

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**FACULTAD DE MEDICINA**  
Departamento de Cirugía

# **Uso de fármacos hemostáticos para la reducción del sangrado en Cirugía Protésica de Rodilla**

Memoria de Tesis doctoral presentada en la modalidad de  
compendio de publicaciones realizada por

**Aránzazu González Osuna**

para optar al grado de Doctor en Medicina

Tesis realizada bajo la dirección de los doctores:

**Dr. Xavier Aguilera i Roig**  
**Dr. Sebastià Videla i Cés**  
**Dra. Claudia Mariana Lamas Gómez**

Tutor:

**Prof. Dr. Joan Carles Monllau i García**

Barcelona, Febrero de 2022





## Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAT DE MEDICINA  
UNITAT DOCENT DE L'HOSPITAL DE SANT PAU  
DEPARTAMENT DE CIRURGIA

XAVIER AGUILERA I ROIG, Doctor en Medicina y Cirugía. Universidad Autónoma de Barcelona

SEBASTIÀ VIDELA I CÉS, Doctor en Medicina y Cirugía, profesor agregado permanente de Farmacología Clínica. Unidad de Farmacología, Departamento de Patología y Terapéutica Experimental, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

CLAUDIA MARIANA LAMAS GÓMEZ, Doctora en Medicina y Cirugía, profesora asociada del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona.

### CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación titulado "Uso de fármacos hemostáticos para la reducción del sangrado en Cirugía Protésica de Rodilla" del que es autora ARÁNZAZU GONZÁLEZ OSUNA, ha sido realizado bajo nuestra dirección y está en condiciones de ser presentado para su lectura y defensa ante el tribunal correspondiente para obtener el Grado de Doctor.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmamos el presente documento en Barcelona, a febrero 2022.

Sebastià Videla i Cés

Sebastià  
Videla  
Cés

Firmado  
digitalmente por  
Sebastià Videla Cés  
Fecha: 2022.02.02  
22:17:08 +01'00'

Xavier Aguilera i Roig

AGUILERA  
ROIG  
FRANCISCO  
JAVIER -  
35037239M

Firmado  
digitalmente por  
AGUILERA ROIG  
FRANCISCO JAVIER  
- 35037239M  
Fecha: 2022.02.03  
21:59:20 +01'00'

Claudia Mariana Lamas Gómez

CLAUDIA  
MARIANA  
LAMAS GÓMEZ - DNI  
46048177S Data: 2022.02.03  
DNI 46048177S 12:02:28 +01'00'





***"Cuando quieres realmente una cosa, todo el Universo conspira para ayudarte a conseguirla."***

***Paulo Coelho***





***Para mi madre, Rodny, Aitana y Lucía***





## **Agradecimientos:**

La finalización de esta tesis no hubiera sido posible sin la ayuda y colaboración de muchas personas, no puedo nombrarlas a todas, pero ellos saben bien el papel que han tenido. Es para mí un placer, agradecer y mencionar a las personas que han estado más presentes a lo largo de estos años que sin su ayuda esto no habría sido posible.

En primer lugar, querría dar mi agradecimiento, a los tres doctores que han dirigido mi tesis. Al Dr. Sebastià Videla i Cés, gracias por tantas horas invertidas en mí, gracias por su paciencia, por hacer las cosas fáciles y por estar disponible incondicionalmente, sin él no hubiera sido posible llegar con éxito a la elaboración de esta tesis. Mi agradecimiento también al Dr. Xavier Aguilera i Roig, gracias por creer siempre en mí y apoyarme en todo, por tus consejos y buenas palabras, por hacerme sentir uno más del equipo. Gracias a la Dra. Claudia Lamas Gómez, por su colaboración y disponibilidad, por corregirme e insistirme en seguir adelante.

A mi tutor de tesis el Dr. Joan Carles Monllau, por él inicié este camino, su rectitud, su constancia y sus enseñanzas me hicieron aventurarme en este proyecto.

Mi agradecimiento al Dr. Gerard Urrutia Cuchí y a su mujer Esther Cánovas Martínez quienes de forma completamente altruista me han dedicado su tan preciado tiempo, me han animado y han estado a mi lado para prepararme para la defensa de esta tesis.

Mi gratitud para el equipo investigador de los dos estudios que conforman esta tesis. A la Dra. M<sup>a</sup> José Martínez Zapata, por su entrega, ayuda y dedicación, a la Dra. Marta Valle por su entusiasmo, por transmitirme su experiencia y apoyo.

A mis compañeros, médicos y enfermeras del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por su inestimable ayuda incondicional. Especialmente a mi compañera y amiga Dra. Ana Peiró Ibáñez quien ha estado a mi lado apoyándome, corrigiéndome y aconsejándome. A mi amigo Carlos de la Osa Velázquez por estar ahí siempre, por esa pasión que compartimos del diseño que también se ve plasmada en esta tesis.

Pero sin duda el mayor agradecimiento se lo debo a mis padres quienes han estado siempre a mi lado, creyendo en mí y apoyándome en todas mis decisiones a veces correctas y otras no. Espero que mi padre, desde el cielo, se sienta orgulloso de mi.

Por último, a mi marido Rodny y a mis hijas, Aitana y Lucía por el tiempo que he dejado de estar con ellos, por su apoyo y cariño. Sois lo más importante en mi vida.





## ÍNDICE:

	Página
<b>1.- Glosario.....</b>	13
<b>2.- Enumeración de los artículos que componen la tesis.....</b>	15
<b>3.- Resumen.....</b>	17
3.1 Introducción.....	18
3.2 Objetivo.....	19
3.3 Pacientes y Métodos.....	19
3.4 Resultados.....	20
3.5 Conclusiones.....	21
<b>4.- Introducción.....</b>	22
4.1 Motivación de la tesis.....	24
4.2 Gonartrosis (artrosis de rodilla).....	27
4.2.1 Clínica y diagnóstico.....	27
4.2.2 Tratamiento.....	32
4.3 Sangrado en artroplastia total de rodilla.....	39
4.4 Fármacos hemostáticos (antifibrinolíticos).....	40
4.4.1 Ácido tranexámico.....	40
4.4.2 Hemostáticos tópicos.....	44
4.5 La investigación clínica.....	49
4.5.1 Investigación clínica no comercial.....	50
4.5.2 Institutos de investigación.....	51



<b>5.- Hipótesis.....</b>	54
<b>6.- Objetivos.....</b>	56
6.1 Objetivo 1.....	57
6.2 Objetivo 2.....	58
<b>7.- Métodos.....</b>	59
<b>Publicaciones base de la tesis doctoral:</b>	
ESTUDIO 1.....	60
ESTUDIO 2.....	69
<b>8.- Discusión.....</b>	85
8.1 Marco general de los estudios que conforman la tesis.....	86
8.2 Discusión específica de los aspectos clínicos y sus implicaciones prácticas.....	89
8.3 Discusión de los aspectos éticos relacionados con la investigación.....	101
8.4 Limitaciones.....	109
8.5 Trabajos futuros de la línea de investigación.....	110
<b>9.- Conclusiones.....</b>	112
<b>10.- Anexo:</b> Índice y leyendas de tablas y figuras.....	115
<b>12.- Bibliografía.....</b>	118



## **1.- Glosario**



## **1.- Glosario**

AEAC	Ácido Épsilon aminocaproico
AINES	Antiinflamatórios no esteroideos
AR	Artrosis de rodilla
ATC	Artroplastia total de cadera
ATR	Artroplastia total de rodilla
ATX	Ácido tranexámico
COT	Cirugía ortopédica y traumatología
IIV	Fuentes de variabilidad interindividual
Hb	Hemoglobina
HSCSP	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
IC	Investigación Clínica
IACQ	Intraarticular directa sobre campo quirúrgico
IMC	Índice de masa corporal
IRC	Insuficiencia renal crónica
PK	Farmacocinética
Rx	Radiografías
RMN	Resonancia magnética nuclear
RHB	Rehabilitación
TSA	Transfusión de sangre alogénica





## **2.- Enumeración de los artículos que componen la tesis**





## 2.- Enumeración de los artículos que componen la tesis

Tesis en formato de compendio de artículos. Esta tesis doctoral la componen los siguientes artículos:

HESTAT: Study protocol for a phase II/III, randomized, placebo-controlled, single blind study to evaluate the new hemostatic agent TT-173 in total knee arthroplasty. *Contemp Clin Trials.* 2017; 61:16-22.

**Gonzalez-Osuna A,** Videla S, Cánovas E, Urrútia G, Rojas S, López R, Murat J, Aguilera X.

Population Pharmacokinetics of Intra-articular and Intravenous Administration of Tranexamic Acid in Patients Undergoing Total Knee Replacement. *Clin Pharmacokinet.* 2022; 61(1):83-95.

**Gonzalez-Osuna A,** Fernanda-Rojas L, Lamas C, Aguilera X, Pla-Junca F, Videla S, Martínez-Zapata MJ, Valle M, FARMATX study group.





### **3.- Resumen**



### **3.- Resumen**

#### **3.1 Introducción**

La morbilidad, mortalidad y costes tras la **cirugía** se hallan influenciados en gran medida por la pérdida hemática o hemorragia y las consecuencias derivadas de la misma. Prevenir la hemorragia es fundamental para conseguir el éxito de la cirugía y resultados beneficiosos en el paciente. El manejo inadecuado del sangrado intraoperatorio puede derivar en un aumento del tiempo quirúrgico y la necesidad de transfusiones sanguíneas. El sangrado incontrolado puede influir en la curación de la herida quirúrgica y aumentar el riesgo de infección. Asimismo, la hemorragia intra- y/o postoperatoria está asociada con un incremento en las tasas de mortalidad, así como de los costes asociados.

Se define como agente hemostático a aquel fármaco que se emplea con la finalidad de producir hemostasia acelerando el proceso de coagulación de la sangre.

Las hipótesis de trabajo fueron:

#### **Estudio HESTAT:**

**El agente hemostático tópico TT-173**, formado por vesículas derivadas de la levadura que contiene factor tisular recombinante que activa la vía extrínseca de la coagulación, es un fármaco eficaz y seguro en la artroplastia total de rodilla.

#### **Estudio FARMATX:**

La instilación de ácido tranexámico (agente hemostático) sobre el campo quirúrgico intraarticular de la cirugía protésica de rodilla consigue concentraciones plasmáticas antifibrinolíticas.



### **3.2 Objetivo**

#### **Estudio HESTAT:**

Evaluar la eficacia y seguridad del nuevo agente hemostático tópico (sobre el campo quirúrgico intraarticular) TT-173 en pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla.

#### **Estudio FARMATX:**

Estudiar el perfil farmacocinético del ácido tranexámico administrado por vía tópica sobre el campo quirúrgico intraarticular y por vía intravenosa en pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla.

### **3.3 Pacientes y Métodos**

#### **Estudio HESTAT:**

Ensayo clínico de fase II / III, secuencial, simple ciego, aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo y en paralelo en pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla. Los pacientes se aleatorizaron a 2 grupos de tratamiento: i) experimental: TT-173 (2 mg sobre el campo quirúrgico intraarticular), y ii) control: solución salina fisiológica (sobre el campo quirúrgico intraarticular). Se evaluó: la pérdida total de sangre, la productividad del drenaje, la concentración de hemoglobina venosa, el índice de transfusión, los eventos adversos, las alteraciones analíticas, el dolor y el resultado funcional de la rodilla.

Al final de la fase II, un comité independiente debía recomendar la continuación o no del ensayo clínico ala fase III.

#### **Estudio FARMATX:**

Ensayo clínico de farmacocinética, en pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla.



Los pacientes se aleatorizaron a 2 grupos de tratamiento: i) ácido tranexámico tópico: se aplicó 1 g/10 mL (100 mg/mL) de ácido tranexámico (directamente sobre el campo quirúrgico antes del cierre de la herida), o ii) ácido tranexámico intravenoso: se aplicó 2 g (dos dosis de 1 g) de ácido tranexámico intravenoso. Se desarrolló un modelo de farmacocinética poblacional utilizando un enfoque de efectos mixtos no lineales y fuentes de variabilidad interindividual, como sexo, edad, peso corporal, altura, índice de masa corporal, hemoglobina preoperatoria, hematocrito preoperatorio y aclaramiento de creatinina.

### **3.4 Resultados**

#### **Estudio HESTAT:**

Se incluyó un total de 189 pacientes en 8 hospitales (25 pacientes en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau) entre el 29 de enero de 2016 y el 26 de septiembre de 2016. No podemos presentar resultados de este ensayo clínico. El promotor no ha facilitado resultados, aun habiendo un compromiso para ello.

Nuestro centro sólo participó en la fase II (o primera parte) del protocolo. Basado en un análisis de los datos de los pacientes incluidos en nuestro centro, no se observó una reducción del sangrado como se esperaba, ni se registraron acontecimientos adversos.

#### **Estudio FARMATX:**

Se incluyeron un total de 24 pacientes (12 en cada grupo): 20 (83%) mujeres, edad media (desviación estándar) de 73,7 (5,58) años. La disposición de ácido tranexámico se describió mejor como un modelo de dos compartimentos con depuración dependiente de la depuración de creatinina. Los resultados de Bootstrap indicaron que el modelo era estable y robusto.



La biodisponibilidad estimada tras la administración tópica del ácido tranexámico fue del 81%. Las simulaciones indicaron que el 100% de los pacientes tendrían concentraciones plasmáticas asociadas con fibrinólisis parcial a las 8 h posteriores a la administración. La administración intraarticular de ácido tranexámico produciría una inhibición completa de la fibrinólisis en solo el 12% de los pacientes en comparación con el 72,5% tras la administración intravenosa.

### **3.5 Conclusiones**

#### **Estudio HESTAT:**

A pesar de no disponer de los datos globales del estudio, sospechamos que el TT-173 no ha demostrado ser un fármaco hemostático eficaz, aunque podría ser un fármaco seguro.

#### **Estudio FARMATX:**

Una dosis única de ácido tranexámico administrada directamente sobre el campo quirúrgico intraarticular puede lograr concentraciones plasmáticas antifibrinolíticas durante 8 horas en pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla. La administración de ácido tranexámico sobre el campo quirúrgico podría ser una alternativa a la administración intravenosa en pacientes de riesgo.

El protocolo de administración de ácido tranexámico utilizado en nuestra práctica clínica en las intervenciones de prótesis total de rodilla podría ser modificado y sólo administrar una dosis de ácido tranexámico. Sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos que ratifiquen esta conclusión.





## **4.- Introducción**



#### **4.- Introducción**

Esta tesis doctoral es el compendio de dos estudios de la línea de investigación “Control del sangrado en la cirugía protésica de cadera y rodilla” del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP), Barcelona.

Los 2 artículos de esta tesis doctoral corresponden a dos ensayos clínicos de fármacos hemostáticos durante el acto quirúrgico de la artroplastia total de rodilla (ATR). Los dos fármacos hemostáticos estudiados son el TT-173 y el ácido tranexámico (ATX).

El TT-173 es una nueva entidad química, una nueva molécula hemostática. El primer trabajo de esta memoria corresponde a la publicación del protocolo de un ensayo clínico incluido en el programa de desarrollo de la molécula para el dossier de registro. El dossier de registro debería haber servido para la obtención de la autorización de comercialización de dicha molécula. El protocolo del ensayo clínico fue escrito por la doctoranda bajo la supervisión del Dr. Xavier Aguilera, responsable de la línea de investigación “Control del sangrado en la cirugía protésica de cadera y rodilla”.

El ATX es un fármaco huérfano (comercializado en la década de los años 60 del siglo pasado), indicado para “prevención y tratamiento de las hemorragias debidas a fibrinólisis general o local en adultos y en niños mayores de 1 año de edad”. El equipo investigador dispone de una amplia experiencia con este fármaco. Es importante destacar que, aunque en las dos últimas décadas se han llevado a cabo numerosos estudios clínicos con el ATX, nunca se ha estudiado el comportamiento farmacocinético del ATX en la cirugía de la artroplastia total de rodilla. El segundo trabajo de esta memoria corresponde a la publicación de los resultados de un ensayo clínico de farmacocinética



del ATX. Es la primera vez que se presenta a la comunidad científica el perfil farmacocinético del ATX en la cirugía de artroplastia total de rodilla.

Los fármacos hemostáticos presentan un papel clave en la cirugía protésica de rodilla, ya que se trata de un procedimiento muy agresivo en el cual se producen importantes pérdidas hemáticas que pueden condicionar un óptimo postoperatorio del paciente.

Los dos fármacos hemostáticos estudiados han sido administrados de forma tópica, una vía de administración que *a priori* debería minimizar los posibles efectos adversos de los fármacos hemostáticos. Hasta el momento, la administración tópica (o local) de estos fármacos está en desuso por la falta de evidencias tanto sobre su efectividad como sobre su seguridad. Es importante, por lo tanto, llevar a cabo investigaciones con una alta aplicabilidad a nuestros pacientes si los resultados son concluyentes.

Todas las investigaciones realizadas y presentadas en la memoria se han llevado a cabo de acuerdo con las normas de buena práctica clínica y a la legislación vigente relativa a la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Todos los protocolos de los diferentes trabajos fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica y autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según procediera; y todos los pacientes incluidos en los diferentes trabajos dieron su consentimiento informado por escrito. Los diferentes estudios se realizaron de acuerdo con lo establecido en la Declaración de Helsinki y a la Ley Orgánica 15/1999 (actualmente derogada) y 3/2018 de protección de datos de carácter personal.

#### **4.1 Motivación de la tesis**

En el año 2008, el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del HSCSP inició la línea de investigación "Control del sangrado en la cirugía protésica de cadera y rodilla". Desde la fecha, diferentes son los ensayos clínicos y estudios observacionales que



se han sido llevados a cabo en colaboración con el Centro Cochrane Iberoamericano para evaluar el efecto del ATX y de otros fármacos hemostáticos. El Centro Cochrane Iberoamericano está integrado, funcional y físicamente, en el Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública del histórico HSCSP y proporciona apoyo metodológico y logístico en la realización de estudios de investigación clínica aplicada.

Esta línea de investigación nació como consecuencia de la elaboración de un protocolo asistencial para el uso del ATX intravenoso en la cirugía de cadera y rodilla. La elaboración de este protocolo asistencial puso en evidencia la falta de ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad del ATX en la cirugía de ATR primaria y de revisión. A lo largo de esta década de investigación, el ATX administrado por vía intravenosa ha demostrado ser seguro y eficaz al reducir el sangrado total y el número de pacientes que requerían de transfusión de sangre alogénica comparado con la hemostasia habitual durante el periodo del postoperatorio en la cirugía primaria y de revisión de la artroplastia total de rodilla. Resultados similares se obtuvieron con la administración del ATX por vía tópica, entendida como la administración del fármaco sobre el campo quirúrgico.

A pesar de haberse demostrado la eficacia y seguridad del ATX administrado por vía tópica, estos resultados se obtuvieron sin tener información del perfil farmacocinético del ATX tras su administración tópica. Este fue el motivo que me llevó, como adjunta del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del HSCSP, a profundizar en el conocimiento de los fármacos hemostáticos administrados por vía tópica. En principio, una vía de administración que debería ser más segura.

Diferentes preguntas surgieron en el equipo investigador:

- i) Tras la administración directa de un fármaco hemostático sobre el campo quirúrgico, ¿el efecto hemostático observado es debido a que se consiguen



unas concentraciones plasmáticas terapéuticas y, por tanto, el efecto es sistémico o el efecto observado se debe a una acción local del fármaco?

- ii) ¿La administración directa en el campo quirúrgico de los fármacos hemostáticos reduce el número de acontecimientos adversos en la cirugía de la arthroplastia total de rodilla primaria en comparación con su administración intravenosa?
- iii) Referente al ATX, las dosis seleccionadas en nuestro protocolo de práctica clínica para su administración por vía tópica habían sido elegidas de una manera empírica. Por tanto, era necesario establecer cuál era la dosis eficaz.
- iv) Los pacientes en los que el ATX estaba contraindicado por reacciones adversas o por insuficiencia renal crónica (IRC) ¿se podrían beneficiar de ello si se estudiaba la absorción sistémica de la administración tópica?

Todas estas preguntas llevaron a la doctoranda a liderar los estudios clínicos que aportaran evidencias al respecto, y fueron el estímulo suficiente para llevar a cabo todos los trabajos de investigación clínica que componen esta tesis doctoral.

Por otro lado, es importante comentar que la reputación investigadora de nuestro servicio en el control del sangrado en la cirugía protésica llevó a la industria farmacéutica a contactar con nosotros para que les ayudáramos a desarrollar sus moléculas con presumible acción hemostática. Uno de estos laboratorios farmacéuticos nos invitó a desarrollar y ejecutar un protocolo de un ensayo clínico de eficacia y seguridad con su nueva molécula: TT-173 en cirugía protésica de rodilla primaria. Se pactó con ellos que las publicaciones que surgieran relacionadas con este ensayo clínico podrían ser utilizadas por el doctorando en su tesis doctoral. Este ensayo clínico se puso en marcha (protocolo aprobado por del Comité de Ética de la Investigación con medicamen-



tos y autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), se llevó a cabo y se finalizó sin incidencias, habiendo incluido todos los pacientes previstos en el protocolo. Si bien, según lo acordado, el protocolo del ensayo clínico se publicó en una revista *peer review* (estudio 1 de esta memoria), el laboratorio promotor del estudio (poseedor de la base de datos del estudio y responsable de llevar a cabo el análisis estadístico) nunca nos facilitó los resultados obtenidos y se negó a publicar los mismos. Esta hubiese sido otra publicación de esta tesis doctoral.

## **4.2 Gonartrosis (artrosis de rodilla)**

### **4.2.1 Clínica y diagnóstico de la gonartrosis**

La artrosis es de las enfermedades músculo esqueléticas más prevalentes, afectando a diferentes articulaciones, siendo las más afectadas las articulaciones de carga, y entre ellas la rodilla. De hecho, la gonartrosis o artrosis de la rodilla (AR) es la principal causa de discapacidad a nivel mundial en adultos mayores de 50 años<sup>1</sup>. Las sobrecargas persistentes y los movimientos repentinos o incontrolados pueden provocar lesiones de las estructuras de esta región, determinadas por las características anatómicas de la misma. La rodilla, de todas las articulaciones de carga, es la más vulnerable al traumatismo, accidental o repetitivo, en forma de uso y desgaste<sup>2</sup>.

La AR suele ser bilateral, aunque no simétrica, es decir, siempre una rodilla suele estar más afectada que la otra. La articulación femoropatelar y femorotibial interna suelen ser las que se afectan con más frecuencia. En cambio, la afectación aislada femorotibial es relativamente inusual.

La AR se caracteriza por la degeneración progresiva del cartílago articular, hipertrofia marginal (osteofitos) y cambios en la membrana sinovial. Lleva consigo un proceso inflamatorio concomitante que desempeña un papel importante en el curso evolutivo.

La evolución del proceso artrósico acaba afectando a toda la estructura articular, incluyendo hueso subcondral, tejido sinovial, cápsula articular y tejidos blandos periarticulares<sup>3</sup> (figura 1).



**Figura 1. Imagen clínica de la exposición intraoperatoria de la superficie articular femoral y tibial de una rodilla afectada por gonartrosis.**

El paciente con AR presenta un cuadro clínico que se caracteriza por dolor y limitación funcional, impactando muy negativamente en la calidad de vida de la persona que la padece.

Debido al envejecimiento de la población, el patrón epidemiológico de la AR está cambiando. En las próximas décadas es previsible que la AR aumente su prevalencia convirtiéndose en uno de los trastornos músculo esqueléticos con mayor impacto en la salud de las personas.



### ***Diagnóstico clínico.***

La AR es una entidad nosológica cuyo diagnóstico es mayoritariamente clínico, en función de los signos y síntomas que presenta el paciente, los factores de riesgo y el examen físico.

La AR se suele diagnosticar en pacientes sobre los 50 años con dolor crónico de características mecánicas, es decir, es un dolor que se calma en reposo y aumenta con la bipedestación y con la marcha. El dolor es el hallazgo clínico principal en la AR, localizándose preferentemente en el lado interno (genuvaro) o externo (genuvalgo). Su causa está en relación con alteraciones mecánicas y biológicas, especialmente cuando existe deformidad angular.

La rigidez articular, manifestada por limitación de la movilidad y contractura en flexión, es otro de los hallazgos en la exploración del paciente con AR, se debe al bloqueo osteofitario y a la reacción capsulo-sinovial. La articulación a la palpación suele estar fría, pero, en ocasiones, si existe derrame sinovial, también podría estar caliente. En casos avanzados predomina la deformidad y la inestabilidad articular.

En realidad, existe un amplio rango de presentación de este cuadro clínico, no requiriéndose la totalidad de sus signos y síntomas para realizar el diagnóstico. Es fundamental la sospecha clínica, en especial en pacientes que presenta los factores de riesgo ya descritos. El American College of Rheumatology ha descrito los criterios para llegar a un diagnóstico de precisión<sup>4</sup>. Sin embargo, desde un punto de vista práctico, estos criterios para un diagnóstico de precisión son principalmente utilizados en la investigación clínica más que en la práctica clínica.



### **Diagnóstico radiológico.**

Es importante recordar que no existe una correlación directa entre el grado de deterioro articular radiológico y la presentación del cuadro clínico de los pacientes que sufren AR. Sin embargo, es recomendable tener un estudio básico radiológico en todos los pacientes (figura 2).



**Figura 2. Radiografía telemétricas de ambas extremidades inferiores que muestra gonartrosis bilateral con afectación predominante de compartimento interno**

Es fundamental conseguir radiografías de buena calidad técnica, recomendándose un estudio básico en proyección anteroposterior, lateral y axial de rótula. El examen radiográfico frontal debe hacerse con la rodilla en carga. En casos avanzados, el pinzamiento articular, la osteofitosis y la esclerosis subcondral son evidentes. Se necesitan radiografías que incluyan los miembros inferiores (telemétricas), desde las caderas a los pies, con ellas se valora el ángulo fémorotibial que en condiciones normales es de



unos 5º (valgo fisiológico). Si este valgo aumenta por encima de los límites normales, se anula o se invierte, se considera patológico<sup>5</sup>.

*Clasificación radiológica de la gonartrosis.* Existen dos clasificaciones radiológicas en AR en función de si la gonartrosis se produce en varo o en valgo. Son la clasificación Ahlbäck (1968)<sup>6</sup> y la clasificación Hernigou (1987)<sup>7</sup> Tabla 1.

**TABLA 1**

<b>Clasificación radiológica de Ahlbäck (genovaro):</b>	
<b>Grado I:</b>	Estrechamiento del espacio articular
<b>Grado II</b>	Obliteración del espacio articular
<b>Grado III</b>	Desgaste menor del hueso subcondral
<b>Grado IV</b>	Desgaste moderado del hueso subcondral
<b>Grado V</b>	Desgaste mayor del hueso subcondral
<b>Clasificación radiológica de Hernigou (genovalgo):</b>	
<b>Grado I</b>	Espacio articular igual o mayor de 4 mm
<b>Grado II</b>	Espacio articular menor de 3 mm
<b>Grado III</b>	Espacio articular obliterado con subluxación fémoro-tibial

Estas clasificaciones sirven tanto para fines diagnósticos como para la indicación quirúrgica.



#### 4.2.2 Tratamiento de la gonartrosis

##### ***Tratamiento médico.***

El tratamiento inicial de la AR es médico. En las fases iniciales, no evolucionadas; el tratamiento está encaminado a reducir el dolor y la limitación funcional del paciente.

Se pueden dividir este tratamiento en: i) terapias no farmacológicas y ii) terapias farmacológicas.

**i) Terapias no farmacológicas.** Las terapias no farmacológicas fundamentalmente son: la educación, el ejercicio / rehabilitación y la pérdida de peso. Además, entre las recomendaciones no farmacológicas, se incluyen las ortesis y el uso del bastón.

La *educación* del paciente está apoyada por las guías de práctica clínica (European League against Rheumatism (EULAR), Osteoarthritis Research Society (NICE), siendo su objetivo principal conseguir que el paciente sea autónomo y autogestione su problema de artrosis. Se recomienda informar al paciente de su patología y de los autocuidados que precisa, favoreciendo así una mejor adherencia y resultados ante el tratamiento propuesto.

El *ejercicio* se recomienda independientemente de la edad, intensidad del dolor o de la discapacidad del paciente. Debe ser individualizado, adaptándose a las necesidades de cada paciente, siendo necesaria la supervisión en fases iniciales. Se recomienda hacer ejercicio aeróbico de bajo impacto (caminar, bicicleta) junto con ejercicios de fortalecimiento y flexibilización de miembros inferiores que serán supervisados por rehabilitadores.

En la AR, el ejercicio tiene un beneficio a corto plazo consiguiendo una disminución del dolor y una mejora funcional. Si bien la magnitud de su efecto puede ser considerada



pequeña, esta es comparable a la reportada por los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

La *pérdida de peso* está asociado a una disminución del dolor clínica y estadísticamente significativa y una mejoría funcional de la articulación. En esta misma línea, la obesidad es también un factor de riesgo en el desarrollo y la progresión de la AR.

**ii) Terapia farmacológica.** Dentro de la terapéutica farmacológica disponemos del paracetamol, los AINEs, los opioides, tanto menores como mayores, los fármacos de acción sintomática lenta (SYSADOA), los tratamientos tópicos como la capsaicina y AINEs, y los tratamientos administrados por vía intraarticular: corticoides y ácido hialurónico.

La decisión clínica de tratar con uno u otro fármaco debe fundamentarse en la evidencia científica existente, la articulación afectada, la intensidad del dolor, los factores de riesgo individuales de cada paciente, tanto locales como generales, el grado de discapacidad, la comorbilidad, las posibles interacciones farmacológicas y la posible existencia de signos inflamatorios evidentes.

### **Tratamiento quirúrgico.**

En la actualidad, existen dos tipos de intervenciones quirúrgicas para el tratamiento de la AR: las osteotomías y las artroplastias.

Las osteotomías correctoras se realizan en alteraciones artrósicas moderadas. Su objetivo es retrasar o hacer reversible (o evitar en lo posible) el proceso degenerativo, corrigiendo las anomalías correspondientes mediante cambios en los ejes anatómicos de la pierna. En cambio, en las articulaciones que presentan un estado avanzado de artrosis, la opción quirúrgica de elección sería la artroplastia.



**ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA.** La ATR es actualmente una de las cirugías ortopédicas más realizadas y con mayor tasa de éxito en personas de edad avanzada<sup>8</sup>. En la actualidad en España<sup>9</sup> se implantan aproximadamente 45.000 ATR al año, aunque debido al progresivo envejecimiento de la población, se espera un aumento exponencial de estas intervenciones en los próximos años (Figura 3-4).



**Figura 3. Radiografía telemétrica  
en la que se observa ATR izq.**



**Figura 4. Radiografía de perfil  
ATR izq.**

En la última década ha habido un incremento significativo en el número de prótesis implantadas como resultado del aumento de las expectativas de vida y la edad de los pacientes, así como del aumento de pacientes jóvenes intervenidos<sup>10</sup>. Cabe destacar que este aumento también es debido a los avances que ha habido en esta cirugía por el mayor conocimiento biomecánico, que ha hecho modificar tanto el diseño como los



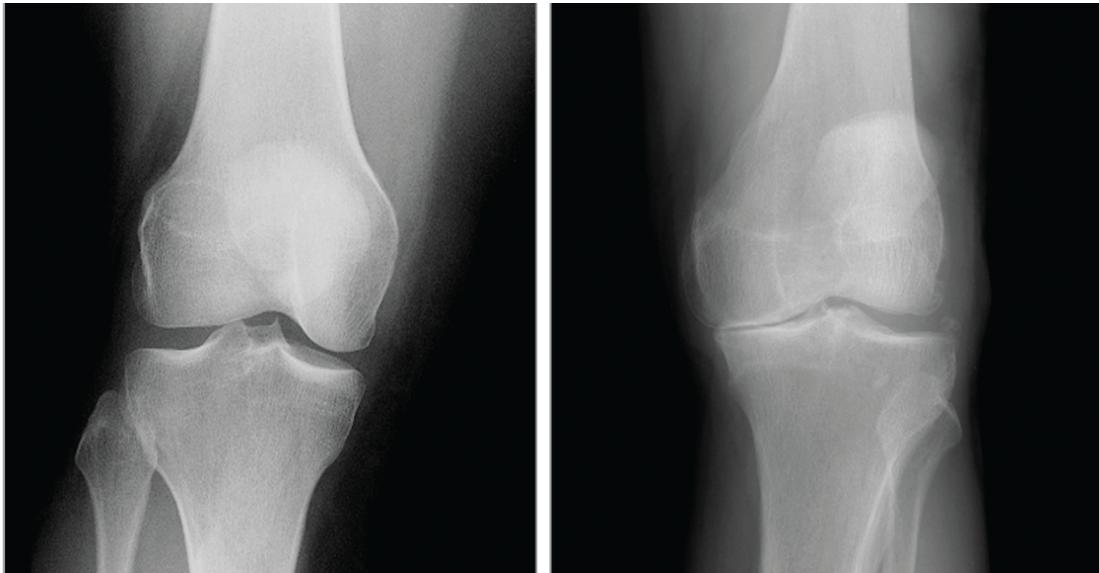
materiales que se utilizan para las prótesis alargando de manera significativa la duración del implante.

Debido a todo lo anteriormente citado, el aumento de la cirugía de la ATR ha supuesto también un incremento en el número de pacientes que precisan el **recambio protésico**, un tipo de cirugía mucho más especializada y agresiva.

El reemplazo articular de la rodilla está indicado sólo cuando los síntomas y la discapacidad del paciente portador de la ATR son graves.

Es importante destacar que la mayor parte de los cirujanos siguen las indicaciones descritas por Insall J.N. en 1993<sup>11</sup>:

- Gonartrosis: A la hora de indicar una cirugía de ATR se debe tener en cuenta varios factores del paciente: edad, peso de los pacientes, ocupación y nivel de actividad física; el no considerarlos puede llevarnos a una indicación incorrecta. La edad es un factor relacionado con la esperanza de vida de la prótesis, no se recomienda una ATR por debajo de los 60 años. A menor edad del paciente se ha de contemplar que a la larga se tendrá que sustituir la prótesis. También se debería evitar en pacientes trabajadores manuales, deportistas y en pacientes con exceso de peso. No obstante, no dejan de ser recomendaciones y la decisión final la tomará el propio paciente.
- Artritis reumatoide: la recomendación de ATR en este tipo de pacientes es independiente de la edad, sobretodo en la forma juvenil, dada la importante degeneración y limitación funcional del paciente en dicha patología. (Figura 5)



**Figura 5. Radiografía de un paciente afecto de Artritis reumatoide: Genu varo secundario a cambios degenerativos del compartimento femorotibial medial consistentes en pinzamiento articular con esclerosis subcondral del compartimento interno.**

- Fracaso de una osteotomía tibial al aparecer nuevamente síntomas a consecuencia de una artrosis progresiva.
- Artrosis postraumática, está indicada la cirugía de la ATR, principalmente cuando la destrucción articular no puede repararse por otro método que no sea la sustitución articular. Rara vez está indicada en pacientes jóvenes.
- En pacientes con trastornos neuropáticos es controvertida su indicación.
- Si la artrosis fémoropatelar se asocia a afectación fémorotibial en radiografías en carga o únicamente se presenta con pinzamiento articular fémoropatelar.

El acto quirúrgico es básicamente la sustitución de las superficies articulares de fémur distal y tibia proximal por un implante metálico (Figura 6-7).



**Figura 6: Prótesis total rodilla primaria**



**Figura 7: Prótesis de rodilla con vástagos**

El objetivo de esta intervención es eliminar el dolor, permitir la movilidad articular y como consecuencia mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Las **contraindicaciones** más importantes del reemplazo protésico son:

- Artritis séptica activa
- Artrodesis estable e indolora en posición correcta.



- Genu recurvatum con debilidad o parálisis muscular.
- Insuficiencia de cuádriceps, podría hacer que fracase la artroplastia.
- Pacientes con trastornos psiquiátricos.

**Complicaciones.** La ATR no es una cirugía exenta de complicaciones que puede afectar a la salud de los pacientes y al resultado final. El resultado exitoso depende en gran medida de evitar las complicaciones potenciales del procedimiento.

No podemos obviar que la complicación más común en la ATR es el error de la técnica quirúrgica que se traduce en un mal resultado postoperatorio.

Se ha observado que determinados grupos de pacientes tienen un alto riesgo de padecer complicaciones y de obtener peores resultados: pacientes con enfermedad de Parkinson, diabetes mellitus, artritis reumatoide, los pacientes con una osteotomía tibial previa, con edad superior a los 75 años o aquellos excesivamente jóvenes.

A continuación, se enumeran aquellas complicaciones más frecuentes y relevantes:

- 1) Complicaciones de la herida quirúrgica.
- 2) Infección de la herida quirúrgica.
- 3) Enfermedad tromboembólica.
- 4) Complicaciones neurovasculares.
- 5) Fracturas periprotésicas.
- 6) Sangrado intra- y postcirugía.



#### 4.3 Sangrado en artroplastia total de rodilla

Hay que tener en cuenta que las cirugías de cirugía ortopédica y traumatología (COT) ocasionan una elevada demanda de transfusiones de sangre alogénica (TSA), debido a la gran complejidad de la cirugía y el consecuente sangrado que se provoca.

El sangrado postoperatorio condiciona en muchas ocasiones el resultado clínico de la cirugía, ya que favorece la formación de hematomas que pueden ocasionar artrofrosis y aumento del dolor.

Si conseguimos un buen control del sangrado reduciremos el riesgo de formación de hematomas o seromas y de adherencias, facilitando la recuperación funcional de la rodilla y evitando la rigidez postquirúrgica. Además, el dolor provocado por el sangrado, disminuirá, facilitando la recuperación funcional del paciente, ya que permitirá iniciar precozmente el tratamiento con fisioterapia.

La colocación de una ATR puede llegar a provocar una pérdida entre 1000-2000 mL de sangre<sup>12</sup>, lo que conlleva a realizar TSA entre el 20% y 70% de los pacientes intervenidos de la ATR<sup>13,14</sup>.

Por todo esto, los requerimientos transfusionales en la cirugía de ATR muchas veces superan la capacidad de los bancos de sangre para atender dichas demandas suponiendo además un alto coste económico sanitario. Por lo que se hace necesario disponer de una política de ahorro transfusional, aplicar adecuadamente los recursos y realizar estudios que comparen diferentes opciones terapéuticas analizando los costes.



## 4.4 Fármacos hemostáticos (antifibrinolíticos)

### 4.4.1 Ácido tranexámico

El ATX es un fármaco antifibrinolítico sintético análogo de la lisina (figura 8) que se patentó por primera vez en 1957. Su mecanismo de acción se basa en la capacidad que tiene el ATX de inhibir de manera competitiva y reversible la unión del plasminógeno y de la plasmina a la fibrina, impidiendo la lisis de esta última. El ATX, al unirse a la lisina del plasminógeno, frena el sistema fisiológico de la fibrinólisis<sup>15</sup>.

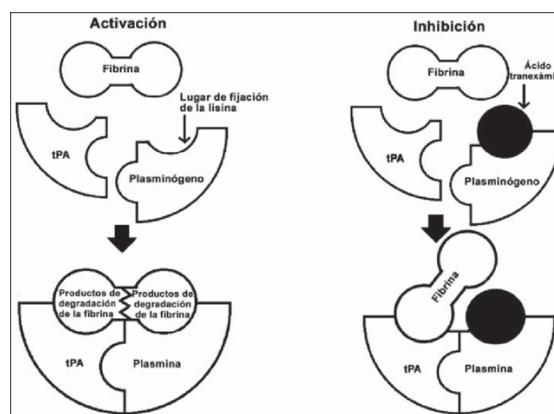


Figura 8. Estructura molecular del ATX.

La vida media del ATX es de 2 horas. Después de una inyección de 15 mg/kg, dosis estándar que se administra en la práctica clínica, su concentración plasmática permanece por encima de la concentración plasmática eficaz necesaria para inhibir la fibrinólisis (13 µg/mL)<sup>16</sup> durante más de 4 horas<sup>17</sup>, alcanzando en el líquido articular una concentración comparable a la plasmática a los 15 minutos de su administración intravenosa<sup>18</sup>, inhibiendo la fibrinólisis durante 6 h<sup>19</sup>.



También se ha descrito un posible efecto de protección plaquetario del ATX, basado en el efecto anti-plasmina y en la inhibición del factor de activación plaquetar<sup>20</sup>.

Debido al mecanismo de acción del ATX, al ser administrado en el cuerpo humano se produce la inhibición de la fibrinólisis tisular y en consecuencia la estabilización de los coágulos. Esta acción pierde gran parte de su eficacia si se administra una vez iniciada la cirugía<sup>21</sup>.

El ATX no causa un efecto protrombótico sistémico<sup>22</sup> ya que, aunque inhibe la fibrinólisis a nivel local, no se ha descrito que afecte a la fibrinólisis en el plasma<sup>23</sup>.

La eliminación del ATX se produce por vía es renal. Por ello, se debe ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal según su filtrado glomerular, de la misma forma que lo haríamos con cualquier fármaco de eliminación por esta vía cuando se administra de forma prolongada.

En España las indicaciones de uso autorizadas son la prevención y tratamiento de las hemorragias debidas a fibrinólisis general o local en adultos y niños mayores de 1 año de edad. Específicamente las hemorragias por intervenciones quirúrgicas de próstata o del tracto urinario, cirugía ginecológica o trastornos de origen ginecológico u obstétrico. También está indicado en la cirugía dental, de nariz o de garganta, cirugía torácica, cardiovascular y abdominal, en la hemorragia gastrointestinal y en las inducidas por un fármaco fibrinolítico. Las dosis autorizadas vía intravenosa son de 0,5-1g (1-2 ampollas) 2 y 4 veces al día<sup>24</sup>.

El ATX está comercializado con el nombre de Amchafibrin® ([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/53939/FT\\_53939.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/53939/FT_53939.html)) en España y como Cyklokapron® en EEUU. Hay que destacar que en ficha técnica no se recoge su indicación específica en Cirugía Ortopédica y Traumatológica.



## Ácido tranexámico y cirugía ortopédica y traumatológica.

A lo largo de estos últimos años son muchos los trabajos de investigación acerca del ATX en COT. En el año 2013, debido al problema anteriormente descrito de las TSA, se elaboró una guía consensuada en España sobre alternativas a la TSA, denominada "Documento Sevilla"<sup>25</sup>. Para su realización se reunieron representantes de las sociedades españolas de anestesiología y reanimación, hematología y hemoterapia, farmacia hospitalaria, medicina intensiva y unidades coronarias, trombosis, hemostasia y transfusiones sanguíneas y elaboraron un documento de consenso para el buen uso de las alternativas a la TSA dirigidas a disminuir las transfusiones de concentrados de hematíes. En este documento, el ATX es sugerido para su empleo por COT con un grado de **recomendación 2A**<sup>26</sup>, lo que implica una recomendación débil sustentada en evidencia de calidad moderada.

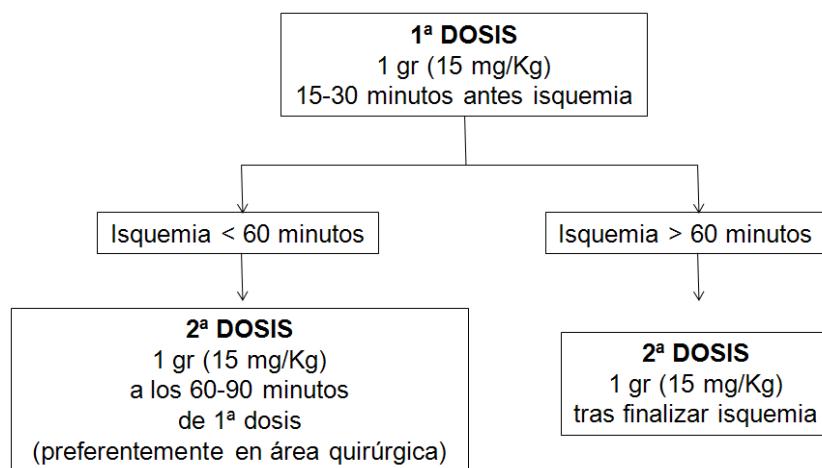
A partir de esta recomendación se realizaron posteriormente múltiples ensayos clínicos en traumatología con ATX para verificar su eficacia y seguridad<sup>27</sup>. Con anterioridad, en el año 2010, se publicó un ensayo clínico multicéntrico<sup>28</sup> en el que participaron 274 hospitales de 40 países, se incluyeron 20.211 pacientes que sufrieron un traumatismo con una pérdida sanguínea importante. Se concluyó que la administración de 1g de ATX administrado en 10 minutos seguido de una perfusión de ATX de 120 mg/hora durante 8 horas, reducía de manera significativa la mortalidad por todas las causas y las muertes provocadas por el sangrado comparado con placebo.

Tras los múltiples trabajos publicados en los últimos años en traumatología<sup>29,30,31,32,33,34,35,36</sup> se podría concluir que la utilización de ATX disminuye significativamente las pérdidas hemáticas y por lo tanto el requerimiento de una TSA<sup>37</sup>. Asimismo, no se han relacionado acontecimientos adversos al utilizar ATX<sup>38,39,40,41,42</sup>.



En nuestro centro, HSCSP, se implementó el protocolo del ATX intravenoso como medida de ahorro transfusional en pacientes que se intervienen de ATR primaria y de revisión en el año 2006. En este protocolo se establecieron dosis intravenosas fijas de 1g de ATX con el fin de evitar errores de cálculo y una posible iatrogenia en la administración del ATX al realizarse el cálculo de la dosis según el peso corporal del paciente. De acuerdo con el protocolo de nuestro hospital, se administran 2 dosis (Figura 9):

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



**Figura 9. Protocolo asistencial de administración de ATX intravenoso del HSCSP en la cirugía de prótesis total de rodilla primaria y de revisión.**



Se estableció el uso de torniquete para todos los pacientes intervenidos, liberándose la isquemia al final del proceso con el cierre de la herida y una vez aplicado el vendaje compresivo de la extremidad. De acuerdo con el protocolo asistencial de administración de ATX intravenoso del HSCSP, la administración del ATX está contraindicada en las siguientes situaciones:

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

#### **4.4.2 Hemostáticos tópicos**

Los hemostáticos tópicos son otros tratamientos disponibles para la reducción del sangrado. Los hemostáticos tópicos engloban a un conjunto de tratamientos muy heterogéneos utilizados para el control de hemorragias de diferente grado y localización.

Su utilización se remonta a la antigüedad. Los egipcios utilizaban una mezcla de cera, grasa y cebada como tratamiento hemostático tópico para detener el sangrado. Los



sacerdotes griegos utilizaban la mezcla de diferentes hierbas como tratamiento hemostático tópico para parar el sangrado de las heridas. A pesar de que su utilización se remonta a muchos años atrás, es importante comentar la escasez de ensayos clínicos de eficacia y seguridad publicados.

En la actualidad, existen en el mercado varios agentes hemostáticos tópicos utilizados en control del sangrado quirúrgico, como los **agentes reabsorbibles, biológicos y sintéticos**. Éstos se utilizan como tratamiento hemostático principal o como coadyuvantes de otras técnicas de cauterización.

**Agentes reabsorbibles:** Son tratamientos que se aplican directamente en el lecho del sangrado y son absorbidos en un corto período de tiempo. Su efecto hemostático es ejercido por medio de mecanismos físicos, químicos y/o mecánicos sin una acción traumática. Entre los agentes hemostáticos reabsorbibles disponemos de **celulosa oxidada regenerada, esponjas de gelatina, colágeno microfibrilar hidrolizado, hemosesferas de polisacárido microporoso**.

***Celulosa oxidada regenerada*** (Curacel®, Surgicel®, Emosist®, Surgicel Fibrillar®, Gelitacel®, Surgicel Nu-Knit®).

Su acción hemostática se debe a su pH ácido, el cual provoca una desnaturización proteica, y esta favorece la coagulación. A su vez, el pH ácido tiene un efecto bactericida. Es un tratamiento fácil de aplicar y manipular durante la cirugía debido a su “entretejido suelto” parecido a un hisopo de algodón (Surgicel Fibrillar®, Gelitacel®) o a una pequeña pieza de malla (Surgicel Nu-Knit®).



### ***Esponjas de gelatina absorbible.***

Las esponjas de gelatina absorbible son un tratamiento hemostático a base de colágeno animal hidrolizado y purificado. Su mecanismo de acción no es del todo conocido. Se cree que su efecto hemostático es debido más a una acción física que química actuando sobre la cascada de coagulación. De hecho, las esponjas de gelatina absorbible son útiles como matriz física para la formación de coágulos. Han demostrado ser eficaces en el control de sangrados de pequeños vasos y pueden ser eficaces en hemorragias óseas<sup>43</sup>. No suelen presentar problemas de antigenicidad. Además, su pH neutro permite el uso concomitante con agentes biológicos<sup>44</sup>.

Una propiedad importante común entre las diferentes formas de gelatina, que merece ser comentada, es la capacidad para absorber más de 40 veces su peso en sangre y fluidos y su capacidad para expandir su volumen en un 200% *in vivo*. Esta propiedad proporciona una buena acción mecánica hemostática. Sin embargo, esta acción mecánica puede causar complicaciones por compresión en espacios pequeños o en estructuras nerviosas.

### ***Colágeno microfibrilar hidrolizado***

El colágeno microfibrilar hidrolizado presenta una acción hemostática y cicatrizante importante<sup>45</sup>, por ello es utilizada en un gran número de cirugías.

Su mecanismo de acción es consecuencia de la activación de la vía intrínseca de la cascada de coagulación.

Debe usarse con precaución cerca de estructuras neurales, ya que puede unirse a ellas. Está contraindicado en sistemas de eliminación sanguínea por riesgo de embolización y coagulación intravascular diseminada.



### ***Hemosesferas de polisacárido microporoso***

Las hemosesferas de polisacárido microporoso son compuestos de polisacáridos de origen vegetal. Este polisacárido tiene la capacidad de ejercer una acción osmótica e hincharse, y concentrar plaquetas, proteínas séricas y factores de la coagulación. De esta manera forma una matriz adhesiva de gel de polímero con acción hemostática.

Su mecanismo de acción es acelerar la vía intrínseca de la cascada de la coagulación favoreciendo así la formación del coágulo.

Las hemosesferas de polisacárido microporoso se absorben rápidamente. Son biocompatibles, no tóxicas, no inmunogénicos, no hemolíticos y no favorecen el riesgo de infección. Están indicados en heridas quirúrgicas y traumáticas, en accesos percutáneos y vasculares y en otorrinolaringología<sup>46</sup>.

**Agentes Biológicos:** Estos tratamientos hemostáticos tienen la capacidad de adherirse fuertemente a estructuras tisulares. Se absorben rápidamente y proporcionan una hemostasia adecuada, incluso en aquellos pacientes con problemas de coagulación.

### ***Trombina tópica***

El mecanismo de acción de la trombina es convertir el fibrinógeno en fibrina para acabar dando lugar a la formación del coágulo, deteniendo el sangrado arterial y venoso en pocos segundos. Resultan ser eficaces en hemorragias de difícil manejo e intensas.

Hasta hace poco tiempo, la única trombina disponible en el mercado derivada del plasma bovino (trombina-JMI). Aunque ha demostrado ser un tratamiento hemostático eficaz, la trombina bovina induce una importante respuesta inmunitaria<sup>47</sup>. Actualmente se utiliza trombina humana recombinante, con una eficacia hemostática quirúrgica.



gica similar a la trombina de origen bovino, con un perfil de seguridad similar y una respuesta inmunogénica significativamente menor a la bovina<sup>48</sup>.

### ***Selladores de fibrina***

Estos compuestos son una combinación de trombina humana y fibrinógeno que desencadenan la activación de las vías de la coagulación tras su aplicación. Además de fibrinógeno y trombina, pueden contener calcio ionizado como cofactor de la coagulación, factor XIII, fibronectina y aprotinina como antifibrinolítico<sup>49</sup>.

En la práctica clínica, se usan principalmente para hemostasia, soporte de suturas o adhesión tisular.

**Agentes sintéticos:** existen comercializados varios compuestos que se diferencian por su composición.

### ***Hidrogel de polietilenglicol***

Este hidrogel está compuesto por dos polímeros diferentes de polietilenglicol que se entrecruzan para formar una estructura sellante en el lugar de la herida. Está indicado para ejercer esta acción sellante alrededor de zonas de sutura en varios tipos de cirugía<sup>50</sup>.

### ***Adhesivo de cianoacrilato***

Los cianoacrilatos son monómeros líquidos que dan lugar a polímeros en presencia de agua, uniéndose de manera inmediata a las superficies de contacto, produciendo una fijación adecuada hasta que se produzca la cicatrización de la herida<sup>51,52</sup>.



### **Adhesivo de glutaraldehido y albúmina bovina**

Este adhesivo actúa creando puentes cruzados entre la albúmina y las proteínas de la célula, formando así una estructura resistente en el lugar de la herida. Se utiliza como reparador quirúrgico, sellando o reforzando el parénquima dañado<sup>53</sup>.

### **Nuevos agentes hemostáticos tópicos:**

En la actualidad, la investigación de nuevos hemostáticos tópicos para ayudar en el control del sangrado de cirugías tanto mayores como menores es una realidad el fármaco TT-131 es un ejemplo de ello. A lo largo de esta tesis se hablará y expondrán los estudios que se han llevado a cabo con esta nueva molécula así como nuestro ensayo clínico en el campo de la cirugía protésica de rodilla.

### **4.5 La investigación clínica**

La investigación clínica (IC) -junto con la formación- constituye una actividad imprescindible para el progreso de la medicina y el desarrollo profesional. La IC posibilita la generación de nuevo conocimiento (sobre pronóstico, causalidad o riesgo, diagnóstico o tratamiento) que suple lagunas existentes y permite mejorar eventualmente la atención clínica y/o mejorar la calidad asistencial. Por ello, la IC no debe ser considerada como una actividad ajena o desligada de la práctica clínica, sino complementaria, dado que es desde la clínica donde se identifican las preguntas relevantes para los pacientes que necesitan de una respuesta y es en la clínica donde estas respuestas obtenidas mediante la IC deberán aplicarse. Además, la IC constituye una disciplina que contribuye a crear y mejorar los hábitos de registro, de observación y medición sistemática y de análisis crítico que repercuten de forma positiva en la práctica clínica.



No obstante, la posibilidad de realizar IC por parte de los clínicos y el tipo o complejidad de los estudios que éstos puedan llegar a realizar está muy condicionada, además de su formación metodológica y experiencia, por las características y recursos del Centro (materiales, tecnológicos, o de personal especializado y de apoyo, entre otros). Es poco probable que, en centros muy asistenciales con poca estructura de apoyo a la investigación y mucha sobrecarga asistencial, los clínicos y otros profesionales de la salud puedan realizar actividades de investigación o que ésta pueda ser compleja o avanzada, como sería el caso de los ensayos clínicos.

#### **4.5.1 Investigación clínica no comercial**

Por esta razón, la IC tiende a concentrarse en los grandes centros hospitalarios, especialmente públicos y académicos, ya que en ellos se valora y potencia (aunque en un grado muy variable) la actividad investigadora, lo que contribuye a crear una cierta cultura de investigación y a dotar al centro de cierta infraestructura de apoyo a la investigación.

Aunque una parte significativa de la IC que se realiza en estos centros es patrocinada por la industria privada (farmacéutica o biotecnológica), donde los investigadores actúan principalmente como reclutadores y suministradores de datos, ciñéndose a cumplir un protocolo que les viene impuesto externamente, existe una parte sustancial de IC financiada con fondos públicos (mayoritariamente becas de convocatorias competitivas) donde los investigadores asumen la responsabilidad en todas -o una mayoría- de las fases en el desarrollo del estudio. Esta IC denominada a menudo 'IC no comercial' o 'IC independiente' es fundamental para atender preguntas clínicas clínicamente relevantes donde a menudo no existe un interés comercial, mediante diseños de estudio que priorizan la perspectiva y necesidades del paciente y que contribuyen a informar la toma de decisiones clínicas (lo que se traduce en la selección de variables de



resultado de interés clínico, con especial atención a los resultados centrados en el paciente o *patient reported outcomes*, métodos de análisis y de presentación de los resultados que buscan informar de forma objetiva y ponderada los resultados obtenidos, diseños más flexibles o pragmáticos; etc.).

Esta necesidad de una IC clínicamente relevante a la vez que rigurosa que contribuya a generar una evidencia sólida y relevante para apoyar la toma de decisiones se da también, y muy especialmente, en el ámbito de los tratamientos o intervenciones. Sin embargo, cuando se trata de estudios de intervención mediante ensayos clínicos, la IC independiente resulta un verdadero desafío por sus elevadas exigencias, dado que los estándares metodológicos y el marco regulatorio para este tipo de diseño son muy exigentes, y por los recursos limitados para afrontarlos. Por esta razón, muchas preguntas relevantes no prosperan mientras que otras pocas solo pueden ejecutarse con grandes dosis de voluntarismo y el uso de recursos propios.

#### **4.5.2 Institutos de investigación**

Para hacer frente a estas dificultades y facilitar la realización de IC independiente, en la mayoría de los grandes hospitales públicos y académicos existen los institutos de investigación -muchos de ellos acreditados, estructuras estables de investigación que proveen a los investigadores clínicos de una infraestructura (medios materiales y personales) de apoyo a la actividad investigadora. Actualmente, en España existen 32 Institutos de Investigación Sanitaria Acreditados ubicados en los entornos de los Hospitales Universitarios<sup>54</sup> y 18 centros acreditados en Catalunya (CERCA) en el área de la salud (2019)<sup>55</sup>.

Estos institutos de investigación buscan organizar la actividad investigadora de los Centros adscritos de una forma lógica y eficiente. Entre otras medidas, la actividad de



los distintos investigadores que investigan en una misma área y con una trayectoria común se agrupa en grupos de investigación, con el fin de compartir de forma más eficiente los recursos disponibles y facilitar la obtención de recursos adicionales (humanos y materiales) además de ganar en visibilidad y proyección externa, lo que a su vez facilitará la captación de recursos. Por otro lado, su calidad investigadora se determina en función de su capacidad de financiación y en los productos generados como resultado de su investigación (publicaciones científicas de calidad contrastada, transferencia tecnológica, aplicación al Sistema Nacional de Salud, etc.).

Uno de estos institutos acreditados es el Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau) de Barcelona, constituido en el año 2009. Este instituto, formado por un consorcio de centros de investigación reconocidos de la ciudad de Barcelona, está participado y gestionado por el Institut de Recerca del HSCSP, creado en el año 1992 como una fundación de carácter científico que tiene por misión promover la investigación básica, clínica, epidemiológica y de servicios sanitarios en el campo de las ciencias de la salud y la biomedicina, con el objetivo último de contribuir a la mejora de la salud de la población. El Institut de Recerca del HSCSP está reconocido como instituto universitario de investigación de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Uno de los grupos de investigación reconocidos de este instituto es el Grupo de Investigación en el Aparato Locomotor coparticipado por los servicios de Cirugía Ortopédica y Traumatología y de Rehabilitación y Medicina Física. Entre sus principales líneas de investigación se halla la de "Control del sangrado en la cirugía protésica de cadera y rodilla" con una dilatada trayectoria científica, en el marco de la cual se han realizado los estudios que conforman este trabajo de tesis.

El IIB Sant Pau ofrece estructuras de apoyo a los investigadores adscritos a los grupos de investigación como, por ejemplo, plataformas tecnológicas o la plataforma de in-



vestigación clínica (UICEC), parte de la Red Española de Investigación Clínica, organización que da apoyo al desarrollo de ensayos clínicos multicéntricos, muchos de ellos de carácter no comercial.

Además, los grupos de investigación integrados en servicios clínicos del HSCSP cuentan también con el apoyo técnico y metodológico del Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública que, al estar constituido también como Grupo de investigación, potencia las oportunidades de colaboración entre grupos y de obtención de becas en convocatorias competitivas. Los trabajos presentados en esta tesis, así como otros dentro de la línea de investigación, han contado con la colaboración de este grupo.



## **5.- Hipótesis**





## 5.- Hipótesis

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

**HIPÓTESIS 1:** La nueva molécula hemostática: **TT-173** administrado **por vía tópica** reduce el sangrado total y el porcentaje de pacientes que requieren de transfusión de sangre alogénica comparado con placebo en el postoperatorio en la cirugía de la **artroplastia total de rodilla primaria** sin que se asocie a complicaciones.

**HIPÓTESIS 2:** La administración del ácido tranexámico administrado **por vía tópica** (directamente sobre el campo quirúrgico) se absorbe al torrente circulatorio, consiguiéndose concentraciones plasmáticas terapéuticas en el postoperatorio en la cirugía de la **artroplastia total de rodilla primaria** sin que se asocie a acontecimientos adversos.





## **6.- Objetivos**



## 6.- Objetivos

Los objetivos planteados en esta tesis doctoral son los siguientes:

**6.1 OBJETIVO 1:** Evaluar la eficacia y la seguridad del **TT-173** administrado **por vía tópica** en la **cirugía de la artroplastia total de rodilla primaria**.

### Publicación 1: Protocolo HESTAT

<b>Autores</b> (por orden de firma)	<b>Gonzalez-Osuna A</b> , Videla S, Cánovas E, Urrútia G, Rojas S, López R, Murat J, Aguilera X.
<b>Título</b>	<b>HESTAT: Study protocol for a phase II/III, randomized, placebo-controlled, single blind study to evaluate the new hemostatic agent TT-173 in total knee arthroplasty.</b>
<b>Año</b>	2017
<b>Clave</b>	artículo
<b>Revista</b> (título, volumen, página inicial-final)	Contemp Clin Trials. 2017; 61:16-22
<b>DOI</b>	10.1016/j.cct.2017.07.004.

<b>Indexat a WoS Core Collection (SCIE, SSCI, AHCI o ESCI) (SI/NO): SI</b>	<b>Indexat a Scopus (SI/NO): SI</b>
<b>Nombre de citacions de l'article (WoS Core Collection): 0</b>	<b>Nombre de citacions de l'article: 0</b>
<b>JIF del JCR SCIE/SSCI: 2.658</b>	<b>Índex SJR: 1.536</b>
<b>Quartil i categoria JCR SCIE/SSCI: Q2- Pharmacology &amp; Pharmacy</b>	<b>Quartil i categoria SJR: Q1- Pharmacology</b>

Publicación 2: Resultados estudio HESTAT: No publicado



**6.2 OBJETIVO 2:** Aportar pruebas del perfil farmacocinético del ácido tranexámico administrado **por vía tópica** en el postoperatorio en la **cirugía de la artroplastia total de rodilla primaria.**

Publicación 3:

<b>Autores</b> (por orden de firma)	<b>Gonzalez-Osuna A</b> , Fernanda-Rojas L, Lamas C, Aguilera X, Pla-Junca F, Videla S, Martínez-Zapata MJ, Valle M, FARMATX study group.
<b>Título</b>	<b>Population Pharmacokinetics of Intra-articular and Intravenous Administration of Tranexamic Acid in Patients Undergoing Total Knee Replacement.</b>
<b>Año</b>	2021
<b>Clave</b>	artículo
<b>Revista</b> (título, volumen, página inicial-final)	Clin Pharmacokinet. 2022; 61(1):83-95.
<b>DOI</b>	10.1007/s40262-021-01043-9
<b>Indexat a WoS Core Collection (SCIE, SSCI, AHCI o ESCI)</b> <b>(SI/NO): SI</b> <b>Número de citaciones del artículo (WoS Core Collection): 0</b> <b>JIF del JCR SCIE/SSCI: 6.447</b> <b>Quartil y categoría JCR SCIE/SSCI: Q1</b>	<b>Indexat a Scopus (SI/NO): SI</b> <b>Número de citaciones del artículo: 173</b> <b>Índex SJR: h-index of 164</b> <b>Quartil i categoría SJR: Q1</b>





## **7.- Métodos.**

# **Publicaciones base de la tesis doctoral**



## 7.- Métodos. Publicaciones base de la tesis doctoral

**ESTUDIO 1:** Study protocol for a phase II/III, randomized, placebo-controlled, single blind study to evaluate the new hemostatic agent TT-173 in total knee arthroplasty. *Contemp Clin Trials.* 2017; 61:16-22.

**Protocolo del ensayo clínico de fase II / III, aleatorizado, controlado con placebo, simple ciego para evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo fármaco hemostático TT-173 en artroplastia total de rodilla.**

**Gonzalez-Osuna A, Videla S, Cánovas E, Urrútia G, Rojas S, López R, Murat J, Aguilera X.** HESTAT study group.

### Resumen:

**Antecedentes.** Varios tratamientos hemostáticos, destinados a reducir el sangrado asociado a la artroplastia total de rodilla, están siendo investigados con diversos grados de éxito. El TT-173 es un nuevo fármaco antifibrinolítico tópico basado en el factor tisular recombinante que activa la vía extrínseca de la coagulación. El objetivo de este ensayo es evaluar la eficacia y seguridad de TT-173 en la artroplastia total de rodilla.

**Métodos / diseño.** Se trata de un ensayo clínico en fase II / III, secuencial, simple ciego, aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo y en paralelo que reclutará a 189 pacientes evaluables. Los pacientes incluidos en el estudio serán asignados aleatoriamente a recibir: i) 2mg de TT-173 sobre el campo quirúrgico de la rodilla; o ii) solución salina fisiológica (grupo control). El seguimiento consistirá en 6 visitas du-



rante un período de 35 ( $\pm 7$ ) días. La variable principal será la pérdida total de sangre y la incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos. Los criterios de eficacia secundarios y exploratorios incluirán la pérdida sanguínea recogida en el drenaje, la disminución de la concentración plasmática de hemoglobina, los requerimientos transfusionales, las alteraciones analíticas, la intensidad del dolor, el rango de movimiento, la inmunogenicidad de TT-173 y la aparición de absorción sistémica (concentración plasmática del TT-173). Al final de la fase II, los resultados serán evaluados por un comité independiente que recomendará continuar o la interrumpir el ensayo clínico.

**Discusión.** El diseño propuesto maximiza la seguridad de los participantes, evita el riesgo de sesgo derivado de las limitaciones del enmascaramiento y permite la eventual interrupción del ensayo si así lo recomienda el Comité Interino de Análisis. Si TT-173 demuestra su eficacia y seguridad en esta indicación, se convertiría en una herramienta útil para mejorar el control del sangrado en la artroplastia total de rodilla.



Contemporary Clinical Trials 61 (2017) 16–22



Contents lists available at ScienceDirect

## Contemporary Clinical Trials

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/conclintrial](http://www.elsevier.com/locate/conclintrial)



# HESTAT: Study protocol for a phase II/III, randomized, placebo-controlled, single blind study to evaluate the new hemostatic agent TT-173 in total knee arthroplasty



Aránzazu Gonzalez-Osuna<sup>a</sup>, Sebastián Videla<sup>b</sup>, Esther Cánovas<sup>c</sup>, Gerard Urrútia<sup>c,d</sup>, Santiago Rojas<sup>e,f</sup>, Ramón López<sup>e</sup>, Jesús Murat<sup>e</sup>, Xavier Aguilera<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Orthopaedic Surgery and Traumatology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Department of Experimental and Health Sciences, Faculty of Health and Life Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Sant Pau Biomedical Research Institut (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain

<sup>d</sup> CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain

<sup>e</sup> Thrombotargets Europe, S.L. Parque Mediterráneo de la Tecnología, Castelldefels, Spain

<sup>f</sup> Unit of Human Anatomy and Embryology, Department of Morphological Sciences, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Spain

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Randomized controlled trial

TT-173

Hemostatic agent

Topical

Total knee arthroplasty

### ABSTRACT

**Background:** Several hemostatic treatments intended to reduce the bleeding associated to total knee arthroplasty have been investigated with varying degrees of success. TT-173 is a new topical agent based on recombinant tissue factor that activates the extrinsic pathway of coagulation. This trial aim is to evaluate the efficacy and safety of TT-173 in total knee arthroplasty.

**Methods/design:** This is a phase II/III, sequential, simple blind, randomized, multicenter, placebo controlled and parallel clinical trial that will recruit 189 evaluable patients. Those randomized to treatment group will receive 2 mg of TT-173 over the surgical surfaces of the knee. Control patients will receive physiologic saline. The follow up will consist in 6 visits during a period of 35 ( $\pm$  7) days. Primary endpoints will be the total blood loss and the incidence and severity of adverse events. Secondary and exploratory endpoints will include drainage production, decrease in hemoglobin level, transfusion ratio, analytical alterations, pain intensity, motion range, immunogenicity of TT-173 and the occurrence of systemic absorption. At the end of phase II, results will be evaluated by an independent committee that will recommend the continuation or the discontinuation of the trial.

**Discussion:** The design proposed maximizes the safety of the participants, avoids the risk of bias derived from the limitations of masking and enable the eventual discontinuation of the trial if this is recommended by the Interim Analysis Committee. If TT-173 proves its efficacy and safety in this indication, it would become a useful tool to improve the bleeding control in total knee arthroplasty.

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov identifier: NCT02687399. Registered the 9th of February 2016.

### 1. Background

Total knee arthroplasty (TKA) is the elective treatment for patients affected of degenerative knee osteoarthritis with severe pain and/or functional limitation of the joint. TKA is one of the most frequently performed surgeries and satisfactory outcomes are generally achieved [1]. However, substantial postsurgical bleeding can occur and often allogenic blood transfusion (ABT) is required [2,3]. Blood transfusions increase the cost of the procedure and are not completely risk free.

Albeit small, there is still a chance of blood group incompatibility, viral transmission, lung damage and other complications [4,5]. Moreover, acute anemia causes fatigue, hypotension and weakness that could jeopardize the clinical outcome, especially in those patients affected of pulmonary and/or heart disease [6].

There is an increasing interest in minimizing the blood loss associated with TKA in order to reduce the incidence of symptomatic post-surgical anemia and the need for ABT. In this way, several treatments have been evaluated with different degree of success [7–22].

**Abbreviations:** AE, adverse event; AEMPS, Spanish Agency for Medicines and Sanitary Products; ABT, allogenic blood transfusion; CRO, Contract Research Organization; Hb, hemoglobin; rhTF, human recombinant tissue factor; SAE, Serious Adverse Event; TBL, total blood loss; TKA, total knee arthroplasty; TXA, tranexamic acid; VAS, Visual Analogic Scale

\* Corresponding author at: Orthopaedic Surgery and Traumatology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, C/ Sant Antoni M. Claret 167, 08025 Barcelona, Spain.

E-mail address: [xaguilera@santpau.cat](mailto:xaguilera@santpau.cat) (X. Aguilera).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2017.07.004>

Received 13 January 2017; Received in revised form 26 June 2017; Accepted 3 July 2017

Available online 04 July 2017

1551-7144/ © 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

Tranexamic acid (TXA) and fibrin sealants are the two that have demonstrated its efficacy more consistently in several clinical trials and TXA has been adopted as standard treatment by many surgeons [23]. However, fibrin sealants are expensive and some patients have contraindications for TXA and even with this treatments, the total blood loss is still relevant. In this way, the development of new hemostatic treatments for TKA is highly desirable.

TT-173 is a new hemostatic agent consisting in yeast membrane derived vesicles containing recombinant tissue factor (rhFT) [24]. In contact with blood, TT-173 activates the extrinsic pathway of coagulation cascade accelerating the clot formation. Up to now, TT-173 has been evaluated in two clinical trials. The first was a single center, open label, randomized, placebo controlled study that recruited 24 patients undergoing dental extraction [25]. Results of this trial shown that treatment with TT-173 significantly reduced the bleeding with an excellent safety profile. Moreover, immune reaction against the product and systemic absorption were not detected.

The second trial (NCT02012569) was a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study that recruited 78 adult patients subjected to skin grafting procedures. TT-173 or placebo were sprayed over the donor site after graft harvest. Results showed that the administration of TT-173 significantly reduced the bleeding without safety concerns and neither immunogenicity nor systemic absorption was detected.

The good efficacy and safety results obtained in the previous trials conducted with TT-173 suggested that it could be useful to reduce the bleeding in other surgical scenarios. Since it can be applied as a liquid suspension sprayed over severed surfaces, it could be adequate to reduce the bleeding associated with TKA and other orthopedic surgical procedures. For this reason the HESTAT phase II/III clinical trial was designed to evaluate the efficacy, safety, systemic absorption and immunogenicity of TT-173 in patients subjected to primary total knee arthroplasty.

## 2. Methods/design

### 2.1. Study design

This study is a phase II/III, sequential, single blind, randomized, multicenter, placebo controlled and parallel clinical trial. Patients will be randomized to treatment or placebo groups in a 2:1 fashion. In total, it is planned to recruit 189 evaluable patients, 60 of them during the

phase II (Fig. 1).

At the end of phase II results will be evaluated by an independent committee composed by an orthopedic surgeon, a hematologist and a statistician. The committee can recommend the discontinuation of the trial due to futility, safety concerns or if the efficacy is clearly demonstrated at this point.

### 2.2. Ethical and legal considerations

This study will be performed in accordance with the standards of Good Clinical Practice as described in the following documents:

- Standards Harmonized Tripartite International Conference of Harmonization for Good Clinical Practice E6 1996.
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States on the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
- Declaration of Helsinki concerning medical research in humans and the respective amendments.

The realization of the study has been approved by Ethics Committees of the eight participating centers: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona), Hospital de l'Esperança i Mar (Barcelona), Hospital Universitari Parc Taulí (Sabadell), Hospital d'Igualada (Igualada), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y Hospital Privado Sant Rafael (A Coruña), Hospital Universitario La Paz (Madrid), Hospital Universitario Politécnico La Fe (Valencia). The Ethics Review Board of Hospital de Sant Pau acts as the reference committee.

Spanish Agency for Medicines and Sanitary Products (AEMPS) has also approved the study with the register number EudraCT: 2015-003408-21. The trial has been also registered in [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) database with the number NCT02687399.

According with the law (RD 223/2004), an insurance to cover damages resulting from the trial participation has been contracted by the sponsor.

### 2.3. Study population

The population of study will be formed by subjects older than

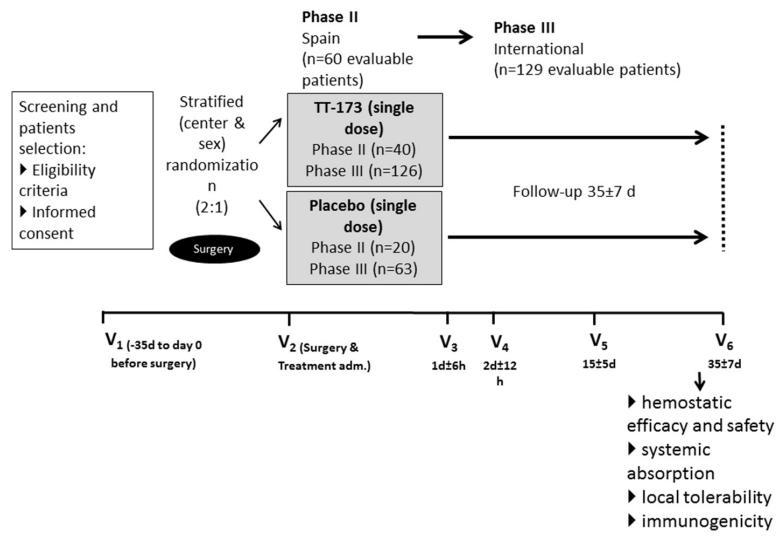


Fig. 1. Study diagram.

**Table 1**  
Selection criteria to participate in the study.

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patients who signed the informed consent.</li> <li>2. Patients affected of degenerative osteoarthritis of the knee that have to undergo a primary total knee replacement.</li> <li>3. Patients of both sexes older than 18 years.</li> <li>4. Female patients in childbearing age* that are not permanently sterile, should present a negative pregnancy test and should agree to use a medically accepted anti contraceptive method during its participation in the study.</li> <li>5. Patients must have a hemoglobin concentration <math>\geq</math> to 12.5 g/dL at the selection visit.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patients affected of any kind of congenital or acquired coagulopathies or with personal history of abnormal hemorrhagic episodes.</li> <li>2. Patients subjected to knee replacement due to rheumatoid or seronegative arthritis, infection or other autoimmune inflammatory causes of joint degeneration.</li> <li>3. Patients subjected to revision procedures of the knee, hemiarthroplasty or that will receive non-cemented knee prosthesis.</li> <li>4. Subjects affected of a serious medical condition that would compromise their clinical outcome such as hepatic, respiratory, cardiac or renal insufficiency, acute infectious disease and active cancer.</li> <li>5. Subjects with known history of hematological alterations which are causative of thrombophilia.</li> <li>6. Subjects with personal history of deep vein thrombosis, pulmonary thromboembolism, retinal vascular occlusion or multiple abortions.</li> <li>7. Subjects with known hypersensitivity or allergy to any component of the drug.</li> <li>8. Subjects that are currently under treatment with anticoagulant, antiplatelet or antifibrinolytic drugs.</li> <li>9. Subjects who have received treatment (erythropoietin, iron, folate) to improve preoperative anemia.</li> <li>10. Subjects who are not free to give informed consent or who are mentally incapacitated to the discretion of investigators.</li> <li>11. Subjects who participate or have participated in the past three months in another clinical trial with drug treatment.</li> <li>12. Subjects that are the investigators, collaborators, nurses, center employees or any other person directly related to the development of the protocol.</li> <li>13. Subjects who are pregnant or lactating.</li> </ol>

18 years, presenting degenerative osteoarthritis of the knee that will be treated with unilateral primary TKA. Patients that require TKA as a consequence of other pathologies such as rheumatoid, infectious, or seronegative arthritis will be excluded from the study. Patients subjected to revision procedures or undergoing to bilateral TKA will be excluded from the study for their increased risk of blood loss, major differences in the surgical procedure and prosthesis characteristics. Inclusion and exclusion criteria are detailed in [Table 1](#).

#### 2.4. Anesthesia, surgery and rehabilitation procedures

There will not be limitations in the type of anesthesia used for TKA. General or intradural procedures will be permitted without any limitation in the anesthetic agent employed. Regional nerve blockings will be permitted but not periarticular infiltrations that could interfere with the evaluation of drain output.

TKA will be performed according the standard surgical procedures routinely applied by the surgeons participating in the study. During the anesthesia induction and for the next 24 h, intravenous prophylactic antibiotic will be administered. All the surgeries will be conducted with the application of a pneumatic tourniquet around the upper thigh inflated at 300–350 mmHg of pressure. Medial approach will be used in all the cases and electro-coagulation (routine hemostasis) will be permitted during surgery. Cemented prosthesis with or without stem will be implanted in all the patients. Patellar resurfacing will be optional according with surgeons preferences. Before suturing the joint, TT-173 or placebo will be sprayed over the surgical surfaces: posterior capsule, synovial, tissue around the prosthesis and subcutaneous tissues.

A vacuum drain will be inserted into the joint space. After application of the bandage, the tourniquet will be deflated. The drain will be kept closed during the first hour after TT-173 application to enable the contact between the product and blood, and to prevent the premature extraction of the product and activated clotting. The drain will be removed 24 h after surgery. All patients will receive low molecular weight heparin or oral anticoagulants to prevent thromboembolic complications. This treatment will start the first day after surgery and will last for the next 15–30 days.

Post-operative rehabilitation will consist in active and passive movements of the knee starting the day after surgery in accordance

with the institutional protocols of each center. Weight bearing will be allowed after evaluation of post-operative X-ray.

#### 2.5. Randomization and blinding

Subjects will be randomized by the Contract Research Organization (CRO) participating in the study. The randomization will be stratified by center and sex. Investigators will request the randomization code to the CRO before surgery. Closed envelopes will be used for group assignation. Just before treatment application the envelope with the randomization number of the patient will be opened and the corresponding treatment will be applied.

#### 2.6. Study treatments

Patients randomized to treatment group will receive 2 mg of TT-173 dissolved in 7.5 mL of water for injection. Those randomized to control group will receive the same volume of physiologic saline. Treatments will be applied as a single dose sprayed over the surgical lesion surfaces using a 10 mL Luer lock syringe couplet to nozzle cap diffuser. Both treatments will be applied just before the joint suture and tourniquet release.

TT-173 is presented as vials of lyophilized powder containing 0.38 mg of product. To prepare the dose for one patient 6 vials will be used. Each vial will be reconstituted with 1.4 mL of water for injection to obtain an opalescent suspension. Finally a 10 mL luer lock syringe will be charged with 7.5 mL of this suspension. The dose of placebo will be prepared by charging a luer lock syringe with 7.5 mL of physiologic saline.

TT-173 and placebo will be stored and reconstituted at the pharmacy service of participating centers. For each patient two doses, one of TT-173 and one of placebo, will be prepared and transported to surgery room with a portable cooler bag. Doses will be maintained in this container until the aperture of randomization envelope and their immediate application.

#### 2.7. Medications and treatments permitted and not permitted

Antiplatelet drugs (acetylsalicylic acid, triflusil, clopidogrel,



dipyridamole and abciximab) will not be permitted from one week before the surgery until 24 h after the intervention. Oral anticoagulants and unfractionated heparin will not be permitted from five days before the surgery until 24 h after the intervention. Low molecular weight heparins at prophylactic doses indicated to prevent postsurgical pulmonary thromboembolism will be permitted during all the study according with the standard procedures of participating centers. Low molecular weight heparins when used at anticoagulant doses will be considered like oral anticoagulants or unfractionated heparin. Antifibrinolytic agents (tranexamic and aminocaproic acid) will not be permitted from one week before the surgery until the end of the follow up.

Pre-operative treatments with iron, erythropoietin or folate to improve the anemia will not be permitted until the third day after surgery. However, perioperative preventive treatment with iron in non-anemic patients will be permitted.

All other medications will be permitted.

#### 2.8. Study visits

Each patient recruited in the trial will be evaluated in 6 visits and during a follow-up period of 35 ( $\pm 7$ ) days after surgery. The planned visits will be: visit 1 in which the patient will be screened and eventually included in the study (30–0 days before surgery), visit 2 in which the surgery will be conducted and treatment administered (day 0), and follow up visits 3, 4, 5 and 6 that will be conducted at  $24 \pm 6$  h,  $48 \pm 12$  h,  $15 \pm 5$  and  $35 \pm 7$  days after surgery. Specific procedures that will be performed in each visit are detailed in Table 2.

#### 2.9. Evaluation criteria

The primary efficacy and safety endpoints will be respectively the total blood loss and the incidence and severity of adverse events.

Secondary endpoints will be a) the maximum decrease in venous hemoglobin (Hb) concentration as the difference between the baseline concentration and the minimum value obtained during the follow up of the patient; b) blood collected in the drainage during the first 24 h; c) hidden blood loss as the difference between total blood loss and the

drain output; d) transfusion rate defined as the percentage of patients that received blood concentrate units; e) number of blood units transfused; f) range of knee motion; g) severity of postsurgical pain measured with Visual Analogic Scale (VAS); h) systemic absorption of the product defined as a detectable increase of product constituents concentration in blood at any time of the pharmacokinetics sampling compared to baseline level; i) immunogenicity of the product defined as a detectable increase of reactive antibodies against the product at  $35 \pm 7$  days after surgery compared to baseline levels.

#### 2.10. Methods of evaluation

##### 2.10.1. Measurements

In each visit of the study a general clinical evaluation of the patient will be conducted, vital signs (blood pressure, heart rate, body temperature and oxygen saturation) will be recorded and the intensity of pain will be measured with a VAS. Analytical determinations will be also obtained including a complete blood count, coagulation parameters (activated partial thromboplastin time, thrombin time, prothrombin time, fibrinogen and D-dimer) and general biochemistry (urea, creatinine, glucose, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatine kinase, gamma-glutamyl transferase, alkaline phosphatase, sodium, potassium, chloride, calcium, total cholesterol, albumin, total and conjugated bilirubin, lactate dehydrogenase, and C-reactive protein).

##### 2.10.2. Estimation of total blood loss

Total blood loss will be calculated according with Nadler's formula using the pre-operative Hb determination and the lowest Hb measured during the follow up. It is expected that this minimum value will be determined at  $48 \pm 12$  h after surgery.

$$\text{Hbloss} = \text{Predicted blood volume(PBV)} \times (\text{Hb}_i - \text{Hb}_e) \times 0.001 + \text{Hb}_t$$

$$\text{Blood loss} = 1000 \times \text{Hbloss}/\text{Hb}_i$$

where Hb loss is the amount (g) of Hb lost,  $\text{Hb}_i$  is the Hb level (g/L) before surgery,  $\text{Hb}_e$  is either the lowest postoperative recording of the Hb level (g/L) or the Hb level (g/L) recorded right before any transfusion, and  $\text{Hb}_t$  is the total amount (g) of allogeneic or autologous Hb

**Table 2**  
Flow-chart of the study showing the procedures that will be conducted in each visit.

Timepoint**	Study period					
	Recruitment		Allocation		Post-allocation	
	$-t_1$ (- 30 days to day 0)	0	$t_1$ (24 h $\pm$ 6 h)	$t_2$ (48 h $\pm$ 12 h)	$t_3$ (Day 15 $\pm$ 5 d)	$t_4$ (Day 35 $\pm$ 7 d)
Enrolment:						
Eligibility screen	X					
Informed consent	X					
Allocation			X			
Interventions:						
TT-173				X Single dose		
Placebo				X Single dose		
Assessments:						
► Concomitant therapies	X		X	X	X	X
► Clinical signs and symptoms						
► Vital signs						
► Physical examination						
► Hematology <sup>a</sup>						
► Chemistry <sup>a</sup>						
► Coagulation <sup>a</sup>						
Number of units of blood concentrates transfused				X	X	X
► Systemic absorption of TT-173 <sup>a,b</sup>	X		X	X	X	X
► Antibodies against TT-173 <sup>a</sup>	X					X
► Blood loss assessment by a drainage container					X	
► Knee range of motion	X					X
► Pain assessment by 0–10 cm VAS	X		X	X	X	X
► Adverse events <sup>c</sup>		X	X	X	X	X

transfused. A unit of allogeneic blood is considered to contain 52 g of Hb.

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

$$\text{PBV female} = (0.3561 \times \text{Ht}^3(\text{M})) + (0.03308 \times \text{Wt}(\text{Kg})) + 0.1833$$

where PBV is the predicted blood volume (mL), Ht = height (m), and Wt = weight (kg).

#### 2.10.3. Safety evaluation

All adverse events (AEs) occurring after treatment dose administration, including observed or volunteered problems, complaints and symptoms will be recorded. Each AE will be evaluated for duration, intensity and causal relationship with the study medication and will be followed until resolution or the end of patient's follow up. Participants will be instructed to report AEs and investigators will assess their occurrence at each visit.

AEs will be classified according with their clinical relevance in Grade 1 (asymptomatic or mild symptoms, clinical or diagnostic observations only, intervention not indicated); Grade 2 (minimal, local or non-invasive intervention indicated, limiting age-appropriate activities of daily living); Grade 3 (medically significant but not immediately life-threatening, hospitalization or prolongation of hospitalization indicated, disabling or limiting self-care daily living); Grade 4 (life-threatening consequences, urgent intervention indicated); Grade 5 (death related with AEs).

The relationship of the AE with treatment will also be categorized as Unrelated (if AE is clearly not related to the study medication); possibly related (if there is a reasonable time sequence with product administration but can also be explained by other concurrent causes); probably related (if there is a reasonable time sequence with product administration and it is unlikely attributable to other causes).

An adverse event will be considered a Serious Adverse Event (SAEs) and reported to National Medicine Agency and Ethic Comities of participating centers if resulted in death, permanent disability, life threatening situations or increases the hospitalization of the patient. SAEs will be followed until its resolution or until the permanent stabilization of the condition.

In addition with adverse event recording, additional safety data will be obtained by comparing the values recorded for vital signs, VAS score, range of motion of the knee, serum biochemistry, total blood count and coagulation parameters between both groups of treatment.

#### 2.10.4. Evaluation of systemic absorption

The systemic absorption and pharmacokinetics of TT-173 will be evaluated by measuring the concentration of TF and yeast proteins in samples of citrated total blood collected at visits 1, 2, 3, 4 and 5. For this purpose two commercially ELISA test will be used according with manufacture instructions (IMUBIND® Tissue Factor Kit American Diagnostica, Lexington, MA, USA; *Saccharomyces cerevisiae* Host Cell Proteins Assay® Cygnus Technologies, Southport, NC, USA).

#### 2.10.5. Evaluation of TT-173 immunogenicity

The occurrence of immunogenic response against the product will be evaluated in serum samples obtained at screening visit and at the end of follow up. For this purpose two competitive ELISAs tests designed and validated to detect antibodies against TF and TT-173 microvesicles will be used [25]. An increment in serum immunoreactivity higher than 20% (coefficient of variation of the method) compared with its respective basal value or with naive serum control will be considered as indicative of positive immune response.

### 2.11. Statistical methods

#### 2.11.1. Sample size calculation

Sample size has been estimated to have an 80% of power to detect

as statistically significant ( $\alpha = 0.05$ ) a 20% of reduction in total blood loss that is the primary efficacy end point. The statistical test planned for this analysis is a One Tailed Student's *t*-test. Values of the mean in control group and the expected standard deviation have been obtained from previously published studies that evaluated the hemostatic efficacy of topically applied tranexamic acid in this surgical indication [7].

The following assumptions were used for samples size estimation:

- Total blood loss (TBL) in control group 1415 mL
- A 20% relative reduction in TBL in the experimental arm: 1132 mL
- Standard deviation for both arms: 650 mL
- 80% power ( $\beta$  error = 0.2)
- $\alpha$  error = 0.025 unilateral (equivalent to 0.05 bilateral)
- Allocation rate 2 (experimental): 1 (control)
- Dropouts: 10%
- Two analyses, according to the Lan de Mets approximation for  $\alpha$  error distribution and the O'Brien-Fleming method for efficacy and futility.
- 1st Stage (Phase II): at 30% of the sample size: 69 patients randomized, 60 evaluable patients (40 experimental: 20 control)
- 2nd stage (Phase III): at 100% of the sample size: 210 patients randomized, 189 evaluable patients (126 experimental: 63 control).

The resulting sample size necessary will be 210 randomized patients. It is expected that at least 189 of them will be evaluable (126 in TT-173 group and 63 controls).

Sample size calculations have been conducted with nTerim 3.0 software.

#### 2.11.2. Interim analysis

A Data Monitoring Committee composed by one orthopedic surgeon, one hematologist and one statistician will evaluate the safety and efficacy results in an interim analysis to be conducted at the end of Phase II stage (60 evaluable patients). Total blood loss will be the only variable of efficacy analyzed at interim analysis. It will be evaluated using the O'Brien-Fleming method and Lan de Mets approximation for  $\alpha$  error distribution. Fig. 2 shows the futility and efficacy boundaries, which will be taken into account for the decision. In brief Z values for  $\alpha$  and  $\beta$  will be calculated at the end of phase II (look 1). If the obtained values are compressed between the efficacy boundary (blue line) and the futility boundary (red line) the study will progress. Otherwise it may be stopped. The study may be also discontinued for safety reasons if the Data Monitoring Committee appreciates any relevant safety concern related with TT-173. Examples of these are relevant events probably related with the treatment, the occurrence of clear systemic absorption of the product or the rise of immunogenic reaction against TF or yeast proteins.

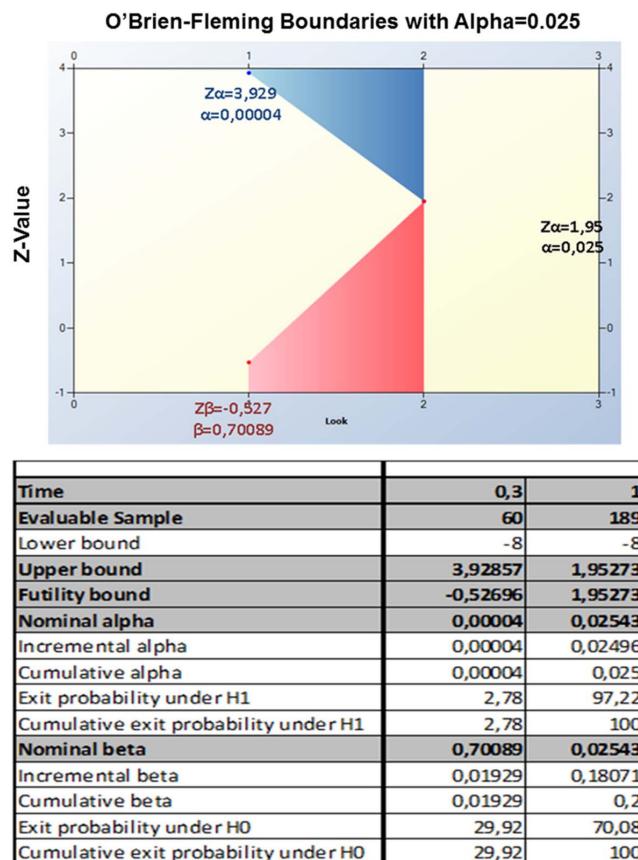
#### 2.11.3. Statistical analysis

The primary end point, total blood loss, will be compared between treatment arms by using the parametric Student's *t*-test if the variable follows a normal distribution or the non-parametric Mann-Whitney test if otherwise. Shapiro-Wilk test will be used to contrast if the continuous variables follow a Normal distribution or not.

Variables that will be repeatedly measured during the trial such as analytical determinations or vital signs will be analyzed by ANOVA tests. These values will be entered as dependent variables, treatment arm as independent variable, the time point after surgery as a covariate and interactions between treatment arm and time post-surgery will be assessed. Additionally, post hoc analysis comparing the variable's value at different time points between groups will be conducted.

In order to explore associations of categorical data, discrete variables will be analyzed using Chi-square test or Fisher's exact test when the expected counts, in > 20% of table cells, are < 5.

The overall level of significance will be set to 0.05 for two-sided



**Fig. 2.** Futility and efficacy boundaries that will be taken into account during interim analysis (Point 1) for variable blood loss. If Z values for  $\alpha$  and  $\beta$  falls in between 3.929 (efficacy boundary) and  $-0.527$  (futility boundary) the study will continue. Otherwise it may be stopped if the efficacy is yet demonstrated ( $Z$  value  $> 3.929$ ) or due to futility ( $Z$  value  $< -0.527$ ). (For interpretation of the references to color in this figure, the reader is referred to the web version of this article.)

tests or 0.025 one-sided ones.

### 3. Discussion

This randomized controlled trial will assess the hemostatic efficacy and safety of a new hemostatic agent in total knee arthroplasty. TT-173 is formulated as a lyophilized powder that must be reconstituted and applied in a very similar way than liquid formulations of recombinant or bovine thrombin. TT-173 contains recombinant tissue factor naturally incorporated in yeast derived membranes. Its mechanism of action consists in the activation of the extrinsic pathway of coagulation [24,26]. This is a relevant novelty since until now, all approved active hemostatic products are based on the action of thrombin.

Compared with other hemostatic agents, TT-173 could present several advantages to be used in TKA. Firstly, it is a liquid suspension that can be easily applied to all severed surfaces of the joint using a conventional Luer lock syringe and a nozzle cap diffuser. Secondly it is a topical agent that is not absorbed into blood stream in its active form [27]. This enables the application of high doses of product without risk of increasing the chance of thromboembolic events that may occur after orthopedic surgery. Finally, it is a recombinant agent that does not contain human blood or animal derived components. This constitutes an important advantage in front of fibrin sealants that have been extensively evaluated in the context of TKA. In fact, blood derived agents are in general expensive and there is a certain risk of pathogen transmission associated with its use [28]. Moreover those sealants that contain bovine thrombin in its composition can activate an

immunogenic response that in last instance can cause an immune mediated coagulopathy [29,30].

The antifibrinolytic drug TXA has demonstrated its efficacy and safety to reduce the blood loss in total knee arthroplasty in several well designed clinical trials and has been adopted as standard treatment by many orthopedic surgeons [7,13,15,19,22]. TXA can be administered intravenously or topically but it is contraindicated in those patients with history of thromboembolism or seizures. Even with this treatment the amount of blood loss is still relevant. TT-173 could be an alternative to TXA when its use is contraindicated. Moreover it can be hypothesized that TT-173 could be used in conjunction with TXA. In fact, in absence of safety concerns, the administration of intravenous TXA in combination with topical TT-173 could be synergic in reducing the blood loss. In this context the comparison between TXA and TT-173 in TKA or the combination between TXA and TT-173 in front of TXA alone is of great interest. However in the present study the evaluation of hemostatic efficacy of TT-173 will be determined in front of placebo. It is necessary to take into consideration that to be approved by regulatory agencies, the product must demonstrate its efficacy and safety. The comparison between TXA acid and TT-173 could show no differences between treatment groups if TT-173 is moderately efficacious. However this non inferiority in front of TXA not necessarily demonstrates the efficacy of the product. For this reason in the present trial the comparison will be conducted against placebo in order to establish without doubt if TT-173 effectively reduces the blood loss in TKA. Further studies would be necessary to compare its efficacy and safety against TXA or in combination with it against TXA alone.

This study presents two methodological limitations that should be mentioned. The first is the strict inclusion and exclusion criteria used to select the participants. In fact, the first stage of the trial is really a phase II study that will evaluate a new drug for the first time in TKA. To ensure the safety of the participants, patients whose pre-operative Hb levels are < 12.5 g/dL will not be included. These patients present a higher risk of developing symptomatic anemia. However their exclusion of the study will result in the underestimation of the transfusion ratio in comparison with other previously published studies. The second limitation to be considered is the single blind design. At the concentration used here, the TT-173 suspension is white and can be easily differentiated from physiologic saline. In consequence, the double blind design was discarded due to the impossibility to mask the placebo. However, the risk of bias has been minimized by two ways. One is the use of total blood loss as primary endpoint. This variable is calculated from Hb concentration that is a completely objective parameter. The other is the fact that the surgeons are blinded during surgery realization. The treatment arm assignation will be known just before treatment when the only pending surgical procedure is the knee suture and tourniquet release.

In conclusion, the present study will evaluate for the first time in total knee arthroplasty a new class of hemostatic agent. The design used maximizes the safety of the participants and avoids the risk of bias derived from the limitations of masking. Moreover the sequential phase II/III design will enable the eventual discontinuation of the trial if this is recommended the Interim Analysis Committee. If TT-173 prove its efficacy and safety in this indication it could become a useful treatment to improve the bleeding control in total knee arthroplasty especially in those patients presenting contraindications for tranexamic acid.

#### Competing interests

Santiago Rojas, Ramón López and Jesús Murat are employed by Thrombotargets Europe, S.L. The rest of authors declare that they have no conflicts of interest.

#### Authors' contributions

SR: conception and design of work, manuscript writing. RL, JM: conception and design of work. AGO, XA, SV, EC, GU: manuscript writing. All authors read and approved the final manuscript.

#### Acknowledgements

Aránzazu González-Osuna is a Ph.D candidate in the Department of Surgery, Universidad Autònoma de Barcelona, Spain. TT-173 is property of the company Thrombotargets Europe, S.L. HESTAT trial is entirely funded by this company that is the sponsor of the study.

#### References

- [1] J.A. Singh, Epidemiology of knee and hip arthroplasty: a systematic review, *Open Orthop. J.* 5 (2011) 80–85.
- [2] A. Hart, J.A. Khalil, A. Carli, O. Huk, D. Zukor, J. Antoniou, Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirty-day complication rates, *J. Bone Joint Surg. Am.* 96 (2014) 1945–1951.
- [3] M.S. Carling, A. Jeppsson, B.I. Eriksson, H. Brisby, Transfusions and blood loss in total hip and knee arthroplasty: a prospective observational study, *J. Orthop. Surg. Res.* 10 (2015) 48.
- [4] H.G. Klein, How safe is blood, really? *Biologicals* 38 (2010) 100–104.
- [5] C. Maskens, H. Downie, A. Wendt, A. Lima, L. Merkley, Y. Lin, et al., Hospital-based transfusion error tracking from 2005 to 2010: identifying the key errors threatening patient transfusion safety, *Transfusion* 54 (2014) 66–73.
- [6] J. Miyagi, N. Funabashi, M. Suzuki, M. Asano, T. Kuriyama, I. Komuro, et al., Predictive indicators of deep venous thrombosis and pulmonary arterial thromboembolism in 54 subjects after total knee arthroplasty using multislice computed tomography in logistic regression models, *Int. J. Cardiol.* 119 (2007) 90–94.
- [7] X. Aguilera, M.J. Martínez-Zapata, P. Hinarejos, M. Jordán, J. Leal, J.C. González, et al., 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.* 135 (2015) 1017–1025.
- [8] S. Alshryda, J. Mason, M. Vaghela, P. Sarda, A. Nargol, S. Maheswaran, et al., Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total knee replacement: a randomized controlled trial (TRANX-K), *J. Bone Joint Surg. Am.* 95 (2013) 1961–1968.
- [9] O. Levy, U. Martinowitz, A. Oran, C. Tauber, H. Horoszowski, 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.* 81 (1999) 1580–1588.
- [10] J. Li, H.B. Li, X.C. Zhai, Qin-Lei, X.Q. Jiang, Z.H. Zhang, 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.* 36 (2016) 127–137.
- [11] J.C. Suarez, E.M. Slotkin, A.M. Alvarez, C.R. Szubski, W.K. Barsoum, P.D. Patel, Prospective, randomized trial to evaluate efficacy of a thrombin-based hemostatic agent in total knee arthroplasty, *J. Arthroplast.* 29 (2014) 1950–1955.
- [12] S.K. Kusuma, K.C. Sheridan, R.C. Wasielewski, Use of bovine thrombin to reduce blood loss in primary total knee arthroplasty: a controlled randomized trial, *J. Arthroplast.* 28 (2013) 1278–1281.
- [13] X. Aguilera, M.J. Martínez-Zapata, A. Bosch, G. Urrutia, J.C. González, M. Jordán, et al., Efficacy and safety of fibrin glue and tranexamic acid to prevent post-operative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized controlled clinical trial, *J. Bone Joint Surg. Am.* 95 (2013) 2001–2007.
- [14] E. Gomez-Barrena, M. Ortega-Andreu, N.G. Padilla-Eguluz, H. Pérez-Chzanowska, R. Figueredo-Zalve, Topical intra-articular compared with intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in primary total knee replacement: a double-blind, randomized, controlled, noninferiority clinical trial, *J. Bone Joint Surg. Am.* 96 (2014) 1937–1944.
- [15] J. Wong, A. Abishammi, H. El Beheiry, N.N. Mahomed, J. Roderick Davey, R. Gandhi, et al., Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial, *J. Bone Joint Surg. Am.* 92 (2010) 2503–2513.
- [16] T.Q. Yang, X.L. Geng, M.C. Ding, M.X. Yang, Q. Zhang, The efficacy of fibrin sealant in knee surgery: a meta-analysis, *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 101 (2015) 331–339.
- [17] A. Notaricola, L. Moretti, A. Martucci, A. Spinarelli, S. Tafuri, V. Pesce, et al., Comparative efficacy of different doses of fibrin sealant to reduce bleeding after total knee arthroplasty, *Blood Coagul. Fibrinolysis* 23 (2012) 278–284.
- [18] J.G. Martin, K.B. Cassatt, K.A. Kincaid-Cinnamon, D.S. Westendorf, A.S. Garton, J.H. Lemke, Topical administration of tranexamic acid in primary total hip and total knee arthroplasty, *J. Arthroplast.* 29 (2014) 889–894.
- [19] A. Dahiya, G. Dahiya, V. Jaswal, K. Sandhu, A prospective study on role of tranexamic acid in reducing postoperative blood loss in total knee arthroplasty and its effect on coagulation profile, *J. Arthroplast.* 29 (2014) 733–735.
- [20] A.G. Georgiadis, S.J. Muir, C.D. Silverton, R.M. Weir, M.W. Laker, A prospective double-blind placebo controlled trial of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty, *J. Arthroplast.* 28 (2013) 78–82.
- [21] G. Benoni, H. Fredin, Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients, *J. Bone Joint Surg. (Br.)* 78 (1996) 434–440.
- [22] M.A. Camarasa, G. Ollé, M. Serra-Prat, A. Martín, M. Sánchez, P. Ricós, et al., Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial, *Br. J. Anaesth.* 96 (2006) 576–582.
- [23] W.A. Curtin, G.J. Wang, N.C. Goodman, R.D. Abbott, W.D. Spotnitz, Reduction of hemorrhage after knee arthroplasty using cryo-based fibrin sealant, *J. Arthroplast.* 14 (1999) 481–487.
- [24] J. Murat, J.R. Rodríguez, Phospholipid-enriched vesicles bearing tissue factor having haemostatic activities and uses thereof, World intellectual property organization (WIPO), WO2011131658 (A1) –2011-10-27 <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2011131658&recNum=123&maxRec=&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=%28%28num&tab=PCT+Biblio> (Accessed 21 Des 2016).
- [25] J. López-López, E. Jane-Salas, A. Santamaría, B. González-Navarro, C. Arranz-Obispo, R. López, et al., TETIS study: evaluation of new topical hemostatic agent TT-173 in tooth extraction, *Clin Oral Investig.* 20 (2016) 1055–1063.
- [26] P. Carmeliet, D. Collen, Tissue factor, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 30 (1998) 661–667.
- [27] S. Rojas, J.R. Herance, J.D. Gispert, B. Arias, I. Miquel, R. López, et al., Characterization of the biodistribution and systemic absorption of TT-173, a new hemostatic agent of recombinant human tissue factor, using radiolabeling with 18F, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* (2016) (Epub ahead of print).
- [28] B. Horowitz, M. Busch, Estimating the pathogen safety of manufactured human plasma products: application to fibrin sealants and to thrombin, *Transfusion* 48 (2008) 1739–1753.
- [29] M. Berryer, J. Amiral, P. Ffrench, J. Belleville, O. Bastien, J. Clerc, et al., Immunization by bovine thrombin used with fibrin glue during cardiovascular operations. Development of thrombin and factor V inhibitors, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 105 (1993) 892–897.
- [30] H. Bänninger, T. Hardegger, A. Tobler, A. Barth, P. Schüpbach, W. Reinhart, et al., Fibrin glue in surgery: frequent development of inhibitors of bovine thrombin and human factor V, *Br. J. Haematol.* 85 (1993) 528–532.



**ESTUDIO 2:** Population Pharmacokinetics of Intra-articular and Intravenous Administration of Tranexamic Acid in Patients Undergoing Total Knee Replacement. Clin Pharmacokinet. 2021 Jul 13.

**Farmacocinética poblacional de la administración intraarticular e intravenosa de ácido tranexámico en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla.**

**Gonzalez-Osuna A,** Fernanda-Rojas L, Lamas C, Aguilera X, Pla-Junca F, Videla S, Martínez-Zapata MJ, Valle M, FARMATX study group.

**Resumen:**

**Antecedentes.** El ácido tranexámico es un fármaco antifibrinolítico que generalmente se administra por vía intravenosa. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la administración intrarticular, directamente sobre el campo quirúrgico, es tan eficaz como la administración intravenosa. No se dispone de información científica sobre la farmacocinética del ácido tranexámico después de su administración intraarticular.

**Objetivos.** El objetivo de este estudio fue desarrollar un modelo farmacocinética poblacional de ácido tranexámico tras la administración de una dosis intraarticular, directamente sobre el campo quirúrgico, y dos dosis intravenosas; y estudiar las fuentes de variabilidad interindividual en los procesos de farmacocinética de ácido tranexámico. El modelo desarrollado se utilizó para simular perfiles farmacocinética de ácido tranexámico en diferentes regímenes de dosificación y en pacientes con insuficiencia renal.



**Métodos.** Los pacientes intervenidos de una artroplastia total de rodilla unilateral y primaria se asignaron aleatoriamente a recibir ó 1 g/10 mL (concentración de 100 mg/mL) de ácido tranexámico aplicado directamente en el campo quirúrgico antes del cierre de la herida, ó 2 g (dos dosis de 1 g) de ácido tranexámico por vía intravenosa. Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional utilizando un enfoque de efectos mixtos no lineales y fuentes de variabilidad interindividual, como sexo, edad, peso corporal, altura, índice de masa corporal, hemoglobina preoperatoria, hematocrito preoperatorio y aclaramiento de creatinina.

**Resultados.** Se incluyeron 24 pacientes, 12 en cada grupo. Veinte pacientes eran mujeres, la edad media (desviación estándar) fue de 73,7 años (5,6). La disposición de ácido tranexámico se describió mejor como un modelo de dos compartimentos con depuración dependiente de la depuración de creatinina. Los resultados de Bootstrap indicaron que el modelo era estable y robusto. La biodisponibilidad estimada para la administración intraarticular fue del 81%. Las simulaciones indicaron que el 100% de los pacientes tenían concentraciones plasmáticas asociadas a un efecto antifibrinolítico parcial a las 8 h posteriores a la administración de las dosis y a las vías de administración utilizadas en el presente estudio.

La administración intraarticular, directamente en el campo quirúrgico, produciría una inhibición completa de la fibrinólisis en solo el 12% de los pacientes en comparación con el 72,5% con la administración intravenosa. No se reportó ningún acontecimiento adverso.

**Conclusiones.** Este modelo de farmacocinética poblacional demostró que una dosis única de ácido tranexámico intraarticular a una alta concentración y con un bajo volumen de administración puede lograr concentraciones plasmáticas antifibrinolíticas del fármaco durante 8 h, proporcionando efectos tanto locales como sistémicos en



pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla. La administración de ácido tranexámico directamente sobre el campo quirúrgico podría ser una alternativa a la vía intravenosa. Sin embargo, se necesitan más estudios clínicos para evaluar los efectos tóxicos locales del ácido tranexámico.



Clinical Pharmacokinetics  
<https://doi.org/10.1007/s40262-021-01043-9>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



## Population Pharmacokinetics of Intra-articular and Intravenous Administration of Tranexamic Acid in Patients Undergoing Total Knee Replacement

Aránzazu González Osuna<sup>1</sup> · Luisa Fernanda Rojas<sup>2</sup> · Claudia Lamas<sup>1,6</sup> · Xavier Aguilera Roig<sup>1,6</sup> · Francesc Pla-Junca<sup>2</sup> · Sebastián Videla<sup>3,4</sup> · M<sup>a</sup> José Martínez-Zapata<sup>5</sup> · Marta Valle<sup>2</sup> · FARMATX study group

Accepted: 28 May 2021  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2021

### Abstract

**Background** Tranexamic acid (TXA), an antifibrinolytic drug, is usually administered intravenously; however, intra-articular administration has recently been proven to be as effective as intravenous administration. Limited information regarding the pharmacokinetics (PK) of TXA after intra-articular administration has been reported.

**Aims** The aim of this study was to develop a population PK model of TXA administered as a single intra-articular dose and as two intravenous doses, and to study the sources of interindividual variability (IIV) in the PK processes of TXA. The developed model was used to simulate PK profiles of TXA at different dosage regimens and in patients with renal impairment.

**Methods** Patients who underwent primary unilateral total knee replacement (TKR) received 1 g/10 mL (concentration of 100 mg/mL) of TXA applied directly to the surgical field before wound closure, or 2 g (two doses of 1 g) of intravenous TXA. A population PK model was developed using a nonlinear mixed-effects approach and sources of IIV, such as sex, age, body weight, height, body mass index (BMI), preoperative haemoglobin, preoperative haematocrit, and creatinine clearance. **Results** Twenty-four patients were included, 12 in each group. Twenty patients were female, mean age (standard deviation) was 73.7 years (5.6). The disposition of TXA was best described as a two-compartment model with clearance dependent on creatinine clearance. Bootstrap results indicated that the model was stable and robust. The estimated bioavailability for intra-articular administration was 81%. Simulations indicated that 100% of patients would have plasma concentrations associated with partial fibrinolysis at 8 h post-administration with the dosages and routes of administration used in the present study. Intra-articular administration would produce complete inhibition of fibrinolysis in only 12% of patients compared with 72.5% with intravenous administration. No adverse events were reported.

**Conclusions** This population PK model demonstrated that a single dose of high-concentration, low-volume intra-articular TXA can achieve antifibrinolytic plasma concentrations of the drug for 8 h, providing both local and systemic effects in patients undergoing TKR. TXA administration to the surgical field could be an alternative to the intravenous route for patients undergoing TKR; however, clinical studies are needed to assess the toxic local effects of TXA.

**Trial Registration** Spanish Clinical Studies Registry Number: 2017-004059-22. Date of registration: 12 April 2018.

### Key Points

No information regarding the population pharmacokinetics (PK) of tranexamic acid (TXA) after topical administration in the knee has been reported.

A population PK model was developed for 1 g/10 mL (concentration of 100 mg/mL) of TXA applied to the surgical field before wound closure, and for 2 g of intravenous TXA in patients undergoing primary unilateral total knee replacement (TKR).

The members of FARMATX Study Group are listed in acknowledgements.

- ✉ Sebastián Videla  
svidela@bellvitgehospital.cat; svidelaces@gmail.com
- ✉ M<sup>a</sup> José Martínez-Zapata  
mmartinez@santpau.cat

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 13 July 2021

△ Adis

This population PK model demonstrated that a single dose of intra-articular, high concentration TXA achieved antifibrinolytic plasma concentrations of the drug for 8 h.

TXA administration to the surgical field could be an alternative to the intravenous route for patients undergoing TKR.

## 1 Introduction

Perioperative bleeding is one of the most common consequences of major orthopaedic surgery such as knee or hip arthroplasty, and often requires blood transfusion, which can cause further complications and significantly increases the cost of medical care [1]. Several clinical trials have been performed by our group using the antifibrinolytic drug tranexamic acid (TXA). Briefly, TXA was shown to be a well-tolerated and effective treatment in reducing bleeding and blood transfusions in hip and knee replacements [2]. A total dose of 2 g intravenous TXA (low dose) or 1 g of TXA administered intra-articularly was effective and well-tolerated in total knee arthroplasty. Likewise, in patients with severe trauma, TXA was also shown to be well-tolerated and effective at reducing bleeding and overall mortality [3].

The effects of TXA are correlated with its plasma concentration: concentrations between 10 and 15 mg/L result in substantial inhibition of fibrinolysis, and concentrations between 5 and 10 mg/L are partly inhibitory [4]. It has been speculated that for the same dose of TXA, plasma concentrations after intra-articular administration would be lower than after intravenous administration [4, 5]. There are no guidelines regarding the intra-articular TXA optimal dose and concentrations for its administration; therefore, the intra-articular doses assessed in clinical trials ranged from 500 mg [6] to 3 g [7], and the concentration ranged from 15 mg/mL [7] to 100 mg/mL [6]. Furthermore, intra-articular application of TXA can be performed by superficial irrigation with spilling, by applying a moistened carrier for a certain period, by an intra-articular bolus applied directly in the intra-articular place, or through the drain.

We hypothesized that TXA plasma concentration after intra-articular administration would be in the antifibrinolytic therapeutic range, but with a lower plasmatic concentration compared with the intravenous route. The intra-articular administration of TXA would achieve a higher concentration at the site of injury, minimizing the TXA plasma concentrations in comparison with the intravenous route.

The aim of this study was to develop a population pharmacokinetic (PK) model of TXA administered as a single intra-articular dose or as two intravenous doses in total knee replacement (TKR) surgery to estimate the PK characteristics of TXA in the typical population, estimate the interindividual variability (IIV) associated with absorption,

distribution, and elimination of the drug, and test the effect of different covariates such as age, weight and creatinine clearance (CrCL) on the disposition of TXA. The model was intended to be further used to evaluate whether intra-articular TXA administered to the surgical field would produce plasma concentrations high enough for a substantial antifibrinolytic effect 8 h after dosing but avoiding high systemic levels and reducing the risk of complications in susceptible patients.

## 2 Methods

### 2.1 Study Design

This was a phase I, randomized, open-label, single-period, parallel-group clinical trial in two groups of patients who underwent primary unilateral TKR. The clinical trial protocol was registered in the Spanish Registry of Clinical Studies database (<https://reec.aemps.es>; number 2017-004159-22).

A computer-generated randomization schedule was prepared before the study and a web-based platform allocated each patient to one of the TXA administration routes. Randomized patients received one of the following during surgery:

- (a) *Intravenous TXA* This was administered, according to the hospital protocol, as two 30-min infusions of 1 g each of TXA (Amchafibrin®, Rottafarm SL, Valencia, Spain) diluted in 1000 mL of saline solution. The first dose was administered 15–30 min before the pneumatic tourniquet was inflated, and the second dose was administered at the end of surgery, when the pneumatic tourniquet was deflated (between 90 and 140 min).
- (b) *Intra-articular TXA* A single dose of 1 g of TXA diluted in 10 mL of water for injection (concentration of 100 mg/mL) was administered to the surgical field using a syringe before wound closure. TXA was applied first to the intercondylar space with the knee in flexion and then extension, to avoid spilling fluid, then to the synovial membrane, capsule, and subcutaneous tissues.

### 2.2 Study Population

The study included male and female patients aged  $\geq 18$  years who underwent primary unilateral TKR and who signed the informed consent form. Exclusion criteria were allergy to TXA, history of thromboembolic disease, postoperative iron treatment, use of blood recovery systems during surgery, history of convulsions, severe renal disease, and pharmacologic contraceptive treatment.



### 2.3 Pharmacokinetic (PK) Sampling and Analytical Methods

We used doses of 2 g intravenously and 1 g intra-articularly of TXA based on the efficacy of these doses in a previous clinical study [2]. The monitoring period of 8 h and the time-points for blood sampling were based on previous PK studies of intravenous [8, 9] and intra-articular TXA [7] that showed that plasma concentration beyond 6 h was minimal.

A canula was inserted in the patients' forearm to obtain the blood samples for plasma TXA concentration. For patients receiving intravenous treatment, blood samples of 3 mL were collected just before starting the surgical procedure, at the end of the first 30-min infusion and at 0.5, 0.75, 1, 2, 4 and 6 h after starting the second infusion. For patients receiving intra-articular treatment, blood samples were collected just before starting the surgical procedure and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6 and 8 h post-dose.

All blood samples were collected in ethylene diamine tetra-acetic acid-coated tubes and stored at 4 °C until centrifugation. Plasma was isolated by centrifugation (3000 rpm for 10 min at 4 °C) and stored at –80 °C until analysis. TXA concentrations were determined at the Echevarne Laboratory (Barcelona, Spain) with ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC–MS/MS) using atmospheric pressure chemical ionization (APCI). This validated method involves precipitation of plasma proteins with methanol, and the method was linear over the range of 0.15–150 mg/L. The lower limit of quantification (LLOQ) was 0.15 mg/L. The accuracy of the method was ± 15%, and intra- and inter-assay coefficients of variation were lower than 15%.

### 2.4 Safety Assessments

Clinical complications (surgical wound, allergic reactions and thrombotic vascular events) and laboratory parameters (creatinine and leukocytes) were monitored to identify adverse events (AEs) related to TXA.

### 2.5 PK Analyses

The PK model was developed using nonlinear mixed-effects modelling (NONMEM software, version 7.4; Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA). Models were fitted using first-order conditional estimation with interaction (FOCEI).

#### 2.5.1 Model-Building Process

First, a basic population PK model with data from the two groups was developed, and, second, the influence of patient

demographic characteristics and clinical variables on the IIV of the parameters was assessed.

Model selection was performed using standard graphical tools and statistical model selection criteria. To decide between hierarchical models, the minimal objective function value (OFV) provided by NONMEM was used as part of the goodness-of-fit diagnostic, and a decrease of 3.84 points was considered statistically significant (level of significance: 0.05, Chi-square distribution, one degree of freedom). To decide between non-hierarchical models, the Akaike information criterion (AIC) was used. The model with the lower value of AIC was selected regardless of the number of parameters. We performed graphical diagnostics and constructed goodness-of-fit plots using Rstudio (version 3.6.0, 2018; RStudio Inc., Boston, MA, USA). The precision of the parameter estimates was assessed by calculating the relative standard error (SE) as the ratio between the SE provided by NONMEM and the parameter value, expressed as a percentage, using the COVARIANCE option.

#### 2.5.2 Base Model

Disposition characteristics of TXA were determined by fitting one-, two- and three-compartment mammillary models with first-order elimination. To describe the absorption profile of administration to the surgical field, zero- and first-order functions were tested. The observed delay between drug administration and plasma concentrations was described using models with lag time or transit compartments [10].

Interpatient variability in the PK parameters was introduced in the model using exponential terms assuming log-normal distribution of the parameters as  $\theta_i = \theta \times \exp(\eta_i)$ , where  $\theta_i$  is the PK parameter of the  $i$ th individual,  $\theta$  is the typical population value of the parameter and  $\eta_i$  is the inter-individual random effect assumed to have a normal distribution, mean of zero and a variance of  $\omega^2$ . When substantial correlation was present between individual random effects, covariance between these parameters was included in the model through a block covariance matrix ( $\Omega$ ).

A combined error model was initially tested to describe the residual variability. If one of the components (additive or proportional) of the residual error was negligible, it was deleted from the model.

#### 2.5.3 Covariate Model

The covariates tested were sex, age, body weight, height, body mass index (BMI), preoperative haemoglobin, pre-operative haematocrit and CrCL calculated from the Cockcroft–Gault equation [11]. The relationship between covariates and individual predicted PK parameters was first explored graphically, followed by regression analysis. Those

covariates initially showing an association with PK parameters and those that were physiologically plausible were further tested for significance in NONMEM. A covariate was retained in the model when its inclusion decreased the OFV by at least 3.84 points ( $p < 0.05$ ) and reduced the interpatient variability in the parameters.

#### 2.5.4 Model Validation

The final model was evaluated by bootstrap using Perl-speak-NONMEM (PsN 4.8.1, Uppsala University, Uppsala, Sweden) [12]. Three hundred bootstrap-resampled datasets were generated from the original model group dataset, and each was individually fitted to the final model. The median and 95% confidence intervals were calculated, and the model stability was determined by calculating the percentage of successfully run models.

The predictive capability of the final model was evaluated using a prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) with PsN and X-pose 4.6.1 (Uppsala University, Uppsala, Sweden) stratified for administration route [13]. Five hundred datasets were simulated. For the intravenous group, it was assumed that all subjects received the second dose at 108 min after the end of the first infusion to standardize the time of the second administration. The observed concentrations were plotted and superimposed on the median profile, with the 2.5th and 97.5th percentiles of the simulated concentrations. The 95% CIs around the simulated median and percentiles were also included. Agreement between simulations and observations was judged visually. If the observed median, 2.5th percentile and 97.5th percentile were within the confidence interval of the predicted median, 2.5th percentile and 97.5th percentile, the model was considered to have a good predictive capability.

#### 2.5.5 Simulations

**2.5.5.1 Percentage of Patients with Plasma Tranexamic Acid (TXA) Concentrations at Target Values** Monte Carlo simulations were used to generate 1000 individual PK profiles with the doses used for model development. The proportion of patients in each administration group and covariate distribution were similar to those in the original model-building dataset. The percentage of patients predicted to have TXA plasma concentrations above 5 and 10 mg/L (efficacious values) at 8 h after the end of surgery, or above 150 mg/L at any time (threshold value for a potentially excitatory effect), were also calculated [14].

**2.5.5.2 Effect of Changing the Dose Regimen, Rate, and Timing of TXA Intravenous Infusion** To evaluate if different

dose regimen and infusion rates would alter the percentage of patients with plasma TXA concentrations above the values described as efficacious and toxic, 1000 individual profiles were generated using Monte Carlo simulations for each of the following scenarios: (1) intravenous administration of TXA as two infusions of 1 g with different infusion durations (10, 15 and 30 min), with the second infusion starting 108 min after the end of the first infusion; (2) intravenous administration of TXA as a single 30-min infusion of 1, 1.5 or 2 mg administered before starting, or at the end of, surgery. The percentage of patients predicted to have concentrations of TXA above 5 and 10 mg/L at 8 h after the end of surgery or above 150 mg/L at any time were calculated.

**2.5.5.3 Effect of Creatine Clearance (CrCL) on Systemic Exposure of TXA** To explore the effect of renal dysfunction on TXA disposition, 1000 patients were simulated with CrCL values of 20–30 mL/min (simulating severe renal insufficiency) and 1000 patients were simulated with CrCL values of 47–107 mL/min (values observed in the patients included in this study). TXA maximum plasma concentration ( $C_{\max}$ ) and area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity ( $AUC_{\infty}$ ) were calculated for each patient using a non-compartmental approach with R-studio software and compared between the two groups.

#### 2.6 Efficacy Assessment

The effect of TXA on postoperative bleeding was measured using the Nadler formula [15], which determines total bleeding based on differences in pre- and postoperative haemoglobin, sex, BMI, and postoperative red blood cell transfusion. Blood loss via wound drain was also measured during the first 48 h after surgery (until its removal).

#### 2.7 Statistical Analysis

Patient demographic and clinical characteristics were expressed as mean and standard deviation (SD) for quantitative data and as frequency count for categorical data. Data normality was evaluated by means of the Shapiro–Wilk test, and homogeneity of variance was evaluated by means of the Fisher test. We performed an exploratory analysis on efficacy assessment of blood loss, and comparisons between groups were performed using an unpaired Student's  $t$  test. Safety was assessed using descriptive statistics in all subjects who received at least one dose of any study treatment.

Statistical analyses were carried out using R-studio software. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .



Population Pharmacokinetics of Intra-Articular and Intravenous Tranexamic Acid

### 3 Results

#### 3.1 Study Population

Twenty-eight patients were randomized to receive either intravenous or intra-articular TXA. Three patients (one in the intravenous group and two in the intra-articular group) dropped out before the drug was administered. Therefore, 25 patients formed the safety population. Another patient received the experimental administration (intra-articular) but was not included in the PK analysis because their vein condition hampered the drawing of blood samples. Finally, 24 Caucasian patients, 12 in each group, were included in the PK study.

The patients were mainly women (20/28) with a mean age of 74 years (6). There were no differences between treatment groups in the baseline characteristics (Table 1). Patients in the intravenous group received the second TXA dose 108 min (range 82–147 min) after finishing the first infusion.

#### 3.2 Pharmacokinetics

Figure 1 shows the PK profile of both study groups. A total of 240 TXA concentrations were used for model development (120 observations after intravenous administration and 120 observations after intra-articular administration).

##### 3.2.1 Base Model

A two-compartment model with first-order absorption and elimination best fitted the TXA plasma concentrations. Lag time was also included to describe the delay in the start of the absorption process. IIV was included in the clearance (CL), central volume of distribution ( $V_c$ ), absorption rate constant ( $K_a$ ) and lag time. Inclusion of CL and  $V_c$  correlation in the covariance matrix decreased estimation errors.

The additive component of the initial combined error model used to describe the residual error was negligible and was deleted from the model; only the proportional component of the residual error was retained (review Table 2 for a summary of key tested models).

##### 3.2.2 Covariate Model

The exploratory plots and regression analysis suggested that CrCL and age may influence the CL of TXA. The inclusion of CrCL as a centred linear function of CL reduced OFV ( $\Delta = -10$ ;  $p < 0.05$ ) and explained the 20.9% IIV. No other covariate was included in the model.

##### 3.2.3 Final Model

Parameter estimates for the final model are listed in Table 2. The bioavailability of the intra-articular route was high (81%). Estimates of IIV were performed for  $K_a$ , lag time, CL and  $V_c$ , and for covariance between CL and  $V_c$  (Table 3). The shrinkage in these parameters was 32.6%, 28.9%, 3.02% and 17.8%, respectively, while the shrinkage for residual error was 14.6%.

Overall, 288 of 300 bootstraps minimized successfully, demonstrating strong stability of the model. The bootstrap median estimates were remarkably similar to the final model parameter estimates. Parameter estimates indicated that the final model was robust.

Goodness-of-fit plots of the final model indicated a lack of model bias and an acceptable model fit to the data (Fig. 2). These results were corroborated by the pcVPC (Fig. 3). A slight deviation was noted in the observations before the start of the second infusion, which was a result of the differences in the time of administration of the second infusion between subjects and the assumption made that subjects had received the second dose at the same time point (108 min after the first infusion).

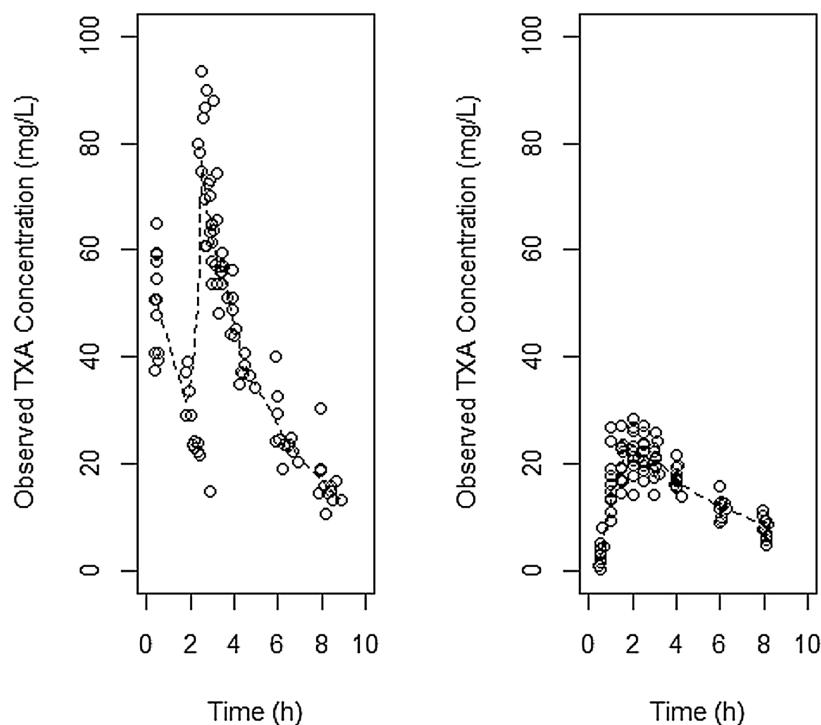
**Table 1** Patient demographic and clinical characteristics [ $n = 24$ ]

	Total [ $n = 24$ ]	Intra-articular TXA group [ $n = 12$ ]	Intravenous TXA group [ $n = 12$ ]	<i>p</i> value
Female [ $n$ (%)]	20 (83.3)	10 (83.3)	10 (83.3)	–
Age, years	73.72 (5.58)	73.71 (5.17)	73.73 (6.19)	0.992
Weight, kg	73.00 (9.49)	73.17 (9.03)	73.00 (10.33)	0.983
Height, cm	160 (8.15)	158 (7.01)	161 (9.08)	0.280
BMI, kg/cm <sup>2</sup>	28.80 (3.59)	29.48 (3.85)	28.12 (3.34)	0.366
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	74.71 (12.99)	74.5 (13.10)	74.92 (13.45)	0.939
CrCL, mL/min	70.84 (12.40)	71.40 (14.57)	70.28 (10.43)	0.830
Preoperative haemoglobin, g/L	131.21 (11.89)	129.75 (11.47)	132.67 (12.62)	0.560
Preoperative haematocrit	0.39 (0.035)	0.38 (0.028)	0.39 (0.041)	0.311

Data are expressed as mean (SD) unless otherwise specified

BMI body mass index, CrCL creatinine clearance, SD standard deviation, TXA tranexamic acid

**Fig. 1** Observed tranexamic acid plasma concentrations after intravenous administration (left panel) and topical administration (right panel). Dots represent observations, and the dashed line represents the smooth line of the data. TXA tranexamic acid



**Table 2** Summary of key models during the model development process

Run number	Model description	OFV	Comment
1	First-order absorption + lag time Monocompartmental disposition—combined error model	734	
2	= Run 1, but bicompartimental disposition	630	Estimate for additive error close to zero
3	= Run 2, but proportional error model	619	
4	= Run 3, but tricompartimental disposition	609	Estimates of $V_p$ and $Q$ almost zero
5	= Run 2, full covariance matrix	597	Increase in residual errors—model overparameterized
6	= Run 2, covariance between $CL$ and $V_c$	605	
7	= Run 7, allometric scaling	622	

OFV objective function value,  $CL$  clearance,  $Q$  intercompartmental clearance,  $V_c$  central volume of distribution,  $V_p$  peripheral volume of distribution

### 3.2.4 Simulations

**3.2.4.1 Percentage of Patients with Target Values of Plasma TXA Concentrations** Despite the predicted  $C_{max}$  being almost three times higher for intravenous administration than for intra-articular administration, the percentage of simulated patients with predicted TXA concentrations above 5 mg/L at 8 h after the end of surgery was almost 100% for both routes (Table 4). A higher percentage of patients had concentrations above 10 mg/L after intravenous administration. An intra-articular dose of 1.5 g at a concentration of

100 mg/L, would achieve the same percentage of patients reaching target concentrations (8 h post-administration) as were predicted with two intravenous infusions of 1 g each. None of the simulated patients had plasma concentrations above 150 mg/L.

**3.2.4.2 Effect of Changing the Rate and Timing of Intravenous TXA Infusion** If a single TXA infusion is administered, either at the beginning or end of surgery, at least 1.5 g should be administered to ensure more than 75% of patients reach a target concentration of 5 mg/L at 8 h after the end of



### Population Pharmacokinetics of Intra-Articular and Intravenous Tranexamic Acid

**Table 3** Population pharmacokinetic parameter estimates and bootstrap confidence intervals for the final model for tranexamic acid delivered via intra-articular surgical field

Parameter	Parameter estimate (%RSE)	Bootstrap results [mean (95% CI)]
$CL (L/h) = \theta_1 + \theta_{10} \times (CrCL - 70)$		
$\theta_1$	5.31 (4.18)	5.33 (4.88–5.79)
$\theta_{10}$	0.0429 (28.21)	0.0426 (0.016–0.07)
$V_c, L$	15.9 (4.97)	16.10 (14.58–18.27)
$Q, L/h$	4.80 (18.25)	4.97 (3.32–7.39)
$V_p, L$	7.16 (12.43)	7.18 (5.41–9.12)
$k_a, 1/h$	0.780 (12.36)	0.795 (0.619–1.02)
Lag time, h	0.450 (4.95)	0.448 (0.410–0.496)
$F$	0.814 (4.94)	0.819 (0.739–0.897)
IIV CL, %	12.53 (30.64)	11.50 (7.26–14.90)
IIV $V_c$ , %	12.12 (71.42)	13.47 (6.31–22.02)
IIV $k_a$ , %	32.09 (49.90)	30.31 (8.42–44.83)
IIV lag time, %	17.29 (75.93)	17.06 (6.69–27.76)
Covariance between CL and $V_c$	0.546 (39.61)	
Residual error, %	8.25% (11.96)	8.04% (6.50–9.78%)

*CL* clearance, *CrCL* creatine clearance, *V<sub>c</sub>* central volume of distribution, *Q* intercompartmental clearance, *V<sub>p</sub>* peripheral volume of distribution, *k<sub>a</sub>* first-order absorption constant, *RSE* relative standard error of estimation (estimation error divided by parameter estimate), *F* bioavailability, *IIV* interindividual variability, *CI* confidence interval, *TXA* tranexamic acid,  $\theta_1$  TXA CL for a subject with CrCL 70 mL/min,  $\theta_{10}$  change in TXA CL for each unit of CrCL deviation from 70 mL/min

surgery. This dose should be increased to 2 g if the target is 10 mg/L at 8 h (Fig. 3).

From a clinical point of view, considering that an infusion pump is not always available, it was important to evaluate the effect of small modifications in the duration of infusion. The results from the simulations indicated that the percentage of patients achieving the plasma target values do not differ when the two infusions of 1 g are administered over 10, 15 or 30 min.

**3.2.4.3 Effect of CrCL on Systemic Exposure of TXA** Simulations indicated that patients with severe renal failure (i.e. CrCL 20–30 mL/min) would have a slightly higher  $C_{max}$  than patients with normal renal function: 28.5 (3.90) mg/L vs. 24.54 (3.89) mg/L, without reaching the proposed toxic concentration of 150 mg/mL. However, total exposure would increase 1.5-fold [ $AUC_{\infty}$  240.6 (40.21) mg\*h/L vs. 152.7 (24.9) mg\*h/L].

### 3.3 Efficacy

The mean blood loss via drain during the first 48 h postoperatively was 172 mL (117) for intravenous TXA and 127 mL

(52) for intra-articular TXA ( $p = 0.250$ ). Mean total blood loss was 692 mL (244) for intravenous TXA and 455 mL (201) for intra-articular TXA ( $p = 0.019$ ). No patients required blood transfusion.

### 3.4 Safety

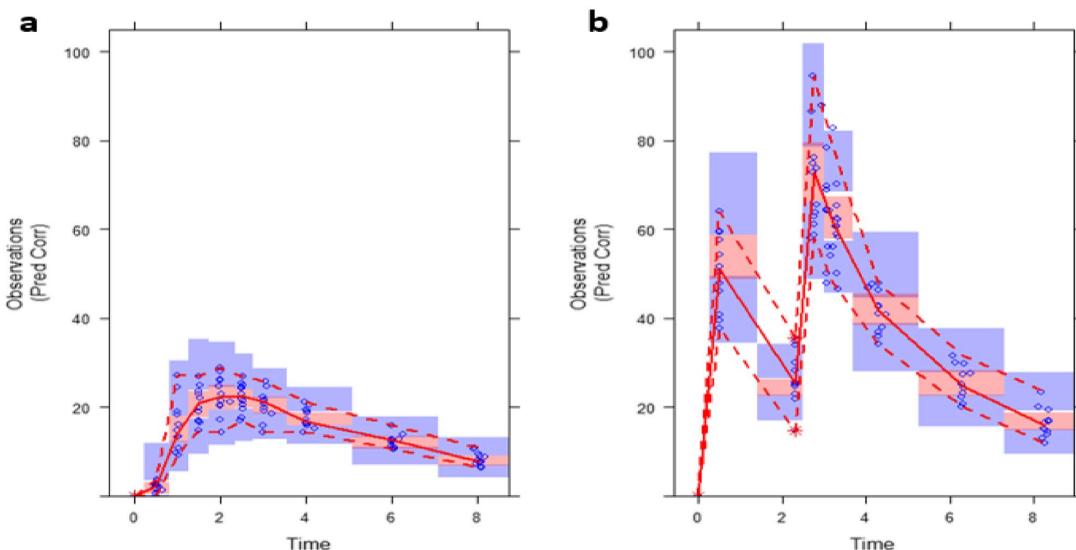
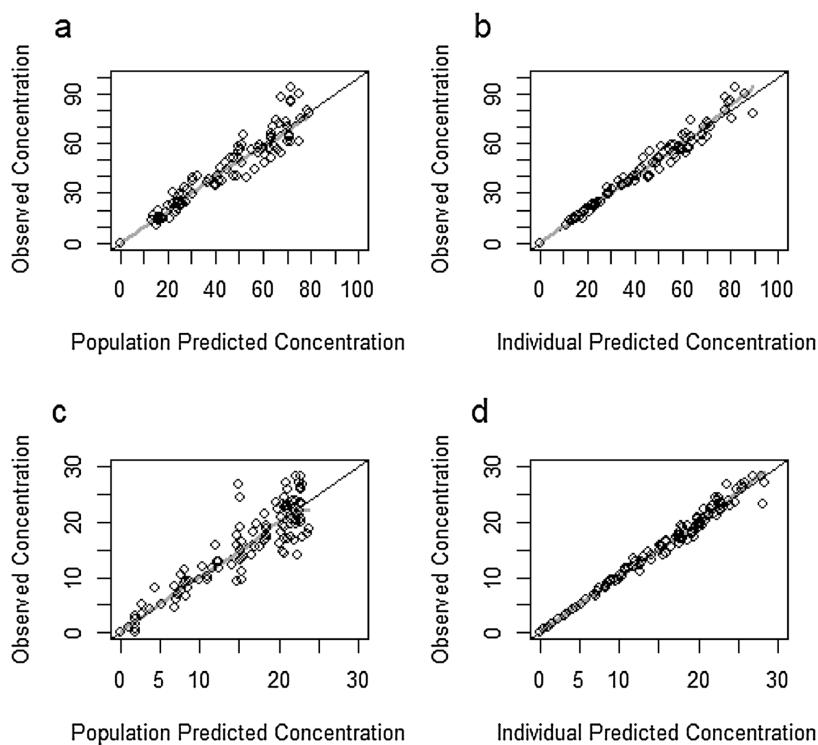
There were no adverse effects related to the study drug. Eleven patients reported one or more AEs. Twelve AEs occurred after intravenous administration and five occurred after intra-articular administration. AEs were generally mild to moderate in intensity, but severe in three patients (Table 5). Two severe AEs were observed in the intravenous group: one prosthesis infection treated with antibiotics and rehospitalization, and one phlebitis at the venepuncture site with blood culture positive for gram-positive cocci, leading to prolonged hospitalization. The other severe AE was in a patient in the intra-articular group who developed urinary sepsis at 30 days after surgery and required rehospitalization. All AEs resolved.

## 4 Discussion

This study describes the PK characteristics of administering an intra-articular bolus of 10 mL of 100 mg/mL TXA in patients with TKR, using a population PK approach. The PK of TXA was best described using a two-compartment model. Bioavailability after the intra-articular route administration 1 h of drain clamping was 81%, and concentrations at 8 h after administration were above those considered therapeutic, suggesting that the antifibrinolytic effect with this route may be local and systemic. The PK of TXA depends on CrCL.

The high bioavailability and fast absorption process could be explained by the high concentration and small volume of the drug, and the rich vascularization and absorptive properties of exposed bone and synovia in the joint. The bioavailability in the current study is higher than previous estimations based on a single plasma concentration value [16, 17]. In the study by Wong et al., the authors did not perform a PK study but determined only the plasma concentration of TXA 1 h after intra-articular administration. The plasma TXA concentration was lower than in our study, even though TXA was administered at doses of 1.5 g and 3 g. It is possible that the drug concentration administered yielded different plasma concentrations; Wong et al. diluted the TXA in a saline solution of 100 mL, whereas we used 10 mL of water for injection [7]. In addition, this previous study administered TXA in a high volume (100 mL of saline solution), which could have led to less systemic absorption due to diluted TXA could have been lost by overflow, the lower concentration, higher volume and the fact that the authors

**Fig. 2** Observed concentration versus population-predicted concentration, and observed concentration versus individual-predicted concentration for (a, b) intravenous administration and (c, d) topical administration. The dots represent observations, the grey line represents the smooth line of the data, and the black line represents the line of identity



**Fig. 3** Prediction-corrected visual predictive checks for the final model for the (a) intra-articular surgical field route and (b) intravenous route. The red lines represent the 2.5th, 50th and 97.5th percentiles of the observed data (blue circles), and the shaded areas represent the 95% confidence intervals of the 2.5th, 50th and 97.5th percentiles of the simulated data. *Pred Corr* prediction-corrected



Population Pharmacokinetics of Intra-Articular and Intravenous Tranexamic Acid

**Table 4** Percentage of patients predicted by the selected model to have a TXA concentration above 5 and 10 mg/L in the simulation of 1000 patients for each dosage scenario

Scenario	$C_{max}$ (mg/L) <sup>a</sup>	5 mg/L <sup>T</sup>	10 mg/L <sup>T</sup>
<i>Administration of a single dose before starting surgery</i>			
1 g intravenous infusion 30 min	54.61 ± 6.03	35.3	0
1.5 g intravenous infusion 30 min	81.92 ± 9.05	84.3	7.1
2 g intravenous infusion 30 min	109.22 ± 12.06	95.9	35.3
<i>Administration of a single dose at the end of the surgery</i>			
1 g intravenous infusion 30 min	54.61 ± 6.03	88.1	4.7
1.5 g intravenous infusion 30 min	81.92 ± 9.05	99.0	52.1
2 g intravenous infusion 30 min	109.22 ± 12.06	100.0	88.1
1 g topical route	22.67 ± 3.57	98.1	11.8
1.5 g topical route	33.93 ± 5.41	100	76.4
<i>Administration of two intravenous doses</i>			
1 g intravenous infusion 30 min ( $\tau = 138$ min)	76.01 ± 7.60	98.5	72.5
1 g intravenous infusion 15 min ( $\tau = 138$ min)	80.83 ± 8.37	99.8	70.3
1 g intravenous infusion 10 min ( $\tau = 138$ min)	82.45 ± 8.62	99.7	69.2

$C_{max}$  maximum plasma concentration, SD standard deviation, TXA tranexamic acid,  $\tau$  dose interval

<sup>a</sup>Data are expressed as median (SD).  $T$  Percentage of patients predicted by the selected model to have a TXA concentration above 5 and 10 mg/L at 8 h after the end of the surgery (10 h after the dose if administered at the beginning of surgery, or 8 h after the dose if administered at the end of surgery)

had to aspirate the liquid in the surgical space, minutes after its administration, thereby hampering drug absorption. In contrast, the study by Sa-ngasoongsong et al. described the PK of intra-articular administration of undiluted 500 mg (at a concentration of 100 mg/mL) TXA injected via a drain after closing the surgical wound [6]. The TXA plasma levels at 2 h after administration were proportionally similar to our data at this time-point. We administered an intra-articular instillation of a 1 g/10 mL (at a concentration of 100 mg/mL) bolus, ensuring that there was no leakage of the drug, and closed the drain 1 h post-surgery, which allowed the complete absorption of the instilled TXA. This method differed from diluted intra-articular irrigation, where the drug can spill due to the volume administered.

We described the disposition of intravenous TXA using a two-compartment model with elimination from the central compartment; other authors have previously used three compartments [8, 9]. It is highly likely that we could not have estimated the third compartment due to the limited sampling time in our study (8 h) compared with previous studies (32 h).

We estimated a CL of 5.3 L/h, a value similar to the glomerular filtration rate of a 75-year-old person [18]. We corroborated that TXA CL depends on CrCL, as shown by the simulations performed in patients with diminished renal function. This result may be of high clinical relevance; one of the clinical concerns regarding TXA is its use in patients with kidney failure. An effective dosage regimen for this type of patient has not been agreed upon and its use is even discouraged. In our study at the simulated doses, patients with severe renal failure would have a slightly higher  $C_{max}$  than patients with normal renal function, without reaching

a toxic concentration. Furthermore, patients with chronic renal failure have impaired primary haemostasis; their platelet function is defective, leading to prolonged bleeding time [19]. Therefore, based on our results, TXA would be ideal to reduce bleeding time in patients with renal failure.

Other authors who used a population approach to describe the PK of TXA after intravenous administration in patients undergoing cardiovascular surgery [20, 21] found that body weight affected its PK. It is likely that we did not find this effect due to the limited number of patients in our study and the limited range of body weights compared with the wide range (45–110 kg) in previous studies. The low volume of distribution found by these authors was also found in our study, which suggests that TXA distributes to the extracellular compartment with no accumulation in tissues [22].

Previous studies have reported on the therapeutic [23] and toxic blood levels [19, 23–25] of TXA. Our PK model showed that, after intravenous administration, almost 100% of patients reached levels that would partially inhibit fibrinolysis and 72.5% reached levels that would completely inhibit it. The intra-articular route had a similar percentage for partial fibrinolysis inhibition but only around 12% for complete inhibition. Despite these differences, as well as the lower plasma  $C_{max}$  when the drug was administered intra-articularly to the surgical field, total blood loss was significantly lower in the intra-articular group than in the intravenous group. This result can be explained by a direct action of intra-articular TXA on tissues. Both intra-articular and intravenous administration maintained plasma TXA concentrations up to 8 h post-dose. Our study was not designed to compare the efficacy of the different administration routes and we cannot affirm superiority of the intra-articular route;

△ Adis

**Table 5** List of adverse events

AE	Age, years	Sex	Intervention	Severity	Time from surgery to onset of AE (days)	AE duration (days)	Measures adopted to resolve the AE	Resolution
Urinary sepsis	75	Female	Topical TXA	Severe	30	6	Hospital admission and pharmacological measures	Yes
Anxiety and adaptive disorder	71	Female	IV TXA	Moderate	40	Chronic disorder	Pharmacological measures	No
Prosthetic infection	73	Female	IV TXA	Severe	20	15	Hospital readmission and pharmacological measures	Yes
Femoral nerve paraesthesia	73	Female	IV TXA	Moderate	3	< 1	Pharmacological measures	Yes
Paradoxical reaction with dexamethasone of sciatic block	73	Female	IV TXA	Moderate	0	1	Pharmacological measures	Yes
Surgical wound infection	68	Female	IV TXA	Moderate	39	14	Pharmacological measures	Yes
Postoperative hypotension	81	Male	Topical TXA	Mild	4	< 1	Pharmacological measures	Yes
Postoperative hypotension	74	Female	Topical TXA	Mild	3	< 1	Pharmacological measures	Yes
Blisters around the surgical wound	74	Female	Topical TXA	Moderate	3	2	Pharmacological measures	Yes
Skin rash	74	Female	Topical TXA	Moderate	3	2	Pharmacological measures	Yes
Hyperesthesia on the medial aspect of the operated lower limb	67	Male	Topical TXA	Moderate	55	21	Pharmacological measures	Yes
Diarrhoea	72	Female	IV TXA	Moderate	12	1	Pharmacological measures	Yes
Asymptomatic second-degree atrioventricular block	73	Female	IV TXA	Mild	0	7	Observation	Yes
Hypertension when doing physical therapy	85	Male	IV TXA	Moderate	4	< 1	Pharmacological measures	Yes
Phlebitis of left upper limb and fever	68	Female	IV TXA	Severe	6	15	Prolongation of hospitalization (10 days) and pharmacological measures	Yes
Confusional syndrome	68	Female	IV TXA	Mild	1	< 1	Observation	Yes
Candida albicans vaginitis	68	Female	IV TXA	Mild	20	—	Pharmacological measures	Yes

AE adverse event, TXA tranexamic acid, IV intravenous

however, a recently published meta-analysis pooling 1656 patients from 18 clinical trials comparing intra-articular versus intravenous TXA showed results favouring the efficacy of intra-articular TXA in reducing blood loss [26].

In orthopaedic surgery, deep vein thrombosis is a common adverse effect to be avoided [27]. Previous studies have shown that TXA may be an independent risk factor for deep vein thrombosis [28]. Therefore, in patients with increased

△ Adis



---

Population Pharmacokinetics of Intra-Articular and Intravenous Tranexamic Acid

---

risk of thrombosis, direct TXA administration to the surgical field should be the route of choice. Future clinical trials are needed to confirm these results in patients with an increased risk of thrombosis. Another clinical concern is the pharmacological adverse effects related to TXA, such as seizures [29]. These adverse effects have been associated with plasma TXA concentrations above 150 mg/L, the threshold value for a potential neuronal excitatory effect. Simulations have shown that administration to the surgical field of doses up to 2 g would never exceed this threshold value (150 mg/L). This provides further support for recommending this administration route in patients at risk of seizures. However, some laboratory studies have shown that TXA administered directly has a dose-dependent toxic effect on cartilage, tendon, and synovial tissue [30]. A scoping review of the issue proposes to administer intra-articular TXA in a well-tolerated concentration of  $\leq 20$  mg/mL [30]. These findings contrast with the null reporting about this toxicity in clinical trials. The effect of TXA on the articulation of patients could be not the same considering that they received an artificial prosthesis without chondrocytes. However, long-term safety studies of intra-articular TXA administration are needed to assess potential articular complications.

Regarding the dose of intravenous TXA, our results suggest that if only a single 1.5 g is administered at the beginning of surgery before ischaemia, or if only a 1 g dose is administered at the end of surgery before the end of the ischaemia, therapeutic plasma concentrations would be achieved for 8 h after surgery. Thus, the total dose of TXA administered could be reduced. This result makes us question the need for two intravenous doses of TXA. We propose a single intravenous dose before the end of ischaemia (second dose of our usual procedure) to achieve the antifibrinolytic efficacy of TXA in knee arthroplasty. Future clinical trials are necessary to test this hypothesis.

One of the limitations of our study is that loss of TXA via the surgical drain is unknown. We tested the TXA concentration in blood lost via drains but the samples were easily haemolyzed. We monitored plasma concentration with the intravenous and intra-articular TXA routes over ‘only’ 6 and 8 h, respectively; however, previous studies have shown plasma TXA concentrations at 6 h to be subtherapeutic, below 5 mg/L [6, 8].

## 5 Conclusion

One gram of TXA administered as an intra-articular bolus of 10 mL of 100 mg/mL in TKR with 1 h drain clamping has a bioavailability of 81% and achieves antifibrinolytic plasma concentrations for 8 h; it therefore represents a suitable alternative to the intravenous administration route, especially in patients with increased risk of thrombosis.

**Acknowledgements** The authors thank the patients who participated in this study and the Research Institute of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau—UICEC Sant Pau, which monitored the study. They also thank Jane Marshall for editing the manuscript. Aránzazu González-Osuna is a PhD candidate in Surgery and Morphologic Sciences at the Autonomous University of Barcelona (Spain). Dr M<sup>a</sup> José Martínez Zapata is funded by a Miguel Servet research contract from the Instituto de Salud Carlos III (CPII20/00023). The members of FARMATX Study Group: Dr. Adriá Font Gual, Dr. Aránzazu González Osuna, Dr. Claudia Lamas, Dr. Eduard Ramírez, Mrs Esther Cánovas Martínez, Mr Francesc Pla-Junca, Dr. José Antonio Fernández Nuñez, Dr. José Carlos González Rodríguez, Ms Luisa Fernanda Rojas, Dr. Marcos Jordán Sales, Dr. Mireia Rodríguez Prieto, Dr. M<sup>a</sup> José Martínez-Zapata, Dr. Marta Valle, Dr. Sebastián Videla, Dr. Victoria Baños Lapuente, Dr. Xavier Aguilera Roig.

## Declarations

**Conflict of interest** Aránzazu González Osuna, Luisa Fernanda Rojas, Claudia Lamas, Xavier Aguilera Roig, Francesc Pla-Junca, Sebastián Videla, M<sup>a</sup> José Martínez-Zapata, and Marta Valle declare they have no conflicts of interest.

**Funding** This study was supported by internal sources from the Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

**Ethics approval** The clinical trial was approved by the Investigational Review Board of Hospital de Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. A high level of confidentiality, in terms of protection of personal data as required by Spanish Law (LOPD 3/2018), was also ensured.

**Consent to participate** Patients who agreed to participate signed a written informed consent form.

**Consent for publication** Not applicable.

**Availability of data and material** Research data are not shared.

**Code availability** Not applicable. The clinical trial protocol was registered in the Spanish Registry of Clinical Studies database (<https://reec.aemps.es>; number 2017-004159-22).

**Author contributions** AGO, MV, LFR, XAR, FP-J, MJM-Z, and SV were involved in the conception and design of the study and/or the analysis and interpretation of the data. AGO and XAR were involved in the acquisition of data. MV, LFR and FP-J performed the pharmacokinetics analysis. AGO, MV, LFR, XAR, MJM-Z, and SV wrote the manuscript. All authors revised the article critically for important intellectual content and gave approval for the final version to be published.

## References

- White CC 4th, Eichinger JK, Friedman RJ. Minimizing blood loss and transfusions in total knee arthroplasty. *J Knee Surg*. 2018;31(7):594–9. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1648223>.
- Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Hinarejos P, Jordán M, Leal J, González JC, et al. Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total knee arthroplasty: a multicenter, randomized, controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015;135:1017–25.

3. CRASH-2 Trial Collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, 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(9734):23–32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60835-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60835-5).
4. Picetti R, Shakur-Still H, Medcalf RL, Standing JF, Roberts I. What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019;30(1):1–10. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000789>.
5. Rong GX, Shen CL, Gui BJ, Yin H, Tang Z. Comparison of tranexamic acid pharmacokinetics after intra-articular and intravenous administration in rabbits. *Pak J Pharm Sci*. 2017;30(4):1309–16.
6. Sa-ngasoongsong P, Chanplakorn P, Wongsak S, Uthadorn K, Panpikoon T, Jittorntam P, et al. An in vivo study of low-dose intra-articular tranexamic acid application with prolonged clamping drain method in total knee replacement: clinical efficacy and safety. *Biomed Res Int*. 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/164206>.
7. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davy J, Gandhi R, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Jt Surg Am*. 2010;92:2503–13. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01518>.
8. Eriksson O, Kjellman H, Pilbrant A, Schannong M. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1974;7(5):375–80. <https://doi.org/10.1007/BF00558210>.
9. Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;20(1):65–72. <https://doi.org/10.1007/BF00554669>.
10. Savic RM, Jonker DM, Kerbusch T, Karlsson MO. Implementation of a transit compartment model for describing drug absorption in pharmacokinetic studies. *J Pharmacokin Pharmacodyn*. 2007;34(5):711–26. <https://doi.org/10.1007/s10928-007-9066-0>.
11. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41. <https://doi.org/10.1159/000180580>.
12. Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson EN. PsN-Toolkit—a collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM [published correction appears in Comput Methods Programs Biomed. 2005 Dec;80(3):277. Jonsson, Niclas (corrected to Jonsson, E Niclas)]. *Comput Methods Programs Biomed*. 2005;79(3):241–57. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2005.04.005>.
13. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J*. 2011;13(2):143–51. <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9255-z>.
14. Ausen K, Pleym H, Liu J, Hegstad S, Nordgård HB, Pavlovic I, et al. Serum concentrations and pharmacokinetics of tranexamic acid after two means of topical administration in massive weight loss skin-reducing surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(6):1169e–78e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005620>.
15. Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*. 1962;51:224–32.
16. Jules-Elysee KM, Tseng A, Sculco TP, Baaklini LR, McLawhorn AS, Pickard AJ, et al. Comparison of topical and intravenous tranexamic acid for total knee replacement: a randomized double-blinded controlled study of effects on tranexamic acid levels and thrombogenic and inflammatory marker levels. *J Bone Jt Surg Am*. 2019;101(23):2120–8. <https://doi.org/10.2106/JBJS.19.00258>.
17. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, Bergstrahl EJ, Stegall MD, Cosio FG, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors [published erratum appears in Am J Kidney Dis. 2004 Dec;44(6):1126; and Am J Kidney Dis. 2005 Jul;46(1):170]. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(1):112–9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.09.026>.
18. Tranexamic acid. Summary of product characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1220/smpc#gref>. Accessed 30 Nov 2020.
19. Mezzano D, Panes O, Muñoz B, Pais E, Tagle R, González F, et al. Tranexamic acid inhibits fibrinolysis, shortens the bleeding time and improves platelet function in patients with chronic renal failure. *Thromb Haemost*. 1999;82(4):1250–4 (PMID: 10544908).
20. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2002;97(2):390–9. <https://doi.org/10.1097/00000542-200208000-00016>.
21. Grassin-Delyle S, Tremey B, Abe E, Fischler M, Alvarez JC, Devillier P, et al. Population PKs of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2013;111(6):916–24. <https://doi.org/10.1093/bja/aet255>.
22. Drug Bank; June 13, 2005 [updated 5 Aug 2019]. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00302>. Accessed 8 Aug 2019.
23. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery [published erratum appears in N Engl J Med. 2010 Sep 23;363(13):1290]. *N Engl J Med*. 2008;358:2319–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802395>.
24. Karski JM, Teasdale SJ, Norman PH, Carroll JA, Weisel RD, Glynn MF. Prevention of post bypass bleeding with tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1993;7:431–5. [https://doi.org/10.1016/1053-0770\(93\)90165-h](https://doi.org/10.1016/1053-0770(93)90165-h).
25. Ngaage DL, Bland JM. Lessons from aprotinin: Is the routine use and inconsistent dosing of tranexamic acid prudent? Meta-analysis of randomised and large matched observational studies. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:1375–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.11.055>.
26. Li J, Liu R, Rai S, Ze R, Tang X, Hong P. Intra-articular vs intravenous administration: a meta-analysis of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):581. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-02119-1>.
27. Jiang T, Song K, Yao Y, Pan P, Jiang Q. Perioperative allogenic blood transfusion increases the incidence of postoperative deep vein thrombosis in total knee and hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):235. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1270-2>.
28. Chornenki NLJ, Um KJ, Mendoza PA, et al. Risk of venous and arterial thrombosis in non-surgical patients receiving systemic tranexamic acid: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;179:81–6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.05.003>.
29. Lecker I, Wang DS, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: causes and treatment. *Ann Neurol*. 2016;79(1):18–26. <https://doi.org/10.1002/ana.24558>.
30. Bolam SM, O'Regan-Brown A, Paul Monk A, Musson DS, Corrigan J, Munro JT. Toxicity of tranexamic acid (TXA) to intra-articular tissue in orthopaedic surgery: a scoping review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021;29(6):1862–71. <https://doi.org/10.1007/s00167-020-06219-7>.



Population Pharmacokinetics of Intra-Articular and Intravenous Tranexamic Acid

## Authors and Affiliations

**Aránzazu González Osuna<sup>1</sup> · Luisa Fernanda Rojas<sup>2</sup> · Claudia Lamas<sup>1,6</sup> · Xavier Aguilera Roig<sup>1,6</sup> .**  
**Francesc Pla-Junca<sup>2</sup> · Sebastián Videla<sup>3,4</sup> · Mª José Martínez-Zapata<sup>5</sup> · Marta Valle<sup>2</sup> · FARMATX study group**

Aránzazu González Osuna  
agonzalezo@santpau.cat; aranzazu23@gmail.com

Luisa Fernanda Rojas  
luisafernanda.rojas@e-campus.uab.cat

Claudia Lamas  
CLamasg@santpau.cat

Xavier Aguilera Roig  
xaguilera@santpau.cat

Francesc Pla-Junca  
cesc.pla@gmail.com

Marta Valle  
mvalle@gmail.com

<sup>1</sup> Orthopaedic Surgery and Traumatology Department,  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma  
de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology,  
Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona,  
Spain

<sup>3</sup> Clinical Research Support Unit, Clinical Pharmacology  
Department, Bellvitge University Hospital/Bellvitge  
Biomedical Research Institute (IDIBELL), Carrer de la Feixa  
Llarga, s/n, L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona,  
Spain

<sup>4</sup> Department of Pathology and Experimental Therapeutics,  
Faculty of Medicine, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet  
de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>5</sup> Iberoamerican Cochrane Centre-Public Health and Clinical  
Epidemiology, IIBSant Pau, CIBERESP, Hospital de la  
Santa Creu i Sant Pau, C/Sant Antoni Mª Claret, 165,  
08025 Barcelona, Spain

<sup>6</sup> Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau),  
Barcelona, Spain



## **8.- Discusión**



## **8.- Discusión**

### **8.1 Marco general de los estudios que conforman la tesis**

Los estudios que conforman esta tesis doctoral han sido realizados en el marco del Grupo de investigación en el Aparato Locomotor del Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), dentro de la línea de investigación en hemostasia y prevención de sangrado en cirugía de la rodilla. Este grupo de investigación integrado en el Servicio de COT del HSCSP viene realizando desde 2008 estudios sobre prevención de sangrado en la cirugía ortopédica. La tabla 2 muestra la producción científica de este grupo de investigación y las becas obtenidas de la línea de investigación en hemostasia y prevención de sangrado en cirugía de la rodilla.

Los artículos presentados en esta tesis doctoral aportan evidencias sobre la presumible falta de eficacia de la nueva molécula TT-173 como fármaco hemostático y el perfil farmacocinético del ATX en la cirugía de ATR.

Desde hace años, nuestro departamento de COT del HSCSP está trabajando en la línea de investigación “Control del sangrado en la cirugía protésica de cadera y rodilla” y aportando evidencias a la comunidad científica sobre la eficacia, seguridad y farmacocinética del ATX. Estas cirugías conllevan una gran pérdida sanguínea, pudiendo llegar a ser de hasta 2000 mL. Esto fue motivo de preocupación tanto de nuestro equipo como del equipo de anestesia. Por tanto, el objetivo final de esta línea de investigación es reducir el sangrado de una forma segura en las intervenciones protésicas de cadera y rodilla.



**TABLA 2.** Producción científica de la línea de investigación en hemostasia y prevención de sangrado en cirugía de la rodilla

<b>INICIO</b>	<b>BECAS</b>	<b>TÍTULO TRABAJO</b>	<b>PUBLICACIONES</b>
<b>2008</b>	Beca del Ministerio de Salud y Política Social Instituto de Salud Carlos III.	Baja frente a alta presión de los drenajes de aspiración después de la artroplastia total de rodilla: ensayo clínico, a doble ciego, controlado con asignación aleatoria.	Low versus high pressure suction drainage after total knee arthroplasty: a double blind randomized controlled trial. J Adv Nurs 2012 abril;68(4): 758-766.
<b>2009</b>	SIN BECA	Eficacia del ácido tranexámico en la artroplastia total de rodilla de revisión.	Effectiveness of tranexamic acid in revision total knee arthroplasty. Acta ortopédica Belga 2012, Nº 1 (Vol. 78/1) p. 68-74.
<b>2010</b>	"Ensayos clínicos independientes del Ministerio de Salud y Política Social. Ayudas para el fomento de la traslación de la aplicación terapéutica de medicamentos huérfanos y terapias avanzadas" (120.000 €).	ATRHEMOS: Prevención del sangrado postoperatorio: Ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, paralelo y controlado que evalúa la eficacia de la cola de fibrina y el ácido tranexámico en pacientes intervenidos de ATR.	1. Efficacy and Safety of Fibrin Glue and Tranexamic Acid to Prevent Postoperative Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. A Randomized Controlled Clinical Trial J Bone Joint Surg Am. 2013;95:2001-7. 2. Protocolo de la prevención del sangrado postoperatorio en ATR: Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, paralelo de tres brazos de tratamiento, que evalúa la eficacia del ácido tranexámico endovenoso y tópico versus el tratamiento de hemostasia habitual. XII Congreso Internacional Latin-CLEN. 19º Colloquium. Madrid. Cochrane. octubre de 2015.
<b>2011</b>	SIN BECA		L'impacte de l'anèmia preoperatoria en els requeriments transfusinals en cirurgia protèsica primària de genoll i maluc. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. Vol 3. (2013) 40-45.
<b>2011</b>	Beca de Mapfre (10.000 €).	Estudio prospectivo observacional, unicéntrico sobre la eficacia de los redones en pacientes intervenidos de fractura pertrocantérica	A prospective observational study to evaluate the blood loss in a cohort of patients with pertrochanteric femoral fracture. Trauma Fund MAPFRE (2012) Vol 23 nº2: 70-6.

		de fémur.	
<b>2011</b>	Beca del Ministerio de Salud y Política Social "Ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente 2010" (75.000€).	TRANEXTOP: Prevención del sangrado postoperatorio en ATR: Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, paralelo de tres brazos de tratamiento, que evalúa la eficacia del ácido tranexámico endovenoso y tópico versus el tratamiento de hemostasia habitual.	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 Jul;135(7): 1017-25.
<b>2013</b>	SIN BECA		Ácido tranexámico en cirugía ortopédica.  Rev Esp Cir Ortop Traumatol. Vol 58. Issue 1, enero–febrero (2014) 52-56.
<b>2013</b>	Beca del Ministerio de Salud y Política Social "Ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente 2011" (58.150€).	TRANEXFER. Prevención del sangrado postoperatorio: Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado que evalúa la eficacia de la cola de fibrina y el ácido tranexámico en pacientes con fractura subcapital de fémur.	1. TRANEXFER Group. Prevention of postoperative bleeding in hip fractures treated with prosthetic replacement: efficacy and safety of fibrin sealant and tranexamic acid. A randomised controlled clinical trial (TRANEXFER study). Arch Orthop Trauma Surg. 2019 May;139(5):597-604.  2. Prevention of postoperative bleeding in hip fractures treated with prosthetic replacement: efficacy and safety of fibrin sealant and tranexamic acid. A randomised controlled clinical trial (TRANEXFER study).  Arch Orthop Trauma Surg. 2019 mayo;139(5): 597-604.
<b>2013</b>	SIN BECA	Los requisitos de transfusión de sangre en las artroplastias de miembros inferiores podrían reducirse drásticamente si los cirujanos ortopédicos estuvieran preocupados por la anemia preoperatoria.	Blood transfusion requirements in lower limb arthroplasties might be dramatically reduced if orthopaedic surgeons were concerned about preoperative anaemia.  Eur Orthop Traumatology 2015; 6: 107–113.
<b>2015</b>	Financiado por la empresa Thrombotargets Europe.	HESTAT: Protocolo de estudio para un estudio de fase II/III, aleatorizado, controlado con placebo, simple ciego para evaluar el nuevo agente hemostático TT-173 en la artroplastia total de rodilla.	HESTAT: Study protocol for a phase II/III, randomized, placebo controlled, single blind study to evaluate the new hemostatic agent TT-173 in total knee arthroplasty.  Contemp Clin Trials Oct 2017;61:16-22.



<b>2016</b>	Financiado por Boehringer Ingelheim e Institutos Canadienses de investigación en Salud.		Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial.  Lancet. 2018; 391: 2325-2334.
<b>2017</b>	SIN BECA		Postoperative outcomes within an enhanced recovery after surgery protocol (POWER 2) national audit of complications following elective total hip or knee replacement within or without an enhanced recovery after surgery protocol.  Turk J. Anaesthesiol Reanim. 2019 junio; 47(3): 179–186.
<b>2018</b>	Financiado por el servicio de COT del "Hospital de la Santa Creu i Sant Pau"	Estudio FARMATX. Farmacocinética del ácido tranexámico intravenoso y tópico en la cirugía protésica de rodilla primaria: estudio FARMATX.	Population Pharmacokinetics of Intra-articular and Intravenous Administration of Tranexamic Acid in Patients Undergoing Total Knee Replacement  Clin Pharmacokinet. 2022; 61(1):83-95.

## **8.2 Discusión específica de los aspectos clínicos y sus implicaciones prácticas**

En el año 2006 se instauró el protocolo asistencial del uso de ATX intravenoso (explicado en apartado 4.4.1 de esta memoria) en las cirugías de ATR primarias y de revisión en el HSCSP. Tal como se ha comentado, este protocolo asistencial del uso de ATX intravenoso se puso en marcha en ausencia de evidencias científicas sobre la eficacia y seguridad de este fármaco específicamente en esta indicación. Sin embargo, en paralelo, se iniciaron una serie de ensayos clínicos y estudios observacionales que intentaban aportar evidencias que ayudaran a ratificar o descartar el uso del ATX en cirugías protésicas de cadera y rodilla bajo la responsabilidad del Dr. Xavier Aguirre<sup>56,57</sup>.

Más adelante, surgió la oportunidad de participar en un ensayo clínico como parte del desarrollo de una nueva molécula hemostática (TT-173).



Cronológicamente, el orden con el que se realizaron los trabajos que conforman esta tesis corresponde primero al estudio HESTAT y después al estudio FARMATX. Sin embargo, dado que el FARMATX consiste en un subestudio de un ensayo previo que, a su vez, es continuación de una dilatada trayectoria de investigación con ATX, nos ha parecido conveniente a los directores de la tesis y a la doctoranda invertir el orden en la discusión de los estudios, con el fin de facilitar una secuencia más lógica de los argumentos.

El estudio FARMATX, **segundo trabajo de esta tesis doctoral**, corresponde a un ensayo clínico circunscrito en nuestra línea de investigación “Control del sangrado en la cirugía protésica de cadera y rodilla” con el ATX, es decir, se trata de un estudio de investigación independiente que se financió con los recursos obtenidos con el primer trabajo de esta memoria (ensayo clínico cuyo promotor fue la industria farmacéutica).

Anteriormente, se realizó en nuestro servicio un ensayo clínico en 150 pacientes que demostró que tanto el ATX intravenoso como tópico reducían significativamente las pérdidas sanguíneas en comparación con el grupo control (manejo habitual de la hemostasia) sin haber diferencias significativas entre la administración tópica e intravenosa. También, en ambos grupos de estudio con ATX, la tasa de transfusión fue más baja en comparación con el grupo control, sin que hubiera diferencia entre los grupos en cuanto a efectos adversos<sup>58</sup>.

Una vez concluido el estudio, y ante los favorables resultados observados con ATX administrado por cualquiera de las dos vías, surgió el interés de profundizar en la farmacocinética del fármaco por vía tópica, como una potencial alternativa en pacientes de riesgo para la vía intravenosa.

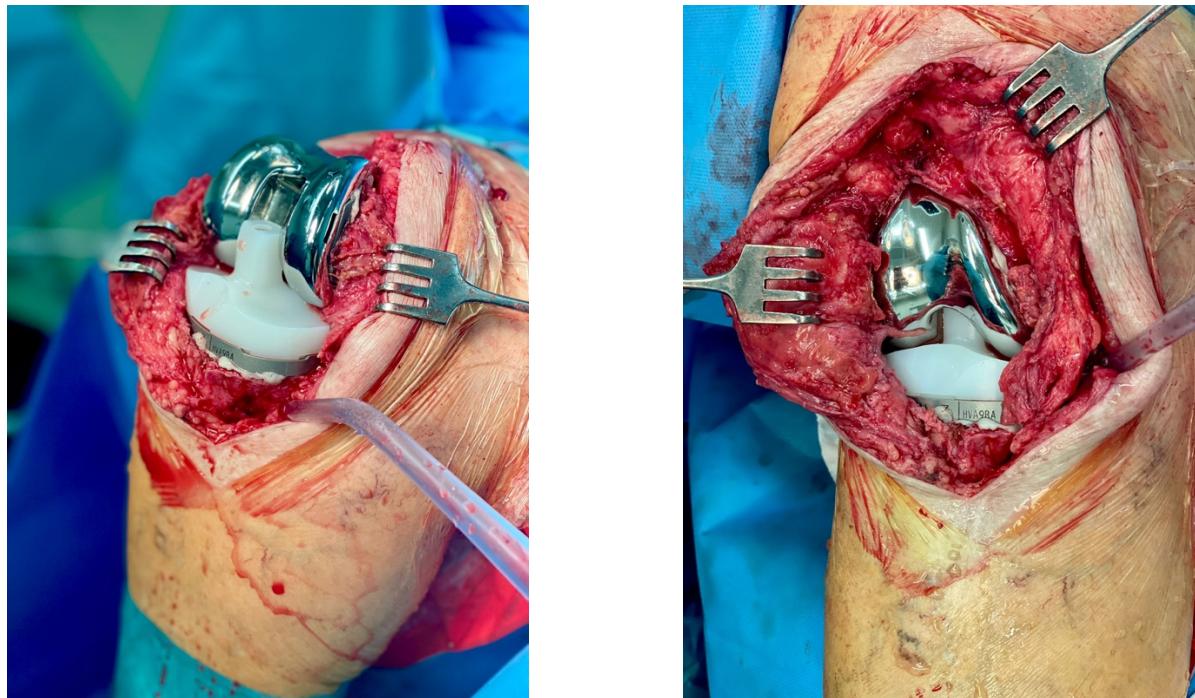
Hasta donde conocemos, esta es la primera vez que se presenta a la comunidad científica datos sobre los parámetros farmacocinéticos del ATX tras su administración di-



recta sobre el campo quirúrgico intraarticular en la cirugía de la artroplastia total de rodilla. Además, se presentan resultados de los parámetros farmacocinéticos del ATX tras su administración intravenosa de acuerdo con el protocolo asistencial (figura 9), vía de administración utilizada en los ensayos clínicos previos llevados a cabo en nuestro servicio (tabla 2)<sup>59,60,61</sup>.

La administración de una única dosis de ATX sobre el campo quirúrgico intraarticular alcanzó concentraciones plasmáticas terapéuticas de ATX sugiriendo que el efecto de este antifibrinolítico tanto puede ser local como sistémico. La administración sobre el campo quirúrgico intraarticular mantuvo concentraciones plasmáticas de ATX hasta 8 horas postdosis, de igual forma que la administración intravenosa usada en la práctica clínica habitual.

Es importante diferenciar entre vía de administración “intraarticular” como por ejemplo una infiltración intraarticular de un corticoide<sup>62</sup>, y vía administración “intraarticular directa sobre el campo quirúrgico” como es el caso que nos ocupa en la cirugía protésica de rodilla. Es aceptado que cuando hablamos de administración intraarticular se sobreentiende que nos estamos refiriendo a una vía de administración ‘local’ o ‘tópica’ de un fármaco, en donde la absorción sistémica de éste suele ser indetectable<sup>63</sup>. En cambio, la administración “intraarticular directa sobre el campo quirúrgico” (IACQ) en la cirugía protésica de rodilla no se debería considerar como una vía de administración “local” o “tópica”. En la cirugía protésica de rodilla se realiza la abertura de la cápsula articular y todos los tejidos blandos, incluyendo su lecho vascular. Estos tejidos quedan expuestos (Figura 10), por lo que la absorción de un fármaco tras su administración directa sobre un campo quirúrgico intraarticular debería estar facilitada. Esta podría ser la explicación a las concentraciones plasmáticas encontradas en nuestro estudio.



**Figura 10.** *Imágenes clínicas intraoperatorias tomadas durante la colocación de una artroplastia total de rodilla primaria, en el momento preciso en el que se procede a la aplicación del ATX tópico por vía IACQ. Con esta foto pretendemos mostrar la amplia exposición del lecho vascular de las partes blandas articulares, con infinidad de boquillas vasculares a través de las que se podría producir una absorción sistémica del ATX.*

Dado que la administración de ATX por vía IACQ alcanzó concentraciones plasmáticas terapéuticas, esta vía de administración del ATX puede ser una vía alternativa a la administración intravenosa. Si bien, a nivel de eficacia la administración IACQ representa una ventaja, a nivel de seguridad debemos tener presente que puede presentar los mismos efectos secundarios descritos para la vía intravenosa.

Basado en nuestros resultados farmacocinéticos, las concentraciones plasmáticas conseguidas de ATX tras la administración IACQ fueron menores que las conseguidas tras su administración intravenosa, aunque se mantienen dentro del margen terapéutico descrito para el ATX. Asimismo, la Cmax tras la administración IACQ fue menor que la conseguida por vía intravenosa, por lo que, *a priori*, se esperaría que los efectos ad-



versos relacionados con el ATX se minimicen tras la administración directa sobre el campo quirúrgico. Este hecho hace que esta vía de administración sea más segura en comparación a la administración intravenosa y, por lo tanto, se pudieran evitar efectos adversos como los fenómenos trombóticos<sup>64</sup>.

La administración intravenosa de ATX utilizada en nuestra práctica clínica y en nuestros ensayos clínicos previos, también es utilizada por otros autores<sup>65</sup>. La posología consiste en administrar 2 dosis de ATX por vía intravenosa. Esta posología se basa en el siguiente razonamiento<sup>66</sup>: la primera dosis se administra antes de instaurar la isquemia y pretende conseguir niveles adecuados de ATX en el líquido sinovial, la segunda dosis busca mantener los niveles plasmáticos adecuados (terapéuticos) durante las primeras 8 horas postcirugía, periodo de tiempo en el que se produce el sangrado más importante. Nuestros resultados corroboran que las concentraciones plasmáticas tras la administración por vía IACQ se mantienen durante las 8 horas postadministración. Ahora bien, el área bajo la curva del ATX tras la administración intravenosa fue mayor que tras su administración IACQ. Por otro lado, ¿se podría optimizar la posología intravenosa de ATX en la cirugía protésica de rodilla manteniendo las concentraciones plasmáticas mínimas con un efecto antifibrinolítico y mantener las concentraciones plasmáticas con efecto antifibrinolítico (5-10 mg/L)<sup>67</sup>, es decir, ¿Se podría administrar sólo una dosis de ATX por vía intravenosa? Los resultados del análisis de simulación ajustado por la dosis muestran que, si se administra sólo una única dosis intravenosa de 1500 mg al principio de la cirugía antes de la isquemia o bien si se administra sólo una dosis intravenosa de 1000 mg al final de la cirugía antes de finalizar la isquemia, se conseguirían concentraciones plasmáticas terapéuticas durante las 8 horas postcirugía, reduciendo así la concentración total administrada de ATX. Este resultado nos hace plantear si es necesaria la administración de dos dosis intraveno-



sas de ATX de acuerdo con el razonamiento descrito. Nuestra sugerencia sería administrar una sola dosis intravenosa antes de retirar la isquemia (segunda dosis de nuestro procedimiento habitual) para conseguir la eficacia antifibrinolítica del ATX en la cirugía protésica de rodilla. Es necesario llevar a cabo en un futuro ensayos clínicos que permitan para contrastar esta nueva hipótesis de cómo se debe administrar el ATX en este tipo de cirugía.

Una de las preocupaciones a nivel clínico ante la utilización de ATX es su uso en enfermos con insuficiencia renal, para los que todavía no se ha consensuado un régimen de dosificación eficaz<sup>68</sup>, y para los que incluso se desaconseja la administración de ATX. Se sabe que los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen un defecto en la hemostasia primaria; su función plaquetaria es defectuosa y esto es determinante para alargar el tiempo de hemorragia. Hoy se sabe que existe una correlación significativa entre las anomalías plaquetarias y los marcadores plasmáticos y los niveles de plasmina y la generación de trombina<sup>69</sup>. Por tanto, el uso de ATX, al ser un inhibidor de la plasmina, resultaría óptimo para reducir el tiempo de sangrado en los pacientes con insuficiencia renal. Basándonos en los resultados obtenidos en el análisis de simulación, los pacientes con insuficiencia renal crónica podrían beneficiarse del uso de ATX siempre que la dosis de este fármaco se ajuste según el filtrado glomerular del paciente.

Otra de las preocupaciones clínicas son los efectos adversos farmacológicos relacionados con el ATX como son las convulsiones<sup>70</sup>. La aparición de estos efectos adversos se ha relacionado con concentraciones plasmáticas de ATX superiores a 150 mg/L, el valor umbral para un efecto potencialmente excitador neuronal<sup>71</sup>. Las concentraciones plasmáticas de ATX obtenidas en nuestro estudio tras la administración sobre el campo quirúrgico no superan nunca este valor umbral (150mg/L). Esto refuerza que esta



vía de administración podría ser la vía de administración recomendada en pacientes con riesgo de sufrir convulsiones.

Asimismo, a nivel clínico en cirugía ortopédica es muy importante evitar las trombosis venosas profundas (TVP), efecto adverso común en este tipo de cirugía<sup>72</sup>. Otros autores han reportado que el ATX puede ser un factor de riesgo independiente de las TVP<sup>73</sup>. Por tanto, en pacientes con un mayor riesgo de trombosis, la administración IACQ debería ser la vía de administración de elección del ATX<sup>74</sup>. Es necesario llevar a cabo en un futuro ensayos clínicos que permitan aportar evidencias de esta nueva vía de administración en pacientes con un mayor riesgo de trombosis.

La visibilidad, como investigadores expertos en el sangrado postoperatorio de la cirugía protésica, que nos aporta las publicaciones en revistas *peer review* (tabla 2), hizo que el laboratorio Thrombotargets Europe SL se pusiera en contacto con nosotros para proponernos la colaboración y participación en el estudio HESTAT. El laboratorio Thrombotargets Europe SL estaba desarrollando una nueva molécula hemostática, TT-173. El TT-173 es un factor tisular recombinante humano derivado de una levadura, que en contacto con la sangre acelera la cascada de coagulación. Dado que el objetivo del laboratorio coincidía con el objetivo de nuestra línea de investigación, se aceptó participar en este nuevo proyecto. Así es como nace el primer trabajo de esta tesis doctoral.

El **primer trabajo** de la tesis doctoral tenía como objetivo demostrar la eficacia y la seguridad del TT-173 administrado por vía tópica en la cirugía de la artroplastia total de rodilla primaria. Se trataba de un ensayo clínico en fase II / III, secuencial, simple ciego, aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo y en paralelo, en el cual participaban inicialmente 8 hospitales españoles. El hecho de tratarse de un ensayo clínico en fase II / III, secuencial, implica que hay una primera parte del ensayo clíni-



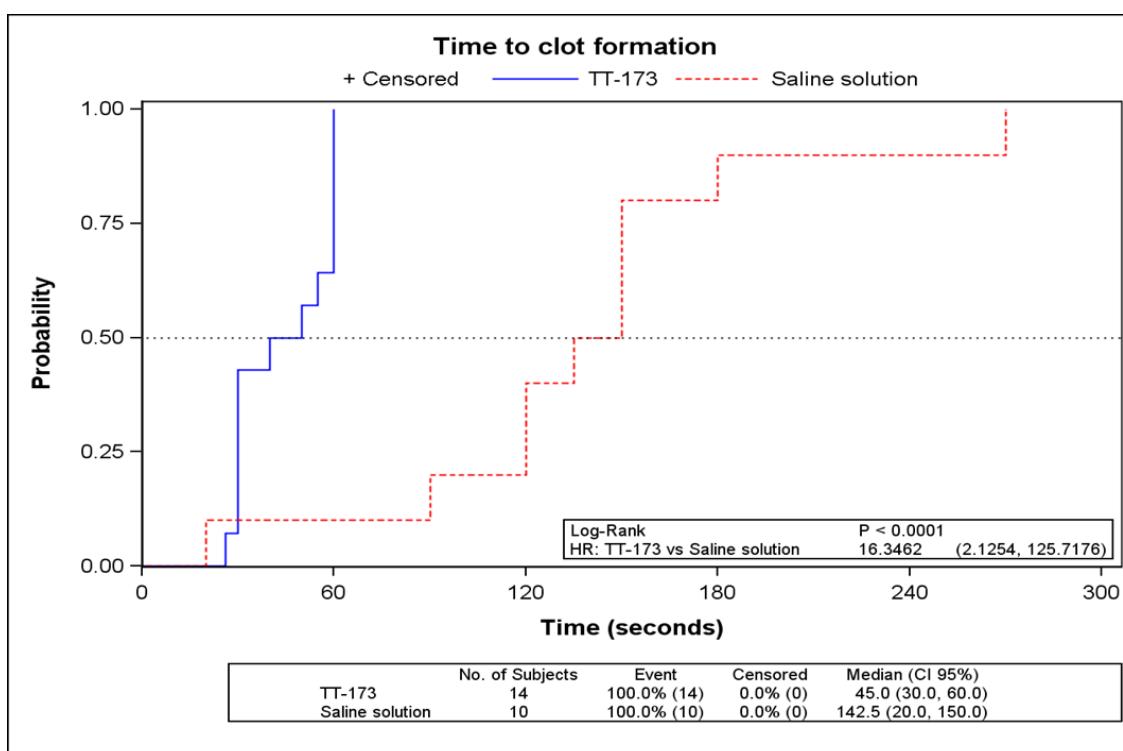
co (o fase II del desarrollo de esta molécula) en la que se estudiaría el efecto y seguridad del TT-173. Los resultados de esta primera parte debían ser evaluados por un comité externo de expertos. Las conclusiones de este comité externo debían servir para tomar la decisión de continuar o suspender el ensayo clínico del TT-173 y, en consecuencia, continuar o suspender el desarrollo clínico del TT-173. Si la decisión hubiera sido continuar con el ensayo clínico, se tenía previsto ampliar el número de centros (y de países) participantes en la fase III (o segunda parte) del ensayo clínico.

Desde el punto de vista regulador, el estudio HESTAT era un ensayo clínico incluido en el programa de desarrollo clínico del TT-173 como fármaco hemostático. Es decir, el informe final de este ensayo clínico iba a ser parte del dossier de registro de este futuro medicamento. El dossier de registro recoge toda la documentación que ha de servir a las autoridades reguladoras para tomar la decisión de si autorizar o no la comercialización de esta molécula: TT-173. La decisión de nuestro grupo de participar en este proyecto se basó en la información generada con la investigación preclínica ('non-clinical studies') y clínica ('clinical studies') que nos facilitó el laboratorio. Información que está recogida en el Manual del Investigador del estudio HESTAT.

La investigación preclínica facilitada aportaba información sobre la farmacocinética, la farmacodinamia y las propiedades toxicológicas del TT-173, información que había servido para evaluar la seguridad y posible eficacia del TT-173 antes de su administración a seres humanos: voluntarios sanos y pacientes.

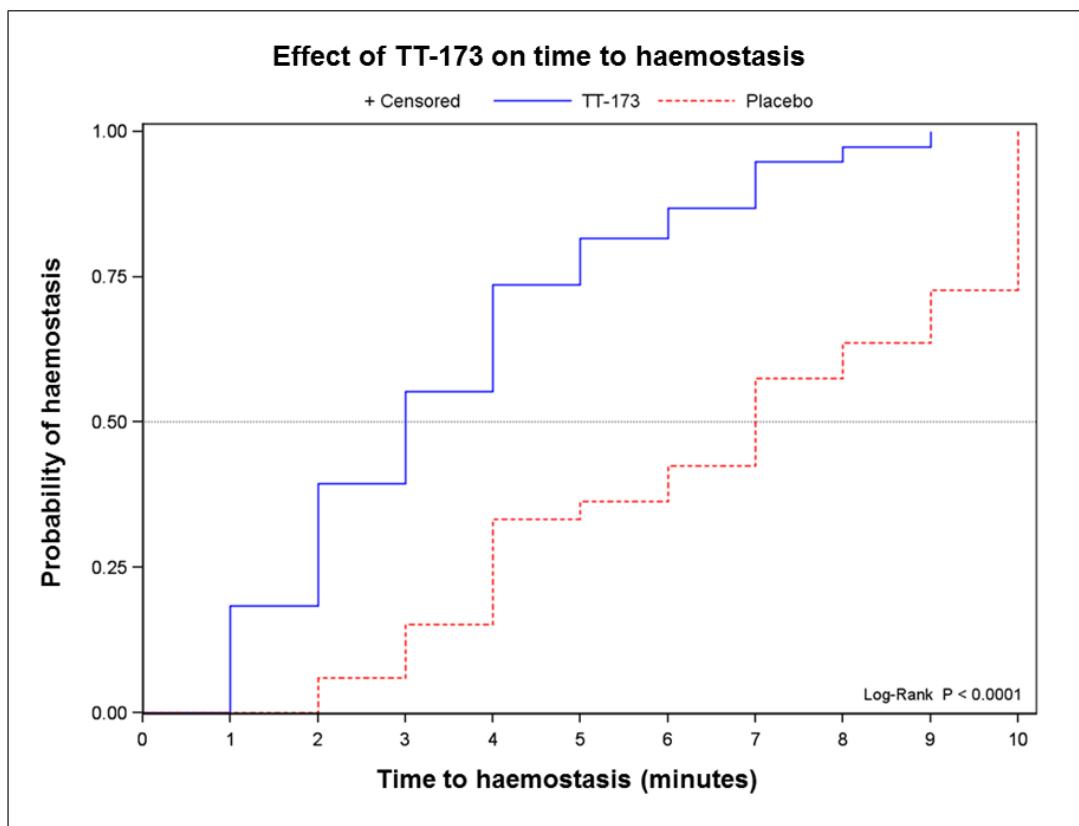
Entre los estudios de investigación clínica previos al estudio HESTAT, merece la pena comentar el estudio TETIS. En este ensayo clínico se evaluó la seguridad y eficacia hemostática del TT-173 administrado de manera tópica en pacientes intervenidos por una extracción dental. El estudio TETIS concluyó que el fármaco TT-173 acortaba el

tiempo de formación del coágulo (figura 11) y reducía el tiempo de sangrado sin observarse efectos adversos asociados.



**Figura 11. Resultados estudio TETIS: tiempo para la formación de coágulos.**

Los prometedores resultados obtenidos en el estudio TETIS, permitieron continuar con el desarrollo clínico del TT-173. El siguiente ensayo clínico a comentar es el estudio EHTIC. Se trata de un ensayo clínico de fase II de eficacia y seguridad del TT-173 administrado de forma tópica en pacientes intervenidos por una cirugía de injerto de piel. Este tipo de cirugía conlleva un sangrado y una superficie mayor de tejido expuesto al TT-173 respecto a la extracción dentaria. Los resultados también fueron muy alentadores. El grupo de pacientes tratados con TT-173 redujo significativamente el tiempo de hemostasia versus el grupo control (figura 12) y no interfirió en la cicatrización de la zona donante.



**Figura 12. Resultados estudio EHTIC: tiempo hasta la hemostasia.**

En resumen, los resultados de los estudios preclínicos y de los ensayos clínicos previos (estudios TETIS y EHTIC) llevados a cabo hasta el momento sugieren que la aplicación tópica del fármaco TT-173 sobre la superficie de la cavidad articular durante la ATR puede ser efectivo y no ha de presentar ningún riesgo previsible para el paciente. De hecho, estos resultados estaban en línea con los obtenidos en investigación preclínica en un modelo de rata sometidas a la escisión del plano muscular que afectaba a 9 cm<sup>2</sup> de su superficie corporal, y en un modelo de ATR en ovejas (TT-H01/70). Este último estudio concluyó que la dosis de TT-173 necesaria para producir una reducción significativa del sangrado en la ATR podría ser mayor que las dosis utilizadas en los ensayos clínicos TETIS y EHTIC. Por esta razón y para tener *a priori* garantías de la seguridad de dosis mayores del TT-173, se realizaron dos estudios toxicológicos adi-

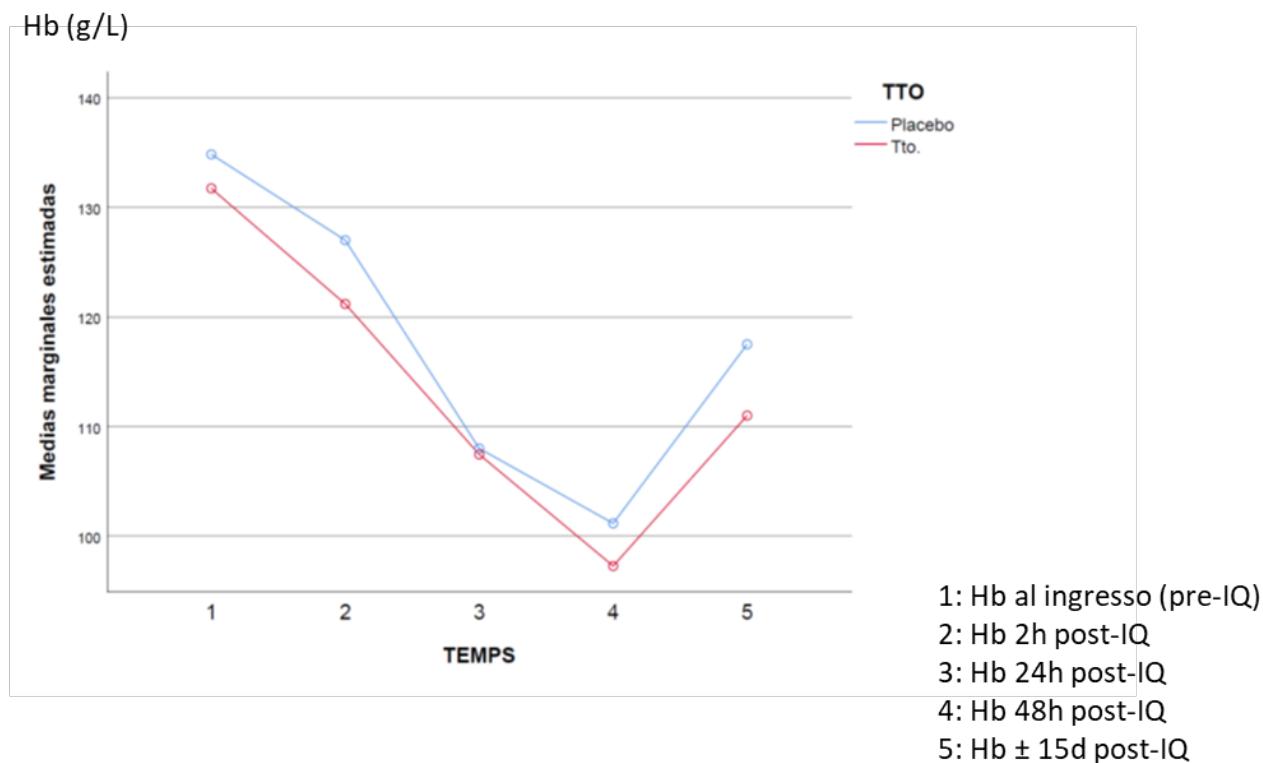


cionales. Los resultados de los mismos aportaron evidencias de la no alteración analítica sugestiva de trombosis intravascular.

El protocolo del ensayo clínico (estudio HESTAT, fase II del desarrollo clínico) se publicó en una revista *peer review*, **primera publicación de esta tesis doctoral**. No obstante, la publicación de los resultados finales de esta fase no se ha podido llevar a cabo por decisión del laboratorio promotor del estudio quien custodiaba la base de datos del estudio.

Dado que el estudio HESTAT era un ensayo clínico simple ciego, se decidió revisar los datos del grupo de pacientes incluidos en nuestro centro para poder inferir alguna conclusión. El número de pacientes incluidos en el ensayo clínico HESTAT en nuestro centro fue de 25 pacientes, dos de los cuales se excluyeron a posteriori, dos revocaron su consentimiento antes de entrar en quirófano y uno se excluyó del análisis por violación del protocolo. Por tanto, se analizaron los datos de una muestra de 20 pacientes, diez asignados al grupo experimental (tratamiento con TT-173) y diez al grupo control (suero salino).

A pesar de las limitaciones que implica llegar a conclusiones basadas en este análisis *"post hoc – ad hoc"* exploratorio y limitado a nuestro centro, los datos sugieren que el TT-173 no es más eficaz que el placebo como fármaco hemostático (Figura 13).



**Figura 13. Evolución de la concentración plasmática de Hb a lo largo del estudio.**

Es razonable pensar que el análisis final, incluyendo el total de los pacientes reclutados en el estudio, haya arrojado resultados similares y que ésta sea la razón por la que el laboratorio promotor del estudio haya vetado la publicación los mismos.

Por otro lado, basándonos en los resultados de nuestros pacientes, no se produjo ningún evento adverso relevante a lo largo de todo el estudio relacionado con el fármaco. Este resultado nos hace pensar que se podría descartar que el motivo de no publicar los resultados del ensayo clínico estuviese relacionado con un problema de seguridad.

El estudio HESTAT pone de relieve la importancia de realizar ensayos clínicos rigurosos para validar las hipótesis acerca de la eficacia y seguridad de los medicamentos, sin asumir que los efectos beneficiosos observados en determinadas situaciones clínicas pueden extrapolarse en otras situaciones similares pero no iguales. Así, la investigación previa realizada con TT-173 había demostrado efectos favorables con esta mo-



lécula que hacían prever que también podría ser eficaz en una situación de gran interés como es la ATR. Sin embargo, el modelo de sangrado en la cirugía odontológica por extracción dental, injerto cutáneo y ATR es muy distinto, interviniendo procesos fisiopatológicos diferentes que, en última instancia, determinan que los resultados observados con TT-173 no sean consistentes. Por esta causa, resultaba necesario realizar este estudio que, a pesar de las hipótesis y expectativas depositadas en el fármaco, no demostró poseer eficacia lo que, con seguridad, ha afectado el desarrollo de este fármaco y su potencial comercialización como agente hemostático alternativo a ATX y otros ya disponibles.

### **8.3 Discusión de los aspectos éticos relacionados con la investigación**

Como ya ha sido comentado anteriormente, la publicación de los resultados del estudio HESTAT debería haber sido parte de esta tesis doctoral. Sin embargo, no se nos facilitó los resultados globales del ensayo clínico ni tampoco tuvimos acceso a la base de datos del estudio, excepto para nuestros pacientes. Este hecho lamentablemente nos lleva a reflexionar sobre las condiciones en las que debería realizarse la IC en el ámbito de los Grupos de investigación de los Centros e Institutos de investigación públicos.

Aunque nuestro grupo de investigación está abierto a la participación en estudios de la industria farmacéutica o de biotecnología, principalmente realiza estudios de IC no comercial. Estos estudios se realizan con fondos públicos competitivos (becas) o bien revirtiendo los ingresos generados con su ocasional participación en estudios patrocinados por la industria.

La realización de IC independiente implica que los estudios se dirigen a responder preguntas clínicas relevantes que surgen de la práctica diaria. Por otro lado, implica



también un cierto grado de pragmatismo en el diseño de los estudios que los acerque a la práctica clínica habitual y los haga también viables. Esto podría influir en alguno o todos los siguientes aspectos<sup>75</sup>:

- Los criterios de selección de la población de estudio: menos restrictivos que los estudios con fines regulatorios de la industria, logrando una muestra más representativa de la práctica real.
- La flexibilidad en la organización del estudio, con procedimientos del estudio (visitas y pruebas) menos intensivos.
- La flexibilidad en la aplicación de la intervención en estudio y las co-intervenciones permitidas, lo que permite valorar la efectividad de las intervenciones en condiciones semejantes a la práctica habitual -en lugar de la eficacia en condiciones ideales-.
- La flexibilidad en la adherencia durante el seguimiento, intentando que las medidas llevadas a cabo sean las habituales realizadas en la práctica habitual para mejorar así la valoración del potencial impacto esperable con la eventual implementación de las intervenciones,
- La selección del grupo control, buscando siempre que sea representativo del mejor estándar de eficacia comprobada.
- La selección de las variables de resultado, directamente relevantes para los pacientes y con incorporación de variables centradas en el paciente.
- Un seguimiento prolongado de los pacientes que provea al estudio de un horizonte temporal adecuado para capturar los efectos relevantes de los tratamientos e intervenciones.



- El análisis de los resultados, no buscando favorecer la obtención de unos resultados favorables sino una comprensión objetiva y no sesgada de los efectos de las intervenciones evaluadas.
- Suelen dejar al criterio de cada investigador numerosas decisiones que afectan al manejo y seguimiento clínico de los pacientes.

Los estudios clínicos pragmáticos tratan de evaluar los efectos de las intervenciones de la forma en la que éstas son utilizadas en el contexto de la práctica clínica habitual, lo que les confiere de un mayor interés práctico para los clínicos al tener una mayor validez externa que los estudios con diseños mucho más rígidos. La herramienta PRECIS-2 para el diseño de ensayos clínicos pragmáticos, se ha propuesto como una herramienta de apoyo para el diseño de estos estudios, que identifica nueve ítems o dimensiones que caracterizan a este tipo de estudios<sup>76</sup>.

Por otro lado, la IC independiente implica la participación activa del grupo en cualquiera de las fases de ejecución de un ensayo clínico, desde el diseño hasta la coordinación logística y gestión del estudio, su análisis y la ulterior difusión de los resultados. Este último aspecto es especialmente relevante por cuanto la transparencia es esencial para garantizar la ética y mantener la credibilidad del sistema de investigación, puesta en entredicho por la existencia de conflictos de interés.

Los estudios con ácido tranexámico realizados por nuestro Grupo de Investigación, entre los que se halla el segundo estudio de esta tesis, son un buen exponente de ello. La mayoría contaron con financiación pública, se realizaron con el apoyo de una estructura estable de investigación (IIB Sant Pau) y la colaboración con otros Grupos del mismo Instituto de Investigación y del hospital, se diseñó el estudio con plena autonomía y priorizando su rigor científico y relevancia, se registró prospectivamente el



estudio en un registro público y los resultados fueron diseminados por medio de las correspondientes publicaciones en revistas indexadas.

Sin embargo, el estudio HESTAT ilustra los potenciales conflictos de la colaboración público-privado y la necesidad de prevenirlas. Si bien esta colaboración entre empresa privada y grupos de investigación del ámbito público es posible y deseable, no obstante, es fundamental que los acuerdos de dicha colaboración se fijen de antemano mediante un convenio que haga explícitos los compromisos adquiridos por las partes y que asegure unas condiciones que sean ética y científicamente aceptables. Entre estos acuerdos está la propiedad de los datos, el acceso a la base de datos completa del estudio sin restricciones, la elaboración del manuscrito final y el compromiso de publicar independientemente de cuáles sean los resultados.

Estas condiciones, si bien estaban implícitas en los acuerdos verbales acordados entre las partes, no se cumplieron, con mucha probabilidad porque los resultados no eran favorables a los intereses del patrocinador, tal como sugiere el análisis de los pacientes reclutados en nuestro centro, como ya se ha discutido anteriormente. Al no haberse explicitado este compromiso por escrito, no fue posible su materialización, a pesar de los repetidos requerimientos no solo por parte del equipo investigador sino también por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Centro.

La no publicación de los resultados de un estudio científico ha sido definida como una mala práctica científica ya que puede dar lugar a decisiones inadecuadas sobre el cuidado de los pacientes, además de propiciar la realización innecesaria de nuevos estudios de investigación<sup>77</sup>.

Cuando se trata de ensayos clínicos, esta omisión del deber de publicar los resultados produce una distorsión en la percepción sobre los efectos de los tratamientos e intervenciones que puede dar lugar a que se favorezcan tratamientos que no son efectivos



o que incluso son dañinos, además de promover un uso no adecuado de los recursos sanitarios. Este fenómeno controvertido, ya identificado tempranamente en los años cincuenta<sup>78</sup>, ha sido después profusamente investigado por numerosos autores,<sup>79,80,81,82</sup> algunos de los cuales muestran cómo la dirección de los resultados determina el hecho de que éstos se publiquen o no<sup>83,84,85,86</sup>. Así, los ensayos clínicos con resultados negativos o desfavorables a la hipótesis, tienen una probabilidad mucho menor de ser publicados que los que obtienen unos resultados favorables a la intervención estudiada, especialmente cuando se trata de estudios patrocinados por fuentes privadas.

Una revisión sistemática de los estudios (n=39) que evaluaban la magnitud de este problema concluyó que la tasa de publicación de los ensayos clínicos era, en promedio, de solamente el 46%<sup>87</sup>. Tres estudios realizados en España, aunque con diferentes muestras de estudios y metodologías, han mostrado resultados similares<sup>88,89,90</sup>.

Dadas las implicaciones de este problema, complejo y multidimensional, algunos autores han señalado las responsabilidades compartidas de las diferentes partes involucradas en la realización de los ensayos clínicos: promotores, investigadores, comités de ética, agencias de financiación, agencias reguladoras y editores científicos<sup>91</sup>.

A pesar de la generalización de medidas que tratan de limitar el alcance de este problema, como sería el acuerdo tomado en el año 2005 por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE, por sus siglas en inglés) de exigir el registro prospectivo de los ensayos clínicos en un registro público y accesible (como sería, entre otros, clinicaltrials.gov) como requisito para su ulterior publicación, no parece que estas medidas hayan logrado minimizar suficientemente la magnitud del problema.

Un grupo internacional de investigadores han consensuado un conjunto de recomendaciones básicas para reducir los sesgos de diseminación que afectan a los estudios



de investigación<sup>92</sup>. Las recomendaciones (hasta un total de 47) van dirigidas a las agencias reguladoras, las compañías farmacéuticas y biotecnológicas, centros de investigación, investigadores, comités de ética, registros de ensayos clínicos, editores científicos, agencias de financiación y legisladores. De todas ellas, por su particular interés, en la tabla 3 se destacan las que atan a los centros de investigación, investigadores y comités de ética.

**Tabla 3.** Recomendaciones dirigidas a agentes clave de la investigación

<b>Centros de investigación</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Las instituciones de investigación deben brindar orientación y capacitación sobre las implicaciones y las posibles medidas para evitar el sesgo de difusión.</li><li>▪ Las instituciones de investigación no deben aceptar ninguna financiación que incluya cláusulas que impidan la difusión de datos.</li><li>▪ Las instituciones de investigación deben exigir la difusión de los resultados resumidos completos de todos los ensayos clínicos.</li></ul>
<b>Investigadores clínicos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Los investigadores deben registrar todos los ensayos que planean realizar antes del reclutamiento del primer participante.</li><li>▪ Los investigadores deben difundir los resultados resumidos completos (tan pronto como sea posible, pero a más tardar 12 meses) de todos los ensayos clínicos que realicen, es decir, a través de publicaciones en revistas y resultados/publicación de resultados en registros.</li><li>▪ Los investigadores deben poner a disposición del público los protocolos del ensayo, tanto en el registro donde se registra el ensayo como en el apéndice/material de apoyo con la publicación de la revista.</li></ul>
<b>Comités de Ética (CE)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Los CE deben exigir el registro de todos los ensayos clínicos antes del reclutamiento del primer participante</li><li>▪ Los CE deben exigir que los solicitantes se comprometan a poner a disposición del público los resultados resumidos completos</li><li>▪ Los CE deben alentar a los solicitantes a compartir datos anonimizados a nivel de paciente individual a pedido</li><li>▪ Los CE deben exigir que los solicitantes presenten informes anuales que describan la difusión de los resultados de sus estudios.</li></ul>



Por lo que respecta al Centro e Instituto de Investigación donde se ubica nuestro grupo de investigación, en el momento de realizarse los estudios que conforman esta tesis, no existía una política institucional que favoreciera la implementación de medidas para prevenir el sesgo de publicación. Quizás, en parte, esta sea una de las razones por las que, junto a la falta de experiencia de nuestro grupo en el manejo de las relaciones entre la empresa pública y privada para realizar investigación clínica no comercial, no se previó la necesidad de establecer un acuerdo por escrito que asegurara el compromiso de publicación y la garantía de acceso a la base de datos completa del estudio por parte de los investigadores. Los acuerdos verbales no se cumplieron, resultando imposible por parte de los investigadores hacer cumplir el acuerdo verbal. Tampoco la institución exigió ni revisó un acuerdo entre el laboratorio y la institución/investigadores como prerequisito para autorizar la realización del estudio. Aún más, tampoco la institución realizaba hasta ese momento un seguimiento para verificar el mandato de diseminar un resumen completo de los resultados de todos los ensayos clínicos que se realizan en el centro.

Por lo que respecta a los investigadores, sí se registró el estudio prospectivamente (antes de la inclusión del primer paciente) en el registro americano clinicaltrials.gov, conocedores de los requerimientos establecidos por el ICMJE y la previsión de publicar los resultados finales del estudio HESTAT. Dicho registro se realizó por parte de la compañía privada que financiaba el estudio, quienes luego no han cumplido con su responsabilidad de registrar un resumen completo de los resultados tal como requiere el registro, a pesar de haber recibido diversos requerimientos para ello. Al no disponer de los datos completos, los investigadores clínicos no han podido hacerlo en su lugar.

En cambio, sí fue posible la publicación del protocolo del estudio en una publicación científica, hecho que permite dar publicidad del estudio y evitar que su existencia



quede oculta. Sin embargo, lo que podría haber contribuido a que en algún momento se pudieran obtener y disseminar los resultados, desafortunadamente ya no será posible por causa de la desaparición de la compañía. En resumen, esta desafortunada experiencia apoya la recomendación de que los centros donde los investigadores clínicos realizan IC no comercial deben tener políticas institucionales con implementación de medidas, como sería la exigencia de convenios de colaboración claros y explícitos que obliguen a las partes a cumplir sus responsabilidades y, en caso de conflicto por incumplimiento, que permitan defender con eficacia los intereses de la parte pública a favor de la transparencia e integridad de la institución.

Finalmente, en cuanto al Comité de Ética, si bien se recuerda a los promotores su compromiso de publicar los resultados en el momento de la aprobación del estudio, no se disponen de los medios para realizar un completo seguimiento de todos los estudios autorizados (muy numerosos en nuestro Centro) con la finalidad de verificar su situación administrativa, las posibles incidencias y el cumplimiento con el deber de la diseminación de los resultados. En este momento, sí se realiza este seguimiento detallado de los estudios cuyo promotor es el propio Instituto, con el fin de preservar la integridad y buena reputación de la institución, pero no del resto de los estudios con promotor externo. Si se hubiera previsto esta circunstancia, quizás debería haberse optado por jugar un rol de mayor protagonismo y responsabilidad por parte de los investigadores clínicos en este estudio.

Sin embargo, las elevadas exigencias y complejidad de la gestión de un ensayo clínico con fármacos, y los limitados recursos para poder asumir esta responsabilidad añadida, hizo preferible que fuera la propia compañía la que ejerciera como único promotor. Quizás en un futuro cercano, en la medida que el centro disponga de una estructura más potente de apoyo a la investigación que descargue a los investigadores clíni-



cos de las tareas administrativas y de gestión involucradas en la realización de un estudio, se podría lograr que en un mayor número de ensayos clínicos donde se produce una colaboración entre empresa privada y nuestro centro, éste actúe como verdadero líder de la investigación asegurando así el control y el cumplimiento de estos requisitos. También, de no haber desaparecido la compañía, el CEIC podría aplicar la medida coercitiva de no autorizar nuevos estudios a los promotores que incumplen con este compromiso ético.

Más recientemente, a raíz del posicionamiento de la Organización Mundial de la Salud (2015) a favor de la obligatoriedad de diseminar los resultados de los estudios de investigación (WHO Statement on public disclosure of clinical trial results), la Unión Europea ha legislado a favor de esta medida en la nueva directiva sobre ensayos clínicos<sup>93</sup>. Esta directiva, a su vez, ha sido traspuesta a la nueva legislación española sobre ensayos clínicos del año 2015<sup>94</sup>. Quizás en este nuevo panorama, la situación haya mejorado, y el conflicto experimentado por nuestro grupo no se habría producido o bien hubiéramos dispuesto de herramientas para ejercer nuestro derecho e interés a favor de la transparencia. Nuevos estudios deberán evaluar hasta qué punto la reglamentación actual y los mecanismos establecidos están logrando una mayor transparencia y con ello restablecer la integridad del sistema de investigación.

#### **8.4 Limitaciones**

Respecto al primer estudio de esta tesis doctoral, la mayor limitación ha sido no haber firmado un acuerdo de colaboración por escrito con el laboratorio propietario de la molécula TT-173 para poder disponer de los resultados del ensayo clínico HESTAT como parte de la investigación de esta tesis doctoral. Esto es consecuencia de conflictos de intereses enfrentados. Por un lado, el objetivo de la doctoranda era obtener cono-



cimiento y confió en la buena voluntad del laboratorio aceptando un acuerdo verbal y, por otro lado, el objetivo del laboratorio era mantener los intereses económicos de la compañía. Como ha quedado recogido en esta memoria, prevaleció el objetivo del laboratorio.

Respecto al ensayo clínico de farmacocinética poblacional con ATX, se han de tener en cuenta algunas limitaciones del estudio en el momento de interpretar los resultados. Dado que este fue el primer ensayo clínico farmacocinético de ATX administrado directamente en el campo quirúrgico intraarticular en pacientes intervenidos de cirugía protésica de rodilla, los parámetros farmacocinéticos observados deben ser reproducidos en otros estudios. Otra limitación surge del hecho de que desconocemos el papel que puede haber jugado sobre los resultados farmacocinéticos la formulación del ATX utilizada en su administración directa sobre un campo quirúrgico intraarticular y su administración en forma de instilación. Asimismo, no se ha estudiado el efecto que pueda tener la anestesia o el propio acto quirúrgico sobre los parámetros farmacocinéticos.

## **8.5 Trabajos futuros de la Línea de investigación**

Los resultados obtenidos en el segundo trabajo de esta tesis doctoral son la continuidad de una línea de una investigación viva. Nuevas dudas, nuevas preguntas han surgido a lo largo de estos años de duro trabajo y tras la interpretación de los resultados. Realizar estudios de investigación encaminados a dar respuesta a las mismas complementaría o reforzaría la utilización de ATX en la cirugía de la ATR. A continuación, se enumeran las mismas, basados en los resultados del segundo trabajo de esta tesis doctoral:



1.- Respecto al protocolo asistencial de la administración intravenoso ATX en cirugía protésica de cadera y rodilla ¿Se podría administrar sólo una dosis de ATX por vía intravenosa en vez de dos sin perder la relación beneficio-riesgo óptima?

Se ha planteado un ensayo clínico de eficacia y seguridad en que se evaluaría la administración de dos dosis (grupo control) frente a una dosis (grupo experimental) de ATX en cirugía protésica de cadera y rodilla.

2.- Respecto a la vía administración “intraarticular directa sobre el campo quirúrgico”, se ha de acabar de definir cuál es la mejor posología y cuál es la mejor manera de administrar el ATX. Se ha planteado dos ensayos clínicos de eficacia y seguridad.

2.1 En el primer ensayo clínico se evaluaría la concentración utilizada en el segundo trabajo de esta tesis (grupo control) y una concentración menor (grupo experimental) a definir (probablemente la mitad de la dosis) en ATR.

2.2 El segundo ensayo clínico se evaluaría la forma de administración. Se evaluaría la administración de una misma concentración de ATX mediante instilación (grupo control -misma manera de administración que a la utilizada en el segundo trabajo de esta memoria) y mediante irrigación (grupo experimental).





## **9.- Conclusiones**



## **9.- Conclusiones**

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

### **Conclusión 1.**

No se puede llegar a una conclusión respecto a la eficacia y seguridad de la molécula TT-173, dado que sólo se dispone de resultados parciales de nuestro centro. Éstos sugieren que el nuevo antifibrinolítico TT-173 es seguro, aunque no ha mostrado ser eficaz, al no haberse observado una reducción significativa en el sangrado en pacientes intervenidos de una artroplastia total de rodilla en comparación con suero salino.

### **Conclusión 2.**

La instilación de 1g de ácido tranexámico sobre el campo quirúrgico intraarticular de la cirugía protésica de rodilla consigue concentraciones plasmáticas antifibrinolíticas.

### **Conclusión 3.**

La instilación de 1g de ácido tranexámico sobre el campo quirúrgico intraarticular de la cirugía protésica de rodilla podría ser una vía de administración alternativa a la vía intravenosa, especialmente en pacientes en los que actualmente está contraindicado el ácido tranexámico intravenoso.

### **Conclusión 4.**

El protocolo de administración de ácido tranexámico utilizado en nuestra práctica clínica en las intervenciones de prótesis total de rodilla podría ser modificado y sólo administrar una dosis de ácido tranexámico. Sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos que ratifiquen esta conclusión.



### **Conclusión 5.**

Se necesitan mecanismos que aseguren la ética y la transparencia en la investigación, mediante la publicación de los resultados de los estudios de investigación clínica. Estos mecanismos deberían aplicarse tanto en la investigación clínica no comercial como en la investigación resultado de la colaboración entre el ámbito público y la empresa privada.

### **Conclusión 6.**

La investigación clínica independiente es imprescindible para abordar preguntas de interés clínico centradas en los pacientes y sus necesidades y aporta mayores garantías de transparencia para la publicación de los resultados que la investigación clínica privada.





## **10.- Anexo**



## **10. Anexo. Índice y leyendas de tablas y figuras**

Tabla 1. Clasificación radiológica de la gonartrosis.

Tabla 2. Estudios, publicaciones y becas otorgadas dentro de la línea de investigación del grupo de trabajo del “Hospital de la Santa Creu i Sant Pau”.

Tabla 3. Recomendaciones dirigidas a agentes clave.

Figura 1. Imagen clínica de la exposición intraoperatoria de la superficie articular femoral y tibial de una rodilla afectada por gonartrosis.

Figura 2. Radiografía telemétrica de ambas extremidades inferiores que muestra gonartrosis bilateral con afectación predominante de compartimento interno.

Figura 3. Radiografía telemétrica en la que se observa ATR izq.

Figura 4. Radiografía de perfil ATR izq.

Figura 5. Radiografía de un paciente afecto de Artritis reumatoide: Genuvaro secundario a cambios degenerativos del compartimento femorotibial medial consistentes en pinzamiento articular con esclerosis subcondral del compartimento interno.

Figura 6. Prótesis total rodilla primaria.

Figura 7. Prótesis de rodilla con vástagos.

Figura 8. Estructura molecular del ATX.

Figura 9. Protocolo asistencial de administración de ATX intravenoso del HSCSP en la cirugía de prótesis total de rodilla primaria y de revisión.

Figura 10. Imágenes clínicas intraoperatorias tomadas durante la colocación de una artroplastia total de rodilla primaria, en el momento preciso en el que se procede a la aplicación del ATX tópico por vía IACQ. Con esta foto pretendemos mostrar la amplia



exposición del lecho vascular de las partes blandas articulares, con infinidad de boquillas vasculares a través de las que se podría producir una absorción sistémica del ATX.

Figura 11. Resultados estudio TETIS: tiempo para la formación de coágulos.

Figura 12. Resultados estudio EHTIC: tiempo hasta la hemostasia.

Figura 13. Evolución de la concentración plasmática de Hb a lo largo del estudio.





---

## **11.- Bibliografía**



---

## **12.- Bibliografía**

<sup>1</sup> Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016 Oct 8; 388 (10053): 1545-1602.

<sup>2</sup> García Ramiro S, Segur Vilalta JM, Vilalta Bou C . Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Instituto Clínico del Aparato Locomotor. Hospital Clínic. Barcelona. España. Elsevier 2002; 40: 98-107.

<sup>3</sup> Kuttapitiya A, Assi L, Laing K, Hing C, Mitchell P, Whitley G et al. Microarray analysis of bone marrow lesions in osteoarthritis demonstrates upregulation of genes implicated in osteochondral turnover, neurogenesis and inflammation. Ann Rheum Dis. 2017; 76(10): 1764-1773.

<sup>4</sup> Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and therapeutic criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum. 1986; 29(8): 1039-49.

<sup>5</sup> Sanchez Martín M.M, Vasallo Prieto JL, Vega Castrillo A. Patología degenerativa de la rodilla. Manual de Cirugía Ortopédica y Traumatología, 2da edición, Editorial Medica Panamericana S. A. 2010: 1293-300.

<sup>6</sup> Ahlback S. Osteoarthritis of the knee. A radiographic investigation. Acta Radiol Diagn. 1968; 277:7-72.

<sup>7</sup> Hernigou PH, Bedevielle D, Bebeyre J, Goutallier D. Proximal tibial osteotomy for osteoarthritis with varus deformity. J Bone Joint Surg (Am). 1987; 69:332-54.

<sup>8</sup> Urban MK. Anesthesia para la cirugía ortopédica. Miller's Anesthesia, Anesthesia. Elsevier; 2010.



<sup>9</sup> Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria (FENIN). [Consultado 10 Jul 2015].

Disponible en:<http://www.fenin.es>

<sup>10</sup> Saleh KJ, Santos ER, Ghomrawi HM, Parvizi J, Mulhall KJ. Clin Orthop Relat Res. 2006 May; 446:15-21. Socioeconomic issues and demographics of total knee arthroplasty revision.

<sup>11</sup> Insall, JN. Historical development, classification, and characteristics of knee prostheses. In: Surgery of the knee, 2nd ed., Insall JN (Ed), Churchill Livingstone, New York. 1993.

<sup>12</sup> Kalairajah Y, Phil M, Simpson D. Blood loss after total knee replacement. J Bone Joint Surg (Br). 2005; 87:1480-2.

<sup>13</sup> Cushner FD, Foley I, Kessler D, Scuderi G, W. Scott WN. Blood management in revision total knee arthroplasty. Clin Orthop. 2002; 404: 247-55.

<sup>14</sup> Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. Br J Anaesth. 2003; 90: 596-9.

<sup>15</sup> Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other indications. Drugs. 1999; 57: 1005-32.

<sup>16</sup> Anderson L, Nilsson IM, Nihehn JE, Hedner U, Granstrand B, Melander B. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminoethyl cyclohexane carboxylic acid. Scand J Haematol. 1965; 2: 230-47.

<sup>17</sup> Isetta, 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.

<sup>18</sup> Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. Acta Orthop Scand. 1976; 47: 486-88.

<sup>19</sup> Isetta C, Fisher F, Garraffo R. Plasma antifibrinolytic activity after two injections of two dosage of tranexamic acid. Br J Anaesth. 1997; 78:2-35.



<sup>20</sup> 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: 411-29.

<sup>21</sup> Casati V, Bellotti F, Gerli C. Tranexamic acid administration after cardiac surgery, a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Anesthesiology. 2001; 94: 8-14.

<sup>22</sup> Ellis MH, Fredman B, Zohar E, Ifrach N, Jedeikin R. The effect of tourniquet application, tranexamic acid, and desmopressin on the procoagulant and fibrinolytic systems during total knee replacement. J Clin Anesth. 2001; 13: 509-13.

<sup>23</sup> 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.

<sup>24</sup> Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Amchafibrin 500 mg solución inyectable: <http://aemps.es/cima/pdfs/es/ft/53939/FT53939.pdf>.

<sup>25</sup> Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, et al. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2013 May; 60: 263.

<sup>26</sup> West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF, et al. Systems to rate the strength of scientific evidence. Evid Rep Technol Assess (Summ). 2002; (47): 1-11.

<sup>27</sup> Cheung ZB, Anthony SG, Forsh DA, et al. Utilization, effectiveness, and safety of tranexamic acid use in hip fracture surgery: A population-based study. J Orthop. 2020; 20: 167-172. Published 2020 Jan 28. doi:10.1016/j.jor.2020.01.040

<sup>28</sup> CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010; 376: 23-32.

<sup>29</sup> Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. Br J Anaesth. 2003; 90: 596-9.



- 
- <sup>30</sup> Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 3: CD001886.
- <sup>31</sup> Benoni G, Fredin H, Knebel R, Nilsson P. Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind study in 40 primary operations. Acta Orthop Scand. 2001; 72: 442-8.
- <sup>32</sup> Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, Vela E, Puig L, Escolano F. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. Transfusion. 2008; 48: 519-25.
- <sup>33</sup> Rajesparan K, Biant LC, Ahmad M, Field RE. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. J Bone Joint Surg (Br). 2009; 91: 776-83.
- <sup>34</sup> Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: A systematic review of randomized trials. Thromb Res. 2009; 123: 687-96.
- <sup>35</sup> Lozano M, Basora M, Peidro L, Merino I, Segur JM, Pereira A, Salazar F, Cid J, Lozano L, Mazzara R, Macule F. Effectiveness and safety of tranexamic acid administration during total knee arthroplasty. Vox Sang. 2008; 95: 39-44.
- <sup>36</sup> Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. Transfusion. 2005; 45: 1302-7.
- <sup>37</sup> Haratian A, Shelby T, Hasan LK, Bolia IK, Weber AE, Petriglano FA. Utilization of Tranexamic Acid in Surgical Orthopaedic Practice: Indications and Current Considerations. Orthop Res Rev. 2021 Oct 19;13:187-199. doi: 10.2147/ORR.S321881. PMID: 34703327; PMCID: PMC8541761.



---

<sup>38</sup> Ho KM, Ismail H. Use of intravenous Tranexamic Acid to Reduce Allogeneic Blood Transfusion in Total Hip and Knee Arthroplasty. A Meta-analysis. *Anaesth Intensive Care*. 2003; 31: 529-37.

<sup>39</sup> Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, Samama CM, Molliex S. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery?. *Anesthesiology*. 2006; 105: 1034-46.

<sup>40</sup> Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and metaanalysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2011; 93:39-46.

<sup>41</sup> Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason JM. Tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and metaanalysis. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2011; 93: 1577-85.

<sup>42</sup> Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2012; 94: 1153-9.

<sup>43</sup> Jenkins HP, Jampolis R,. Control of hemorrhage by gelatin sponge in experimental wounds of the great vessels and the heart. *Proc Inst Med Chic*. 1947 May 15; 16(14): 403. PMID: 20239424.

<sup>44</sup> Jenkins HP, Janda R, Clarke J. Clinical and experimental observations on the use of gelatin sponge or foam. *Surgery*. 1946 Jul; 20(1): 124-32. PMID: 20992243.

<sup>45</sup> Witherspoon DE, Gutmann JL. Haemostasis in periradicular surgery. *Int Endod J*. 1996 May; 29(3): 135-49. doi: 10.1111/j.1365-2591.1996.tb01360.x. PMID: 9206418.

<sup>46</sup> Tompeck AJ, Gajdhar AUR, Dowling M, Johnson SB, Barie PS, Winchell RJ, et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020; 88(1): e1-e21. doi: 10.1097/TA.0000000000002508.



<sup>47</sup> Lawson JH, Lynn KA, Vanmatre RM, Domzalski T, Klemp KF, Ortel TL, et al. Antihuman factor V antibodies after use of relatively pure bovine thrombin. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79(3): 1037-1038.

<sup>48</sup> Masci E, Santoleri L, Belloni F, Bottero L, Stefanini P, Faillace G, et al. Topical hemostatic agents in surgical practice. *Transfus Apher Sci.* 2011; 45(3): 305-311.  
doi:10.1016/j.transci.2011.10.013.

<sup>49</sup> Arévalo AG, Juárez JC, Laluezza P, Gorgas MQ. Hemostáticos tópicos: revisión y sistematización. *Panorama Actual Med.* 2020; 44(435): 860-865.

<sup>50</sup> Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Albala DM, Shapiro ML, Lawson JH. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use. *Ann Surg.* 2010 Feb; 251(2): 217-28. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c3bcc. PMID: 20010084.

<sup>51</sup> Pereira BM, Bortoto JB, Fraga GP. Topical hemostatic agents in surgery: review and prospects. *Rev Col Bras Cir.* 2018 Oct 18; 45(5): e1900. Portuguese, English. doi: 10.1590/0100-6991e-20181900. PMID: 30365692.

<sup>52</sup> Tompeck AJ, Gajdhar AUR, Dowling M, Johnson SB, Barie PS, Winchell RJ, et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;88(1): e1-e21. doi: 10.1097/TA.0000000000002508.

<sup>53</sup> Sanabrias Fernández de Sevilla R, Sánchez Guerrero A. Productos sanitarios frontera. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(424): 719-24.

<sup>54</sup> [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla29\\_2.htm](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla29_2.htm)

<sup>55</sup> <https://cerca.cat/>

<sup>56</sup> Aguilera X, Martinez-Zapata MJ, Bosch A, Urrútia G, González JC, Jordan M, et al. 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 Nov 20; 95(22): 2001-7. doi: 10.2106/JBJS.L.01182. PMID: 24257657.



- 
- <sup>57</sup> Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Hinarejos P, Jordán M, Leal J, González JC, et al. 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 Jul; 135(7): 1017-25. doi: 10.1007/s00402-015-2232-8. Epub 2015 May 7. PMID: 25944156.
- <sup>58</sup> Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Hinarejos P, Jordán M, Leal J, González JC, et al. 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 Jul; 135(7): 1017-25. doi: 10.1007/s00402-015-2232-8. Epub 2015 May 7. PMID: 25944156.
- <sup>59</sup> Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Bosch A, Urrútia G, González JC, Jordan M, et al. Efficacy and safety of fibrin glue and tranexamic acid to prevent postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized controlled clinical trial. *J Bone Joint Surg (Am).* 2013; 95: 2001-7.
- <sup>60</sup> Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Hinarejos P, Jordán M, Leal J, González J. C, et al. Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total knee arthroplasty: a multicenter, randomized, controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015; 135: 1017-25.
- <sup>61</sup> Aguilera X, Videla S, Almenara M, Fernández JA, Gich I, Celaya F . Effectiveness of tranexamic acid in revision total knee arthroplasty". *Acta Orthop Belg.* 2012; 78: 68-74.
- <sup>62</sup> Da-Costa BR, Hari R, Jüni P. Intra-articular Corticosteroids for Osteoarthritis of the Knee. *JAMA.* 2016; 316(24): 2671-2672. doi:10.1001/jama.2016.17565.
- <sup>63</sup> Oakley GM, Harvey RJ. Topical Steroids. *Adv Otorhinolaryngol.* 2016;79: 121-130. doi: 10.1159/000445148.
- <sup>64</sup> Myers SP, Kutcher ME, Rosengart MR, Sperry JL, Peitzman AB, Brown JB, et al. Tranexamic acid administration is associated with an increased risk of posttraumatic venous thromboembolism. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019; 86(1): 20-27. doi: 10.1097/TA.0000000000002061.



<sup>65</sup> Otega-Andreu M, Pérez-Chrzanowska H, Figueiredo R, Gómez-Barrena E: Blood loss control with two doses of tranexamic acid in multimodal protocol for total knee arthroplasty. *The Open Orthopaedics Journal* 2011; 5: 44 -48.

<sup>66</sup> 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-B: 702-5.

<sup>67</sup> Picetti R, Shakur-Still H, Medcalf RL, Standing JF, Roberts I. What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019; 30(1): 1-10. doi: 10.1097/MBC.0000000000000789.

<sup>68</sup> Yang QJ, Jerath A, Bies RR, Wąsowicz M, Pang KS. Pharmacokinetic modeling of tranexamic acid for patients undergoing cardiac surgery with normal renal function and model simulations for patients with renal impairment. *Biopharm Drug Dispos*. 2015; 36(5): 294-307. doi: 10.1002/bdd.1941.

<sup>69</sup> Mezzano D, Panes O, Muñoz B, et al. Tranexamic acid inhibits fibrinolysis, shortens the bleeding time and improves platelet function in patients with chronic renal failure. *Thromb Haemost*. 1999; 82(4): 1250-1254.

<sup>70</sup> Lecker I, Wang DS, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol*. 2016; 79(1): 18-26. doi:10.1002/ana.24558.

<sup>71</sup> Ausen K, Pleym H, Liu J, Hegstad S, Bersas H, Pavlovic I, et al al. Serum Concentrations and Pharmacokinetics of Tranexamic Acid after Two Means of Topical Administration in Massive Weight Loss Skin-Reducing Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2019; 143(6): 1169e-1178e. doi: 10.1097/PRS.0000000000005620.

<sup>72</sup> Jiang T, Song K, Yao Y, Pan P, Jiang Q. Perioperative allogenic blood transfusion increases the incidence of postoperative deep vein thrombosis in total knee and hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2019; 14(1): 235. Published 2019 Jul 23. doi: 10.1186/s13018-019-1270-2.



- 
- <sup>73</sup> Chornenki NLJ, Um KJ, Mendoza PA, Samienezhad A, Swarup V, Chai-Adisaksopha C, et al. Risk of venous and arterial thrombosis in non-surgical patients receiving systemic tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019; 179: 81-86. doi: 10.1016/j.thromres.
- <sup>74</sup> Xu S, Chen JY, Zheng Q, Nung N, Chia S, Jin K, et al. The safest and most efficacious route of tranexamic acid administration in total joint arthroplasty: A systematic review and network meta-analysis. *Thromb Res.* 2019; 176: 61-66. doi: 10.1016/j.thromres.2019.02.006.
- <sup>75</sup> Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *Journal of Chronic Disease* 1967; 20: 637-648.
- <sup>76</sup> Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ* 2015; 350: h2147.
- <sup>77</sup> Chalmers I. (1990). Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA*, 263(10), 1405–1408.
- <sup>78</sup> Sterling TD. Publication Decisions and Their Possible Effects on Inferences Drawn from Tests of Significance--Or Vice Versa. *Journal of the American Statistical Association*, 1959; 54(285): 30–34.
- <sup>79</sup> Simes R. J. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 4(10), 1529–1541.
- <sup>80</sup> Simes R. J. Confronting publication bias: a cohort design for meta-analysis. *Stat Med.* 1987; 6(1): 11–29.
- <sup>81</sup> Dickersin, K., & Min, Y. I. Publication bias: the problem that won't go away. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 703: 135–148.
- <sup>82</sup> Dickersin K. How important is publication bias? A synthesis of available data. *AIDS Educ Prev.* 1997; 9 (1Suppl): 15–21.



<sup>83</sup> Rasmussen, N., Lee, K., & Bero, L. Association of trial registration with the results and conclusions of published trials of new oncology drugs. *Trials.* 2009; 10: 116.

<sup>84</sup> Bero, L, Oostvogel, F, Bacchetti, P., & Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med.* 2007; 4(6): e184.

<sup>85</sup> Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, Montori VM, Schünemann H, Sprague S, et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ.* 2004; 170(4): 477–480.

<sup>86</sup> Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009.

<sup>87</sup> Schmucker C, Schell LK, Portalupi S, Oeller P, Cabrera L, Bassler D, et al. Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries. *PloS One.* 2014; 9(12), e114023.

<sup>88</sup> Pich J, Carné X, Arnaiz JA, Gómez B, Trilla A, Rodés, J. Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. *Lancet.* 2003; 361 (9362): 1015-1016.

<sup>89</sup> Suñé P, Suñé JM, Montoro JB. Positive outcomes influence the rate and time to publication, but not the impact factor of publications of clinical trial results. *PloS One.* 2013; 8(1) e54583.

<sup>90</sup> Urrútia G, Ballesteros M, Djulbegovic B, Gich I, Roqué M, Bonfill X. Cancer randomized trials showed that dissemination bias is still a problem to be solved. *J Clin Epidemiol.* 2016; 77: 84-90.

<sup>91</sup> Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *BMJ.* 1996; 313 (7069): 1390-1393.

<sup>92</sup> Meerpohl JJ, Schell LK, Bassler D, Gallus S, Kleijnen J, Kulig M, et al. Evidence-informed recommendations to reduce dissemination bias in clinical research: conclusions from the OPEN



---

(Overcome failure to Publish nEgative fiNdings) project based on an international consensus meeting. BMJ Open. 2015; 5(5), e006666.

<sup>93</sup> Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

<sup>94</sup> Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.