of tranexamic acid in coronary artery bypass operations: a double-blind, prospective, rnd, placebo-controlled study. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 575-580.
- 158** Sindet-Pedersen S, Ramström G, Bernvil S, Blombäck M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med* 1989; 320: 840-843.
- 159** Moodley J, Cohen M, Devraj K, Dutton M. Vaginal absorption of low-dose tranexamic acid from impregnated tampons. *S Afr Med J* 1992 ; 81: 150-152.
- 160** Ker K, Neecher D, Roberts I. Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD010562. doi: 10.1002/ 14651858. CD010562. pub2.
- 161** Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed N, Davey JR, Gandhi R, Syed KA, Muhammad Ovais Hasan S, De Silva Y, Chung F. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 2503-2513.
- 162** Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y, Kubo S, Matsumoto T, Matsushita T, Chin T, Iguchi T, Kurosaka M, Kuroda R.. Intra-articular injection of TXA reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop* 2011; 35: 1639-1645.
- 163** Sa-Ngasoongsong P, Channoom T, Kawinwonggowit V, Woratanarat P, Chanplakorn P, Wibulpolpraset B, Wongsak S, Udomsubpayakul U, Wechmongkolgorn S, Lekpittaya N. Postoperative blood loss reduction in computer-assisted surgery total knee replacement by low dose intra-articular ATX injection together with 2-hour clamp drain: a prospective triple-blinded randomized controlled trial. *Orthop Rev* 2011; 3: 51-56.
- 164** Mutsuzaki H, Ikeda K. Intra-articular injection of tranexamic acid via a drain plus drain-clamping to reduce blood loss in cementless total knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res* 2012; 7: 32.
- 165** König 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: 1473-1476.
- 166** Gillbody J, Dhotar HS, Perruccio AV, Davey JR. Topical tranexamic acid reduces transfusion rates in total hip and knee arthroplasty. *J. Arthroplasty* 2014; 29: 681-684.
- 167** Martin JG, Cassatt KB, Kincaid-Cinnamon KA, Estendorf DS, Garton AS, Lemke JH. Topical administration of tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty. *J. Arthroplasty* 2014; 29: 889-894.
- 168** Roy SP, Tanki UF, Dutta A, Jain SK, Nagi ON. Efficacy of intra-articular tranexamic acid in blood loss reduction following primary unilateral total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; 20: 2494-2501.
- 169** Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Hinarejos P, Jordán M, Leal J, González JC, Monllau JC, Celaya F, Rodríguez-Arias A, Fernández JA, Pelfort X, Puig-Verdie LI. Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total knee arthroplasty: a multicenter, randomized, controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015; 135: 1017-1025.

- 170** Alshryda S, Mason J, Vaghela M, Sarda P, Nargol A, Maheswaran S, Tulloch C, Anand S, Logishetty R, Stothart B, Hungin APS. Topical (Intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following Total Knee Replacement. A randomized Controlled Trial (TRANX-K). *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 1961-1968.
- 171** Chimento GF, Huff T, Ochsner JL, Meyer M, Barndner L, Babin S. An evaluation of the use of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2013; 28 (8 Suppl): 74-77.
- 172** Zhao-yu C, Yan G, Wei C, Yuejv L, Ying-ze Z. Reduced blood loss after intra-articular tranexamic acid injection during total knee arthroplasty: a meta-analysis of the literature. *Knee Surg Sports traumatol Arthrosc* 2014; 22: 3181-3190.
- 173** Yue C, Pei F, Yang P, Xie J, Kang P. Effect of topical tranexamid acid in reducing bleeding and transfusions in Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics* 2015; 38: 315-324.
- 174** Alshryda S, Mason J, Sarda P, Nargol A, Cooke N, Ahmad H, Tang S, Logishetty R, Vaghela M, McPartlin L, Hungin APS. 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: 1969-1974.
- 175** 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: 2452-2456.
- 176** Chang CH, Chang Y, Chen DW, Ueng SWN, Lee MS. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates associated with primary total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472: 1552-1557.
- 177** Chen S, Wu K, Kong G, Feng W, Deng Z, Wang H. The efficacy of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Feb 16;17:81. doi: 10.1186/s12891-016-0923-0.
- 178** Gao F, Sun W, Guo W, Li Z, Wang W, Cheng L. Topical application of tranexamic acid plus diluted epinefrina reduces postoperative hidden blood loss in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2015; pii: S0883-5403(15)00514-8. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.005.
- 179** Xu X, Xiong S, Wang Z, Li X, Liu W. Topical administration of tranexamic acid in total hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Discov Ther* 2015; 9: 173-177.
- 180** Wang C, Xu GJ, Han Z, Ma XL, Jiang X, Wang Y. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2015; 15: 134-139.
- 181** Wind TC, barfield WR, Moskal JT. The effect of tranexamic acid on transfusion rate in primary total hip arthroplasty. *J. Arthroplasty* 2014; 29: 387-389.
- 182** Wei W, Wei B. Comparison of topical and intravenous tranexamic acid on blood loss and transfusion rates in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014; 29: 113-116.
- 183** Machin JT, Batta V, Soler JA, Sivagaganam K, Kalairajah Y. Comparison of intra-operative regimens of tranexamic acid administration in primary total hip replacement. *Acta Orthops Belg* 2014; 80: 228-233.
- 184** Seo JG, Moon YW, Park SH, Kim SM, Ko KR. The comparative efficacies of intra-articular and iv tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013; 21: 1869-1874.

REFERENCIAS

- 185** Patel NJ, Spanyer JM, Smith LS, Huang J, Yakkanti MR, Malkani AL. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *J Arthroplasty* 2014; 29: 1528-1531.
- 186** Kim TK, DiGioia AM, Plakseychuck AY, Levison TJ. Topical versus intravenous acid in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2015; 30: 384-386.
- 187** 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: 1512-1515.
- 188** Harris RN, Moskal JT, Capps SG. Does tranexamic acid reduce blood transfusion cost for primary total hip arthroplasty? A case-control study. *J Arthroplasty* 2015; 30: 192-195.
- 189** Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, Blenkinsopp J, Haddad FS, Mason JM. A systematic review and meta-analysis of the topical administration acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J* 2014; 96: 1005-1015.
- 190** Shemshaki H, Nourian SM, Nourian N, Dehghani M, Mokhtari M, Mazoochian F. One step closer to sparing total blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty: a meta-analysis of different methods of tranexamic acid administration. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015; 135: 573-588.
- 191** Sadeghi M, Mehr-Aein A. Does a single bolus dose of tranexamic acid reduce blood loss and transfusion requirements during hip fracture surgery? A prospective study randomized double blind study in 67 patients. *Acta Medica Iranica* 2007; 45: 437-442.
- 192** Zufferey PJ, Miquet M, Quenet S, Martin P, Adam P, Albaladejo P, Mismetti P, Molliex S for the investigators of the tranexamic acid in hip-fracture surgery (THIF) study. *Br J Anaesth* 2010; 104: 23-30.
- 193** Vijay BS, Bedi V, Mitra S, Das B. Role of tranexamic acid in reducing postoperative blood loss and transfusion requirements in patients undergoing hip and femoral surgeries. *Saudi J Anaesth* 2013; 7: 29-32.
- 194** Emara WM, Moez KK, Elkhoully AH. Topical versus intravenous tranexamic acid as a blood conservation intervention for reduction of postoperative bleeding in hemiarthroplasty. *Anaesth Essays Res* 2014; 8: 48-53.
- 195** Lee C, Freeman R, Edmondson M, Rogers BA. The efficacy of tranexamic acid in hip hemiarthroplasty surgery: An observational cohort study. *Injury* 2015; pii: S0020-1383(15)00401-5. doi: 10.1016/j.injury.2015.06.039.
- 196** Kang JS, Moon KH, Kim BS, Yang SJ. Topical administration of tranexamic acid in hip arthroplasty. *Int Orthop* 2016; DOI: 10.1007/s00264-016-3195-2.
- 197** Tengberg PT, Foss NB, Palm H, Kallemose T, Trelsen A. Tranexamic acid reduces blood loss in patients with extracapsular fractures of the hip. *J Bone Joint Surg* 2016; 98-B (6): 747-753.
- 198** Baruah RK, Borah PJ, Haque R. Use of tranexamic acid in dynamic hip screw plate fixation for trochanteric fractures. *J Orthop Surg* 2016; 24(3): 379-382.
- 199** Watts CD, Houdek MT, Sems SA, Cross WW, Pagnano MW. Tranexamic acid safely reduced blood loss in hemi- and total hip arthroplasty for acute femoral neck fracture: A randomized clinical trial. *J Ortho Trauma* 2017. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000837. Publish ahead of print.

- 200** GPCSPQ 2010: Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para la Seguridad del Paciente Quirúrgico. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica para la Seguridad del Paciente Quirúrgico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d' Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010.
- 201** Aguilera X , Álvarez C , De Caso J, Pulido MC, Trigo L, Puig MT, Martínez-Zapata MJ. Estudio observacional para evaluar en el tiempo el sangrado por los drenajes de una cohorte prospectiva de pacientes intervenidos de fractura pertrocanterica de fémur. Trauma Fund MAPFRE 2012; 23: 70-77.
- 202** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. ADHESIVOS DE FIBINA: NUEVAS CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES DE USO EN SU APLICACION POR PULVERIZACION.[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/ docs/NI-MUH_FV_16-2012.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_16-2012.pdf).

