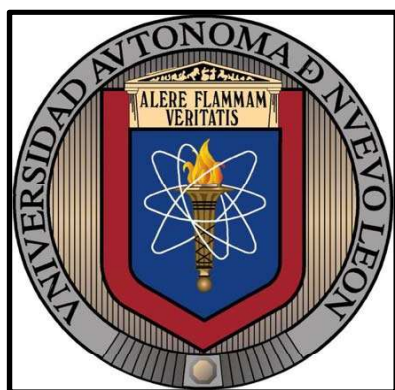


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LÉON (U.A.N.L.)
FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO
SUBDIRECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA



“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DEL USO DE ÁCIDO TRANEXÁMICO CONTRA EL ÁCIDO EPSILON (ϵ)AMINOCAPRÓICO POR VÍA ORAL PARA LA DISMINUCIÓN DEL SANGRADO POST-OPERATORIO Y EL ÍNDICE DE TRANSFUSIÓN EN EL REMPLAZO TOTAL DE RODILLA PRIMARIO. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO, ALEATORIZADO Y DOBLE CIEGO”.

Por:

DR. RODOLFO MORALES AVALOS

Como requisito parcial para obtener el Grado Académico de
ESPECIALISTA EN ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA

NOVIEMBRE, 2019

“Estudio comparativo de la eficacia del uso de Ácido Tranexámico contra el Ácido ϵ -Aminocapróico por vía oral para la disminución del sangrado post-operatorio y el índice de transfusión en el remplazo total de rodilla primario. Ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego”.

Aprobación de tesis (Firmas):



Prof. Dr. med. José Félix Vilchez Cavazos

Director de Tesis



Prof. Dr. med. Tomás Ramos Morales

Co-Director de Tesis

Prof. Dr. med. Víctor Manuel Peña Martínez

Jefe del Servicio de Ortopedia y Traumatología



Prof. Dr. med. Santiago de la Garza Castro

Jefe de Enseñanza de Posgrado de Ortopedia y Traumatología

Prof. Dr. med. Carlos Alberto Acosta Olivo

Coordinador de Investigación de Ortopedia y Traumatología



Prof. Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

“Estudio comparativo de la eficacia del uso de Ácido Tranexámico contra Ácido ϵ -Aminocapróico por vía oral para la disminución del sangrado post-operatorio y el índice de transfusión en el remplazo total de rodilla primario. Ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego”.

Por:

Dr. Rodolfo Morales Avalos

Éste trabajo se realizó en el Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” bajo la Dirección del **Prof. Dr. med. José Félix Vílchez Cavazos** quien informa que la tesis presentada por el **Dr. Rodolfo Morales Avalos** realizada bajo su dirección, tiene las exigencias metodológicas y científicas para ser presentada.

Firmas:

Prof. Dr. med. José Félix Vílchez Cavazos

Director de Tesis

DEDICATORIA

A mis abuelos (†),

A mis padres

y A mis hermanos...

Siempre están con migo.....

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. med. Félix Vilchez Cavazos**, Profesor del Servicio de Ortopedia y Traumatología y uno de mis tutores, por permitirme adentrarme e interesarme en la que ahora es mi especialidad, por ser estricto con migo y mantenerme con los pies sobre la tierra. Pero sobre todo gracias por permitirme seguir desarrollándome como científico durante estos 4 años. Usted (porque nunca le podría hablar de tu) siempre ha sido mi modelo a seguir como Médico-Profesor-Investigador, no es coincidencia que siga sus pasos.

Al **Dr. med. Víctor Manuel Peña Martínez**, Jefe del Servicio de Ortopedia y Traumatología por todas las veces que llegue a su oficina a solicitar apoyo y siempre encontré un **SI** como respuesta, por todas sus enseñanzas en Traumatología, por hacerme sentir con toda la confianza desde el primer día de mi residencia y por siempre atender mis llamadas en la madrugada para sacarme de algún apuro quirúrgico. Porque al llegar a mi residencia tenia miedo de no poder seguir desarrollándome como científico y no pude estar mas equivocado, pues siempre encontré las puertas abiertas para seguir realizando esta labor.

A mis colaboradores en esta tesis: El **Dr. med. Tomas Ramos Morales**, **Dr. med. Domingo Garay Mendoza**, **Dra. med. Ana María Espinoza Galindo**, **Dra. Jessica K. Cerda**, **Dra. Nancy Valdés** y al **Est. Ernesto Martínez** (estos últimos tres estudiantes míos) por ayudarme en la realización del presente protocolo.

A la **Dra. Priscila Madelein Requena Araujo**, por enseñarme tantas cosas. Fue la responsable de convertirme en un médico mas humano y mas espiritual. Gracias por todo el apoyo incondicional, los buenos momentos pasados y los que faltan.

A mis hermanos de yeso: **Nano, Pancho, Villa y Zamu** (la generación dorada) porque sin ellos este largo camino no hubiera sido tan lleno de felices y buenos momentos (y sin duda sin tantos pollos matones), les debo mucho a los 4, aprendí un sin fin de cosas de cada uno de ellos.

A mi buen amigo **Emmanuel Baena**, por ayudarme siempre con una sonrisa en el rostro en los momentos mas difíciles de mi residencia, pero sobre todo por hacerme reír. A mi compañero y maestro **Raymundo Rodríguez** el mejor residente que conocí en mi etapa de formación, solo quería (y quiero) ser como el, la única persona por la que me dejaría operar.

Al **Dr. C. Rodrigo Elizondo Omaña**, Profesor del Departamento de Anatomía Humana, por apoyarme todos estos años en mi vida personal y profesional, por recibirme siempre para platicar por las tardes y por ser un segundo padre para mi.

Al **Dr. med. José Gerardo González González**, Subdirector de Investigación, por apoyarme en el desarrollo de mis protocolos de Investigación de manera académica y con recursos para poder asistir a congresos internacionales para compartir y presentar mis resultados. La investigación de esta Facultad no podría estar en mejores manos.

Al **Prof. Dr. med. Joan Carles Monllau García**, Jefe de la Unidad de Rodilla del I.C.A.T.M.E. en el Hospital Universitario Quiron-Dexeus en Barcelona, por recibirme

en dos ocasiones en su Unidad (y recibirme pronto una tercera mas) y por hacerme sentir en casa siempre; pero sobre todo por dos cosas: 1. Mantener su sencillez a pesar de la talla de cirujano internacional que es y 2. Aumentar mis ganas de convertirme en cirujano de rodilla y artroscopía y poder algún día compartir lo aprendido con el en mi país. Me siento muy orgulloso de ser su estudiante.

A todos los Profesores y Residentes del Servicio de Ortopedia y Traumatología de la Facultad de Medicina y el Hospital Universitario de la U.A.N.L. por tantas enseñanzas y tanto tiempo dedicado a mi educación. **A Maricruz, Lupita, Adriana, Perla, Mayleen, Blanca, Blanquita, May, Lili, Lucy, Omar, Jorge, Margarito, Chuy, Dimas, Juanjo, Juany, Mere, Anita y Karen** por alimentarme, protegerme y hacer de mi día a día mas fácil y divertido durante mi residencia.

Además deseo dar especiales agradecimientos a la **Lic. Mariana Oviedo de León** y al **Dr. med. Yanko Castro Govea** por las facilidades prestadas para la realización del presente estudio en el área de Quirófano así como al **Dr. med. Felipe Gerardo Rendón Elías** por la ayuda prestada para la realización de las ecografías realizadas en el presente estudio.

A la **Universidad Autónoma de Nuevo León**, mi alma mater, la máxima casa de estudios quién me ha permitido crecer y desarrollarme como médico, científico y como persona, muchos de mis mejores momentos los he pasado ahí mismo.

GRACIAS TOTALES.....!!!!

DR. RODOLFO MORALES AVALOS (RODO)

“PER ASPERA AD ASTRA”

(A través del esfuerzo hacia las estrellas...)

“Si he sido capaz de mirar mas allá que otros. Ha sido porque he estado parado sobre hombros de gigantes...”

Sir Isaac Newton (1642-1727)

“Dejemos que el futuro diga la verdad y juzguemos a cada uno según sus logros y sus objetivos. El presente es de ustedes, pero el futuro, por el que tanto he trabajado, me pertenece a mi y solo a mi...”

Nikola Tesla (1856-1943)

TABLA DE CONTENIDO

CONTENIDO	PÁGINA
Índice (Tabla de contenido)	IX
Índice de Figuras.....	XI
Índice de Tablas.....	XIV
Lista de Abreviaturas.....	XV
Resumen.....	3
Palabras Clave.....	5
Abstract.....	6
Key Words.....	8
Introducción.....	9
CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO.....	11
1.1 Osteoartrosis de rodilla.....	12
1.2 Artroplastía total de rodilla y sangrado asociado.....	16
1.3 Estrategias de conservación sanguínea en la ATR.....	17
1.4 Estrategias previas para el ahorro sanguíneo en la ART.....	18
1.5 El Sistema Fibrinolítico.....	19
1.6 El Sistema Antibrinolítico.....	20
1.6.1 Ácido tranexámico.....	20
1.6.2 Ácido Aminocapróico.....	21
1.7 Inhibidores del Sistema Fibrinolítico.....	22
CAPÍTULO 2: ANTECEDENTES	24
2.1 Estudios básicos previos.....	25
2.2 Usos clínicos previos de los antifibrinolíticos.....	27
2.3 Estudios clínicos previos: Uso de fármacos por vía oral.....	28
2.4 Estudios clínicos previos: Uso de múltiples dosis.....	28
2.5 Estudios comparativos previos: Prótesis Total de Cadera y Rodilla.....	29
CAPÍTULO 3: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
CAPÍTULO 4 JUSTIFICACIÓN.....	33
CAPÍTULO 5: HIPÓTESIS.....	35
5.1 Hipótesis de trabajo o alterna.....	36
5.2 Hipótesis nula.....	36
CAPÍTULO 6: OBJETIVOS.....	37
6.1 Objetivo General.....	38
6.2 Objetivos Específicos.....	38

CAPÍTULO 7: VARIABLES DEL ESTUDIO	40
CAPÍTULO 8: MATERIALES Y MÉTODOS	42
8.1 Tipo de Estudio.....	43
8.2 Diseño del Estudio.....	43
8.3 Consideraciones Éticas.....	43
8.4 Reclutamiento.....	44
8.5 Características y criterios de la población.....	45
8.5.1 Criterios de Inclusión.....	45
8.5.2 Criterios de Exclusión.....	49
8.5.3 Criterios de Eliminación.....	50
8.6 Tamaño de la población y Cálculo del tamaño de la muestra.....	51
8.7 Lugar de Referencia.....	52
8.8 Aleatorización.....	53
8.9 Fase experimental del ensayo.....	53
8.10 Consideraciones preoperatorias.....	55
8.11 Técnica quirúrgica e implantes ortopédicos utilizados.....	57
8.11.1 Corte femoral distal.....	60
8.11.2 Corte tibial.....	61
8.11.3 Espacio en extensión y balance inicial.....	63
8.11.4 Cortes femorales anteriores y posteriores.....	64
8.11.5 Corte del cajón central.....	66
8.11.6 Medición del componente tibial.....	67
8.11.7 Rótula.....	69
8.11.8 Cementación.....	69
8.11.9 Cierre.....	71
8.12 Manejo Post operatorio.....	74
8.13 Criterios de transfusión sanguínea.....	76
8.14 Alta médica.....	77
8.15 Mediciones y desenlaces de interés.....	78
8.16 Análisis estadístico.....	81
CAPÍTULO 9: RESULTADOS	82
9.1 Características demográficas de la población.....	85
9.2 Pérdida sanguínea, descenso de la hemoglobina y hematocrito y escalas aplicadas.....	87
9.3 Complicaciones y efectos secundarios relacionados al uso del fármaco.....	92
9.4 Resultados radiográficos.....	95
CAPÍTULO 10: DISCUSIÓN	98
10.1 Fortalezas y limitaciones del estudio.....	113
CAPÍTULO 11: CONCLUSIONES	114
CAPÍTULO 12: REFERENCIAS	116
CAPÍTULO 13: RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	133
CAPÍTULO 14: ANEXOS	135

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURAS	PÁGINA
Figura 1. Fotografía de una rodilla con OA avanzada	12
Figura 2. Zona de dolor referida por los pacientes con OA avanzada de rodillas.	13
Figura 3. Resonancia magnética de un paciente con una menisctomía previa, la cuál se considera un factor de riesgo para el desarrollo de OA subsecuente.	14
Figura 4. Esquema representativo del sistema fibrinolítico y los sitios de unión de la Antiplasmina y el Activador del Plasminógeno.	20
Figura 5. Sitio de acción de los Activadores tisulares del plasminógeno y los medicamentos antifibrinolíticos en el sistema fibrinolítico.	22
Figura 6. Estudios previos han utilizado ATX como hemostático en el contexto de una ATR primaria de manera tópica.	27
Figura 7. Fotografías de las cartas de aceptación de los comités de Ética en Investigación y Comité de Investigación del Protocolo. El Protocolo también fue registrado en la pagina <i>Clinical Trials.gov</i> .	44
Figura 8. Ejemplos de radiografías de pacientes incluidos en el presente protocolo, Nótese el grado avanzado de desgaste articular y las deformidades en el plano coronal que presentaban los pacientes.	46
Figura 9. Caso de artrosis post-traumática de paciente incluido en el estudio. Radiografías y tomografía del paciente donde puede observarse la falta de consolidación de la fractura previa y el desarrollo de una OA avanzada.	48
Figura 10. Formula utilizada para el cálculo del tamaño de la muestra	51
Figura 11. Área de Internamiento del Servicio de Ortopedia y Traumatología (izquierda) y Departamento de Terapéutica Quirúrgica del Hospital Universitario (derecha).	52
Figura 12. Fotografía de los medicamento utilizados en la realización del presente estudio. Marcas comerciales Lysteda® y Amicar®.	54
Figura 13. Posición de la rodilla para la realización de las cirugías.	57
Figura 14. Modelo de prótesis Vanguard® (2 imágenes de la izquierda) y Modelo de prótesis Sigma® (2 imágenes a la derecha) utilizadas en el presente estudio.	57
Figura 15. Instrumentos y cajas de material para la colocación de la prótesis Vanguard® de Biomet® utilizada en 40 pacientes.	58
Figura 16. Instrumentos y cajas de material para la colocación de la prótesis Sigma® de Depuy Synthes® utilizada en 52 pacientes.	58
Figura 17. Marcaje de las referencias anatómicas e incisión en piel.	59

- Figura 18.** A la izquierda vemos las marca previo al brocado para la guía endomedular de fémur, que en este caso la planificación arrojó debía entrar medial a la línea media. A la derecha vemos el bloque de corte instalado para el corte femoral distal. 61
- Figura 19.** A la izquierda se muestra la marcación de la rotación tibial utilizando el surco interespinoso. A la derecha se ha instalado el bloque de corte tibial y se asegura un correcto posicionamiento de los separadores para proteger las partes blandas durante el corte tibial. 62
- Figura 20.** A la izquierda vemos las marcas correspondientes a los epicóndilos, nuestra primera referencia de la rotación femoral. A la derecha se ha agregado la línea de Whiteside, que muestra una leve mayor rotación interna. Al posicionar el reloj de corte, deberemos buscar los grados que se asemejen a estas referencias. 65
- Figura 21.** A la izquierda vemos la presentación del bloque de corte tibial para estimar el tamaño correcto. Nos fijamos inicialmente en su ancho, y tras posicionarlo usamos el ala para estimar el corte que se realizará. A la derecha vemos la cara anterior del fémur tras el corte y su visualización final. 66
- Figura 22.** A la izquierda vemos que tras cortar el cajón central se deben retirar osteofitos posteriores y liberar parcialmente la cápsula articular. A la derecha vemos el relleno del espacio brocado previamente con una pastilla moldeada a partir del chaflán del corte del cajón. 67
- Figura 23.** A la izquierda vemos la confirmación de la rotación tibial marcada al inicio utilizando la referencia descrita por Akagi. A la derecha se ve la medición del componente tibial utilizando tanto las referencias proximales marcadas como la varilla para determinar la rotación del componente con las referencias distales realizadas. 68
- Figura 24.** A la izquierda vemos el corte a manos libres con la sierra oscilante, estabilizado con un cincel. A la derecha vemos la medición del componente patelar con vernier, recordando que el objetivo es la remoción de aproximadamente 8mm que es el grosor del componente patelar. 69
- Figura 25.** A la izquierda vemos el fragüe en extensión utilizando un inserto de prueba un número mayor a lo medido previamente. A la derecha vemos la liberación de la isquemia 2 minutos previo a la finalización del fragüe permitiendo que los tejidos retomen su tensión habitual antes de la medición definitiva del inserto. 70
- Figura 26.** Serie de imágenes correspondientes a la técnica quirúrgica utilizada en todos las cirugías de este estudio. 72
- Figura 27.** Técnica utilizada para la toma de la muestra sanguínea en la fosa ante cubital del codo. 74
- Figura 28.** Ejemplo de modelo de receta medica al alta de los pacientes incluidos en el presente estudio con los medicamentos, indicaciones y ejercicios que podrían realizar. 77

Figura 29. Fórmula de Nadler y fórmula para el cálculo del volumen de sangre del paciente así como los valores exactos de las constantes “K” utilizados para su cálculo.	79
Figura 30. Conteo y organización de las compresas utilizadas para su posterior pesaje y fotografías del doble sistema colector (uno para la sangre y otro para la solución salina utilizada para la irrigación) utilizados para la cuantificación exacta del sangrado intraoperatorio.	80
Figura 31. Diagrama C.O.N.S.O.R.T. del estudio.	83
Figura 32. Esquema de asignación, seguimiento y análisis de los pacientes incluidos en el presente estudio.	84
Figura 33. Diagrama representativo de la distribución de los pacientes incluidos en el estudio por género así como la edad media de cada grupo incluido.	87
Figura 34. PTS: pérdida total de sangre, POS: pérdida oculta de sangre. PES: pérdida externa de sangre, PSI: pérdida de sangre intraoperatoria.	88
Figura 35. Valores de la hemoglobina en los diferentes días de evaluación del estudio. POD: Día postoperatorio. ATX: Ácido tranexámico. AAC: Ácido Aminocapróico.	90
Figura 36. Valores del hematocrito en los diferentes días de evaluación del estudio. POD: Día postoperatorio. ATX: Ácido tranexámico. AAC: Ácido Aminocapróico.	91
Figura 37. Valores de la Escala Visual Análoga en los días 3 y 7 del postoperatorio. ATX: Ácido tranexámico. AAC: Ácido Aminocapróico.	91
Figura 38. Valores obtenidos en el cuestionario SF-12 en los días 3 y 7 del postoperatorio. ATX: Ácido tranexámico. AAC: Ácido Aminocapróico.	92
Figura 39. Caso de infección peri protésica profunda en un paciente perteneciente al grupo experimental 1 (Ácido Tranexámico) y muestra de material purulenta obtenida durante la cirugía de lavado articular.	94
Figura 40. Número de complicaciones y efectos secundarios reportados en cada grupo de estudio.	95
Figura 41. Algunos de los resultados radiográficos de pacientes incluidos en el estudio.	96
Figura 42. Algunas imágenes de los ultrasonidos estandarizados realizados a los pacientes en el séptimo día postoperatorio.	97

ÍNDICE DE TABLAS

TABLAS	PÁGINA
Tabla 1. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación del estudio.	41
Tabla 2. Equilibrado de las discrepancias entre flexión y extensión de la prótesis de rodilla y acciones a tomar en cada caso.	65
Tabla 3. Temporalidad y horarios para la toma de muestras y aplicación de escalas en los el pre y post operatorio del presente estudio.	73
Tabla 4. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio (media y desviación estándar asociadas). ASA: American Society of Anesthesiologists, Hgb: hemoglobina, Hct: hematocrito, VSP: volumen de sangre del paciente, IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EVA: Escala Visual Análoga, ATX: Ácido tranexámico. ε-AAC: Ácido Aminocapróico. *Diferencia significativa.	86
Tabla 5. Objetivo primario, objetivos secundarios y disminución de los valores de laboratorio postoperatorios (media y desviación estándar asociadas). PTS: pérdida total de sangre, PSO: pérdida de sangre oculta, PSE: pérdida externa de sangre, DPO: día postoperatorio, Hgb: Hemoglobina. Hct: Hematocrito. ATX: Ácido tranexámico. ε-AAC: Ácido Aminocapróico. *Diferencia significativa.	89
Tabla 6. Complicaciones y efectos adversos encontrados en el presente estudio. TVMP: trombosis de la vena muscular de la pantorrilla TVP: trombosis venosa profunda, EP: embolismo pulmonar, UCI: unidad de cuidados intensivos. ATX: Ácido tranexámico. ε-AAC: Ácido Aminocapróico, EVC: enfermedad vascular cerebral *Diferencia significativa.	93
Tabla 7. Comparación de estudios previos que comparan el uso de ATX con el AAC. O: oral, IV: intravenoso, T: tópico, CP: control/placebo, ECA: ensayo controlado aleatorizado, ERC: estudio retrospectivo comparativo ECC: estudio clínico comparativo, ATR: artroplastia total de rodilla, ATC: artroplastia total de cadera, TXA: Ácido tranexámico, SN: solución salina, IM: infarto al miocardio, SGI: sangrado gastrointestinal, DPO: día postoperatorio, AAC: Ácido Aminocapróico, TVP: trombosis venosa profunda, EP: embolismo pulmonar. AT: antes del torniquete, DT: después del torniquete, TEV: tromboembolismo venoso, IA: intraarticular, TVI: trombosis venosa intramuscular.	102

**LISTA DE ABREVIATURAS
(POR ORDEN ALFABETICO)**

AAC	Ácido Aminocapróico
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AINE'S	Antinflamatorios no Esteroideos
AR	Artritis Reumatoide
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATC	Artroplastía Total de Cadera
ATR	Artroplastía Total de Rodilla
ATX	Ácido Tranexámico
DM	Diabetes Mellitus
ECC	Ensayo Clínico Controlado
EP	Embolismo Pulmonar
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERCT	Enfermedad Renal Crónica Terminal
EVA	Escala Visual Análoga
EVC	Evento Vascular Cerebral
FCT	Factor de Crecimiento Transformante
FNT	Factor de Necrosis Tumoral
HGB	Hemoglobina
HAS	Hipertensión Arterial Sistémica
HTO	Hematocrito
IAM	Infarto Agudo al Miocardio
INR	International Normalized Ratio
IMC	Índice de Masa Corporal
IL-1	Interleucina-1
IL-8	Interleucina-8
IT	Índice de Transfusión
IRA	Insuficiencia Renal Aguda
LCA	Ligamento Cruzado Anterior
LCL	Ligamento Colateral Lateral
LCM	Ligamento Colateral Medial
LCP	Ligamento Cruzado Posterior
MEC	Matriz Extracelular
OA	Osteoartrosis
OMS	Organización Mundial de la Salud

PES	Pérdida Externa de Sangre
PRP	Plasma Rico en Plaquetas
PO	Post-operatorio
POS	Pérdida Oculta de Sangre
PTS	Pérdida Total de Sangre
RTC	Reemplazo Total de Cadera
RTR	Reemplazo Total de Rodilla
PTS	Pérdida Total de Sangre
SI	Sangrado Intraoperatorio
SF-12	Short Form #12
SI	Sangrado Intraoperatorio
TP	Tiempo de Protrombina
TTP	Tiempo de Tromboplastina
t-PA	Activador Tisular del Plasminógeno
TEV	Tromboembolismo Venoso
TVP	Trombosis Venosa Profunda
UANL	Universidad Autónoma de Nuevo León
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
u-PA	Activador del Plasminógeno por la Urocinasa
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DEL USO DE
ÁCIDO TRANEXÁMICO CONTRA EL ÁCIDO EPSILON (ε)
AMINOCAPRÓICO POR VÍA ORAL PARA LA DISMINUCIÓN
DEL SANGRADO POST-OPERATORIO Y EL ÍNDICE DE
TRANSFUSIÓN EN EL REPLAZO TOTAL PRIMARIO DE
RODILLA. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO,
ALEATORIZADO Y DOBLE CIEGO”.**

Por:

DR. RODOLFO MORALES AVALOS



RESUMEN /ABSTRACT

Palabras Clave / Key Words

SUBÍNDICE	PÁGINA
Resumen.....	Pág. 3
Palabras Clave.....	Pág. 5
Abstract.....	Pág. 6
Keywords.....	Pág. 8

RESUMEN / PALABRAS CLAVE

Alumno: Dr. Rodolfo Morales Avalos

Candidato para el grado de Especialista en Ortopedia y Traumatología

Director: Prof. Dr. med. José Félix Vilchéz Cavazos

Fecha de graduación: Febrero del 2020

Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Universitario, U.A.N.L.

Título del Estudio: Estudio comparativo de la eficacia del uso de Ácido Tranexámico contra el Ácido Epsilon (ϵ) Aminocapróico por vía oral para la disminución del sangrado post-operatorio y el índice de transfusión en el remplazo total primario de rodilla. Ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego”.

Número de Páginas: 165

Área de Estudio: Ortopedia y Traumatología / Cirugía Articular / Artroplastia / Hemostasia.

INTRODUCCIÓN. El remplazo total de rodilla frecuentemente resulta en una pérdida significativa de sangre de manera post-operatoria. Ha sido reportado que cerca del 20 al 50% de los pacientes bajo un RTR requieren una transfusión de sangre la cual es asociada a muchas complicaciones por lo que uso de estrategias para disminuir el sangrado es justificado. El uso de antifibrinolíticos por vía oral se está convirtiendo en la forma más popular para su administración y previamente no se ha comparado el uso de los dos fármacos más comúnmente utilizados como agentes antifibrinolíticos hemostáticos en la cirugía de remplazo articular.

OBJETIVO. El objetivo del presente estudio fue comparar el efecto del ácido aminocapróico por vía oral como agente hemostático en contra del ácido tranexámico por vía oral administrados en múltiples dosis pre y post operatoriamente en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo total de rodilla primario.

MATERIALES Y MÉTODOS. Se realizó un ensayo clínico controlado en el que se incluyeron un total de 92 pacientes (previa aplicación de consentimiento informado) los cuáles, fueron sometidos a cirugía de remplazo total de rodilla debido a artrosis primaria de rodilla. Los pacientes fueron divididos en dos grupos iguales aleatoriamente (n=46) a los cuáles se les administró 3 dosis de medicamento el día de la cirugía: 1) ácido aminocapróico (2000 mg por dosis), 2) ácido tranexámico (1300 mg por dosis), todos por vía oral de la siguiente manera: 2 horas antes de la cirugía) y en el postoperatorio a las 6 y 12 horas después de la cirugía). Se evaluaron las siguientes variables con el fin de comparar su efectividad como agentes hemostáticos: pérdida total de sangre, pérdida oculta de sangre, pérdida externa de sangre, sangrado intraoperatorio, índice de transfusión, gasto del drenaje quirúrgico, escala SF-12, EVA, complicaciones y valores de hemoglobina y hematocrito a las 24, 48 y 72 horas). Los cuáles se evaluarán en los tres días posteriores a la cirugía y a los 7 días, los cuáles fueron analizados por métodos estadísticos.

RESULTADOS. No se encontraron diferencias significativas respecto en ninguna de las variables entre el grupo que recibió ácido tranexámico y ácido aminocaproico $p = >0.05$, hubo una tendencia a la menor pérdida de sangre con el uso de ácido

tranexámico (140 ml menos) sin embargo no fue significativa. Se presentaron significativamente más efectos adversos en el grupo de Ácido Tranexámico ($p=0.04$). Solo se reportó una transfusión en el grupo de ácido aminocaproico y ninguna en el de ácido tranexámico. No se reportaron complicaciones tromboticos en ningún grupo.

CONCLUSIONES. Aunque hubo una tendencia a la menor pérdida sanguínea con el uso de ácido tranexámico, no existen diferencias significativas entre el uso del ácido tranexámico y ácido aminocaproico en los parámetros evaluados, salvo los efectos adversos menores por lo que se considera ambos medicamentos como buenos agentes hemostáticos.

PALABRAS CLAVE:

Reemplazo Total de Rodilla; Ácido Tranexámico; Vía Oral; Ácido Aminocaproico, Pérdida Sanguínea; Transfusión; Múltiples Dosis; Dosis Equivalentes.

PROF. DR. med. JOSÉ FÉLIX VÍLCHEZ CAVAZOS

Director de Tesis

ABSTRACT / KEY WORDS

Student: Rodolfo Morales Avalos M.D

Candidate for the degree of Specialist in Orthopedics and Traumatology

Director: Prof. José Félix Vilchez Cavazos M.D, PhD.

Graduation date: February 2020

Orthopedics and Traumatology Service, University Hospital, U.A.N.L.

Study Title: Comparative study of the efficacy of the use of Tranexamic Acid against (E) Epsilon Aminocaproic Acid orally for the reduction of post-operative bleeding and transfusion index in the total primary knee replacement. Randomized, double blind controlled clinical trial".

Number of Pages: 165

Study Area: Orthopedics and Traumatology / Articular Surgery / Arthroplasty / Hemostasis.

INTRODUCTION. Total knee replacement often results in significant post-operative blood loss. It has been reported that about 20 to 50% of patients under an RTR require a blood transfusion which is associated with many complications, so using strategies to reduce bleeding is justified. The use of oral antifibrinolytics is becoming the most popular form for administration and the use of the two drugs most commonly used as hemostatic antifibrinolytic agents in joint replacement surgery has not been previously compared.

OBJECTIVE. The objective of the present study was to compare the effect of oral aminocaproic acid as a hemostatic agent against oral tranexamic acid administered in multiple doses pre and post operatively in patients undergoing elective surgery of total primary knee replacement.

MATERIALS AND METHODS. A randomized controlled clinical trial was conducted in which a total of 92 patients were included (prior application of informed consent) who underwent total knee replacement surgery due to primary knee osteoarthritis. They were divided into two randomly equal groups (n = 46) to which 3 doses of medication were administered on the day of surgery: 1) aminocaproic acid (2000 mg per dose), 2) tranexamic acid (1300 mg per dose), all orally as follows: 2 hours before surgery) and in the postoperative period at 6 and 12 hours after surgery). The following variables were evaluated in order to compare their effectiveness as hemostatic agents: total blood loss, hidden blood loss, external blood loss, intraoperative bleeding, transfusion index, surgical drainage expense, SF-12, VAS, complications and hemoglobin and hematocrit values at 24, 48 and 72 hours). Which will be evaluated in the three consecutive days after surgery and at 7 days, which were analyzed by statistical methods.

RESULTS. There were no significant differences in any of the variables between the group that received tranexamic acid and aminocaproic acid $p \Rightarrow 0.05$, there was a tendency to lower blood loss with the use of tranexamic acid (140 ml less) however it was not significant. There were significantly more adverse effects in the Tranexamic Acid group ($p = 0.04$). Only one transfusion was reported in the

aminocaproic acid group and none in the tranexamic acid group. No thrombotic complications were reported in any group.

CONCLUSIONS. Although there was a tendency to lower blood loss with the use of Tranexamic Acid, there are no significant differences between the use of tranexamic acid and aminocaproic acid in the parameters evaluated, except for minor adverse effects, so both medications are considered as good hemostatic agents. .

KEYWORDS:

Total Knee Replacement; Tranexamic Acid; Oral Route; Aminocaproic Acid; Blood Loss; Transfusion; Multiple Doses; Equivalent Doses.

PROF. JOSÉ FÉLIX VILCHEZ CAVAZOS M.D. PhD.

Thesis Director

INTRODUCCIÓN

SUBÍNDICE

PÁGINA

Introducción.....	Pág. 10
-------------------	---------

INTRODUCCIÓN

En nuestro Servicio de Ortopedia y Traumatología ya existe una línea de investigación bien establecida en el área de preservación y hemostasia sanguínea durante procedimientos ortopédicos, en especial el remplazo articular. Algunos ejemplos de esto son el uso de Ácido Aminocaproico (AAC) en cirugías de resección tumoral en el que se realizó un Ensayo Clínico Controlado (ECC), otro ECC en el que se comparó el uso de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) por vía tópica en contra del Ácido Tranexámico (ATX) también por vía tópica en el remplazo total de rodilla primario. Del mismo modo actualmente se esta llevando a cabo un ECC en el que se comparan los efectos del ATX vs ACC administrados por vía oral en el Remplazo Total de Cadera (RTC) primario. Esta tesis forma parte de esta línea de investigación previamente consolidada y de la cuál se han desprendido algunas tesis de Especialidad en Ortopedia y Traumatología, del mismo modo algunos artículos publicados en revistas internacionales. Creemos que nuestro Servicio representa un lugar idóneo para la realización de este tipo de ECC debido a que contamos con una gran cantidad de pacientes candidatos a una cirugía de remplazo articular, que tienen un buen apego a los tratamientos y establecidos así como con el apoyo de otros servicios básicos y clínicos necesarios para engrandecer la metodología de nuestros proyectos, prueba de ello es el apoyo conjunto de los Servicios Clínicos de Hematología y Anestesiología de nuestro hospital así como el apoyo del Departamento Básico de Farmacología y Toxicología.

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO

SUBINDICE	PAGINA
1.0 Marco teórico.....	Pág. 12
1.1 Osteoartrosis.....	Pág. 12
1.2 Artroplastia total de rodilla y sangrado asociado.....	Pág. 16
1.3 Complicaciones de la transfusión sanguínea.....	Pág. 17
1.4 Estrategias previas para el ahorro sanguíneo en la ATR.....	Pág. 18
1.5 El Sistema Fibrinolítico.....	Pág. 19
1.6 Inhibidores del Sistema Fibrinolítico.....	Pág. 20
1.6.1 Ácido Tranexámico.....	Pág. 20
1.6.2 Ácido Aminocaproico.....	Pág. 21
1.7 Estado de Hiperfibrinólisis en la ATR.....	Pág. 22

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO

1.1 Osteoartrosis

La osteoartrosis (OA) es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial debido a su alta prevalencia, siendo considerada la causa más común de incapacidad permanente en mayores de 65 años en los países en que se ha estudiado, presentándose la mayor frecuencia de esta enfermedad en las rodillas (Magne et al., 2005; Buckwalter et al., 2004; van den Berg, 2011) (Figura 1).



Figura 1. Fotografía de una rodilla con OA avanzada.

La OA fue definida clásicamente como una condición degenerativa articular caracterizada por pérdida progresiva del cartílago articular, hipertrofia ósea marginal (osteofitos) y cambios en la membrana sinovial (Buckwalter 2002; Dieppe y Lohmander, 2005). Sin embargo, hoy se reconoce que en esta enfermedad existe un patrón génico y proteómico de características inflamatorias similar a lo encontrado en enfermedades tan diversas como la artritis reumatoide o el síndrome metabólico, por lo que actualmente se reconoce el componente inflamatorio como parte fundamental (Yoshimura et al., 2012).

Se describe que más del 50% de la población mayor de 65 años presenta algún tipo de OA, siendo la articulación más afectada la rodilla, con una incidencia de 240/100.000 personas/año (Bijlsma et al., 2011). Dentro de los factores de riesgo reconocidos se encuentran la edad y el sexo femenino, mientras que el componente genético tiene una baja asociación con la OA de rodilla, a diferencia de lo que ocurre en otras articulaciones, como la cadera o las manos (Felson et al., 1998). Las alteraciones del peso han sido consistentemente relacionadas con la OA de rodilla, describiéndose un riesgo relativo de 2 para personas con sobrepeso y 2,96 para obesos (Blagojevic et al., 2010). Nuevos factores de riesgo sistémicos se han reconocido en los últimos años destacando el síndrome metabólico; la presencia de 2 de sus componentes condiciona un riesgo de OA de rodilla de 2,3 veces, mientras que con 3 o más componentes el riesgo se eleva a 9,8 veces (Yoshimura et al., 2012) (Figura 2).

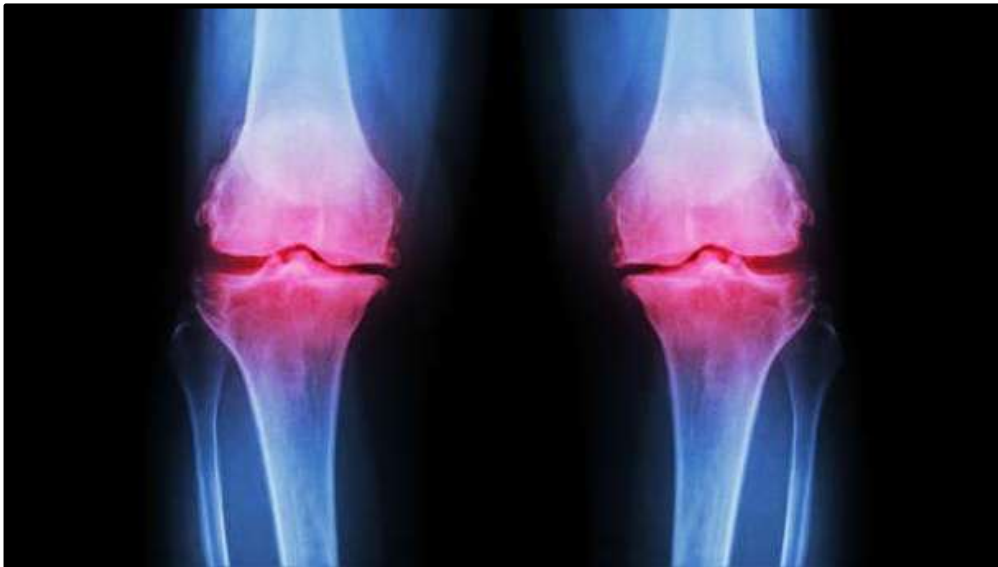


Figura 2. Zona de dolor referida por los pacientes con OA avanzada de rodillas.

Las lesiones articulares previas se reconocen como capaces de condicionar el desarrollo del fenómeno degenerativo articular (Richmond et al., 2013). Especial énfasis debe darse a la menisectomía (Figura 3) mayor al 30% y a la ruptura del ligamento cruzado anterior (LCA), las cuáles condicionan un riesgo relativo del orden de 7 y 5 veces respectivamente, produciendo una OA postraumática precoz (entre 10-15 años de la lesión original); esto es especialmente relevante en las lesiones del LCA, ya que la reconstrucción quirúrgica de este no reduce el riesgo de OA (Friel et al., 2013).

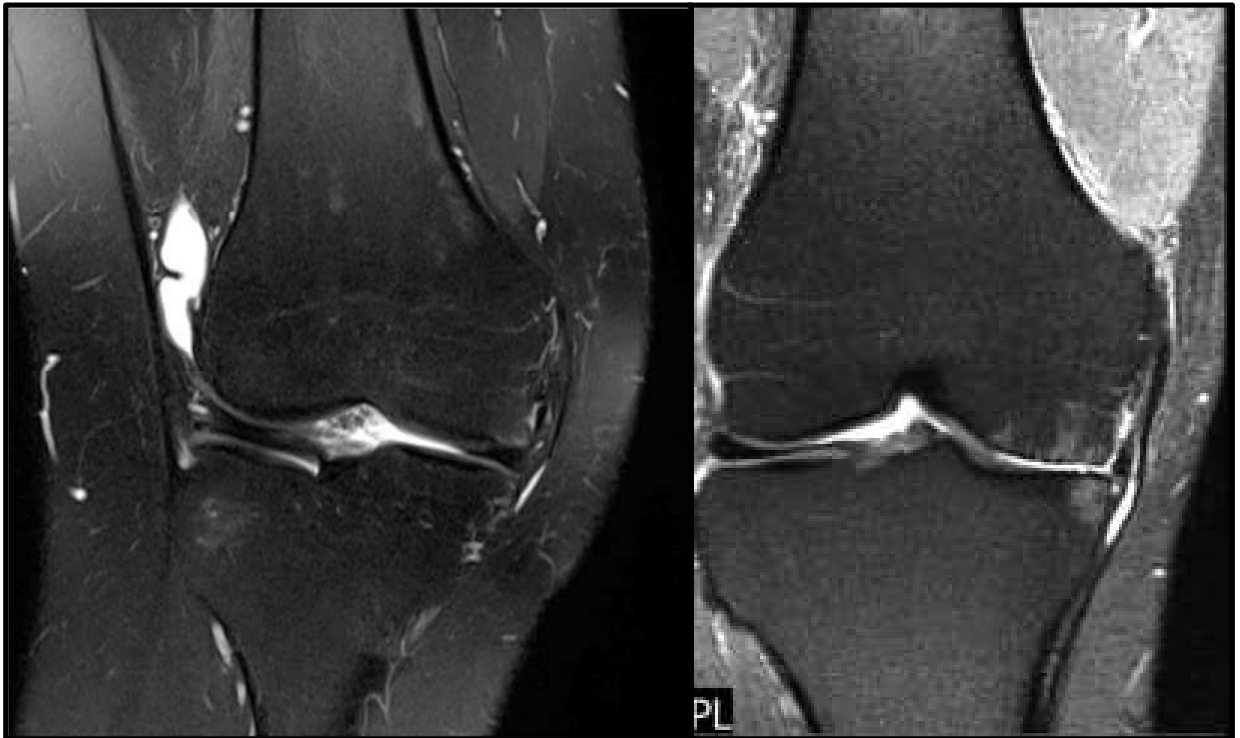


Figura 3. Resonancia magnética de un paciente con una menisectomía previa, la cuál se considera un factor de riesgo para el desarrollo de OA subsecuente (izquierdo) y caso de paciente con artrosis severa (derecha).

Clásicamente la OA de rodilla ha sido considerada como una condición netamente mecánica, dándosele importancia capital a las sobrecargas articulares asociadas a alteraciones de eje (rodillas varas principalmente), a las lesiones traumáticas y a las inestabilidades multiligamentarias. Sin embargo, actualmente se reconoce a la OA como una enfermedad multifactorial donde diversas causas son capaces de generar y perpetuar el daño sobre el cartílago articular, con la posterior respuesta de la membrana sinovial y del hueso subcondral (Bijlsma et al., 2011). De esta forma, cuando se compromete la matriz extracelular condral se genera una disminución en la capacidad de retención de agua perdiendo el tejido resistencia, resiliencia y elasticidad frente a la compresión, aumentando el daño del tejido circundante (Poole et al., 2001). Debido a la baja tasa de recambio celular y a la pobre capacidad reparativa el cartílago, no logra compensar el daño sufrido, generándose finalmente el fenómeno de la OA.

Independientemente de cuál sea la causa original del daño, los fibroblastos de la membrana sinovial responden secretando diversas citosinas y factores inflamatorios (IL-1, FNT-, FCT, IL-8, etc.). Estos factores inflamatorios se mantienen presentes en la articulación, independiente del tratamiento corrector de la causa originaria del daño condral (estabilizaciones ligamentarias, reducción de fracturas, corrección de ejes, etc.) pudiendo mantener la progresión del daño articular (Mishra et al., 2011). La respuesta insuficiente del hueso subcondral reemplaza el cartílago hialino por fibrocartílago constituido principalmente por colágeno tipo 1, lo que le confiere una inferior capacidad mecánica (Buckwalter, 2002), a la vez que se produce un proceso de hipertrofia del hueso subcondral, caracterizado por angiogénesis con

penetración de los neovasos en la capa profunda del cartílago articular y apoptosis condral seguido por la mineralización de la MEC, lo que se aprecia clínicamente con la formación de osteofitos, quistes y disminución del espacio articular (Dreier et al., 2010).

En estadios tempranos las opciones de tratamiento para la OA incluyen cambios al estilo de vida como disminución del peso corporal, ejercicios de fortalecimiento y aplicación de medios físicos, ingesta de analgésicos y antiinflamatorios. En estadios intermedios puede realizarse infiltración de esteroides, plasma rico en plaquetas, viscosuplementación con ácido hialurónico y procedimientos quirúrgicos como pueden ser osteotomías correctoras del eje mecánico de la rodilla, prótesis unicompartmentales y prótesis totales. El tratamiento específico se realizara en función del grado de artrosis, las manifestaciones clínicas del paciente y la respuesta y apego al tratamiento.

1.2 Artroplastía total de rodilla y sangrado asociado

La artroplastía total de rodilla es el procedimiento ortopédico mas común en cirugía de rodilla para el tratamiento de padecimientos degenerativos como la OA y la artritis reumatoide (AR), con cerca de 700,000 procedimientos realizados en el 2012 en los EUA. El RTR frecuentemente resulta en una pérdida significativa de sangre de manera post-operatoria, la cuál es estimada en más de 1500 ml (Hart et al., 2014). Ha sido reportado que cerca del 20 al 50% de los pacientes bajo un RTR requieren una transfusión de sangre alogénica.

Con el envejecimiento de la población, la incidencia de la OA está aumentando. La artroplastía total de rodilla es una de las cirugías más comunes utilizadas para el tratamiento de la enfermedad degenerativa de la rodilla en etapa terminal, la cual casi siempre se acompaña de dolor en las articulaciones, deformidad y disfunción motora. La ATR es una excelente opción para pacientes con artrosis dolorosa y es reconocida como la cirugía más rentable para ese fin.

Para la ATR, las tasas de transfusión de glóbulos rojos en los Estados Unidos han sido históricamente de alrededor del 20% (sin embargo, algunas series reportan resultados entre 4% y 64% y hasta 93% en el remplazo bilateral de rodilla) (Abdel et al., 2018). En particular, el uso de ATX se ha convertido en una estrategia popular de conservación de la sangre por los cirujanos ortopédicos en la actualidad, reduciendo las transfusiones en ATR en un 10 a 60% dependiendo de la tasa de transfusión basal (Kim et al., 2014; Kim et al., 2015). Se ha informado que el trauma quirúrgico y la hiperfibrinólisis conducen a una pérdida de sangre perioperatoria en la ATR y se produjo hiperfibrinólisis como resultado del efecto inflamatorio sistémico de la cirugía (Xie et al., 2017). Por lo tanto, el ATX, un agente antifibrinolítico que se puede administrar por vía intravenosa, tópica, oral o por múltiples vías, se ha utilizado ampliamente para disminuir la pérdida de sangre (Cao et al., 2018).

1.3 Complicaciones de la transfusión sanguínea

Aún así, la transfusión es asociado con costos elevados, un índice elevado de reacciones transfusionales hemolíticas y no hemolíticas, transmisión de enfermedades infecciosas, alta incidencia de sobre carga de fluidos y mayores índices de morbilidad y mortalidad post operatoria. Se ha reportado en estudios

previos que el costo relacionado a la transfusión de un solo paquete globular llega a los \$ 1200.00 dólares (Bierbaum et al., 1999).

El RTR se asocia con una pérdida de sangre sustancial en el período perioperatorio (promedio entre 1450 a 1990 ml) (Abdel et al., 2018), esta cantidad significativa de pérdida de sangre conduce a inflamación, formación de hematoma, rigidez postoperatoria y posible estadía hospitalaria prolongada (Cundy et al., 2017). Esto retrasa la rehabilitación, la recuperación funcional, el alta hospitalaria y aumenta los costos de atención médica y a menudo conduce a anemia aguda y a la necesidad de una transfusión sanguínea (Cao et al., 2018). Esto aumenta el riesgo de infección articular periprotésica postoperatoria, lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión, reacciones a la transfusión hemolítica, recuperación funcional retardada, estadía hospitalaria prolongada e incluso mortalidad (Hogan et al., 2016; Loftus et al., 2016; Rajesparan et al., 2009; Carson et al., 2017; Frazier et al., 2017). En consecuencia, es crucial encontrar métodos efectivos para minimizar la pérdida de sangre perioperatoria y reducir la tasa de transfusión de sangre e indicar la necesidad de una revisión crítica de las prácticas de conservación de la sangre para optimizar los costos operativos y los resultados del paciente (Cao et al., 2018).

1.4 Estrategias previas para el ahorro sanguíneo en la ATR

Se han utilizado múltiples estrategias para minimizar la pérdida de sangre, como la recuperación de sangre, el uso de torniquetes, la realización de procedimientos mínimamente invasivos, el uso de apósitos de compresión, aerosoles de fibrina, hemodilución normovolémica, electrocauterización o radiofrecuencia bipolar, la

implementación de anestesia hipotensiva, manipulación de la cascada inflamatoria y el uso de agentes hemostáticos (Lerman y Rapp, 2013).

1.5 El sistema Fibrinolítico

La plasmina (fibrinolisisina) es el componente activo del sistema del plasminógeno (fibrinolítico) (Figura 4). Esta enzima destruye la fibrina y el fibrinógeno, con generación de productos de desintegración del fibrinógeno, los cuáles inhiben a la trombina. La plasmina se forma a partir de su precursor inactivo, plasminógeno, por acción de la trombina y el activador hístico del plasminógeno (t-PA). El plasminógeno es convertido en plasmina activa cuando el t-PA hidroliza el enlace entre Arg 560, y Val 561 también es activado por el activador de plasminógeno del tipo de la urocinasa (u-PA). Si se realiza bloqueo génico para t-PA o para u-PA en ratones, ocurre cierto depósito de fibrina y la lisis del coágulo se torna más lenta. Sin embargo, cuando se suprimen ambos, hay un extenso depósito espontáneo de fibrina.

Los receptores para plasminógeno están situados en la superficie de muchos tipos celulares distintos y son abundantes en las células endoteliales. Cuando el plasminógeno se une a su receptor, se activa; por ello, las paredes vasculares intactas tienen un mecanismo que desalienta la formación de coágulos. Hoy en día el t-PA se produce con técnicas de ADN recombinante en infarto miocárdico y la apoplejía. La estreptocinasa, una enzima bacteriana, también posee efecto fibrinolítico.

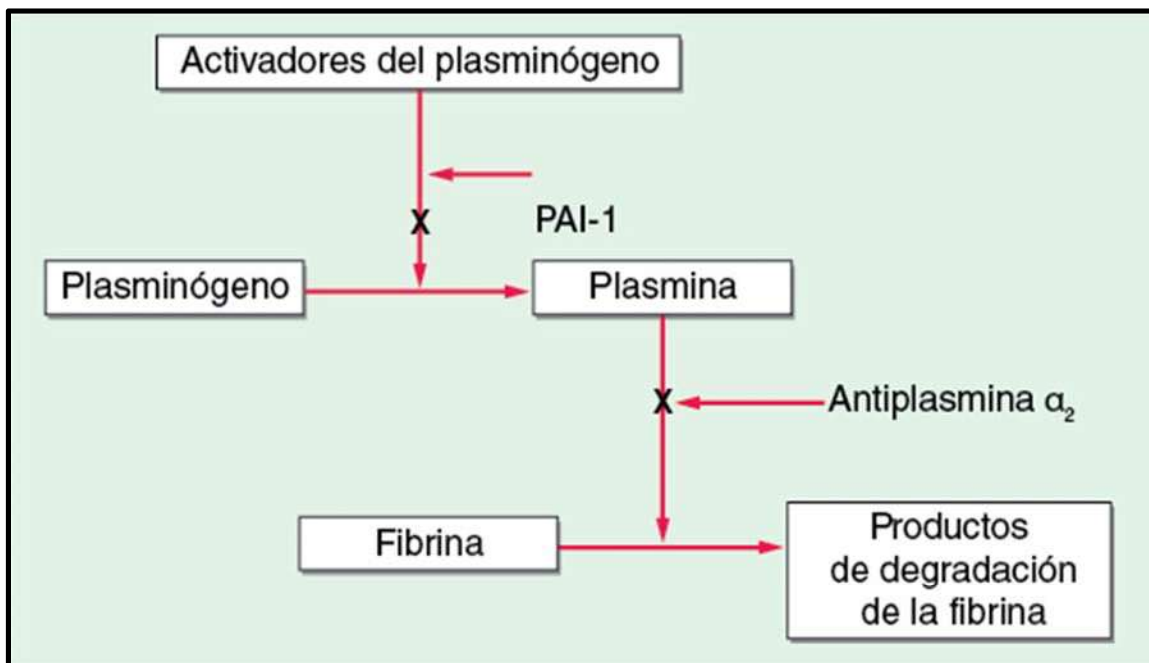


Figura 4. Esquema representativo del sistema Fibrinolítico y los sitios de unión de la Antiplasmina y el Activador del Plasminógeno.

1.6 Inhibidores del Sistema Fibrinolítico

1.6.1 Ácido Tranexámico

Es un agente antifibrinolítico creado en 1962 por Okamoto y Melander en un laboratorio de Estocolmo. Su creación fue para disminuir las muertes por sangrado postparto. Dentro de la cascada de la coagulación existe un proceso llamado fibrinólisis o sistema fibrinolítico; que es un proceso fisiológico que disuelve coágulos y inicia la regeneración de los vasos dañados.

Su mecanismo de acción se basa en bloquear de manera competitiva y reversible los receptores de lisina sobre el plasminógeno, para impedir su transformación a plasmina y iniciar la fibrinólisis. En cuanto a la farmacocinética del medicamento,

se sabe que la vida media es de 80 minutos. A las 24 horas se excreta por orina el 90% del medicamento. Cuando se administra vía intravenosa a 10mg/kg, su pico máximo en plasma se alcanza en 1 hora. Cuando se administra vía oral con la misma dosis su pico máximo se alcanza a las 3 horas. No pasa la membrana placentaria y tiene buena penetración en articulaciones y membrana sinovial. La dosis recomendada para inhibir el sistema fibrinolítico local es de 10mg/kg intravenoso 3-4 veces por día. Para inhibir el sistema fibrinolítico sistémico se recomiendan 10mg/kg administrados de manera intravenosa 3-4 veces por hora. Las contraindicaciones para su administración son alergia, hipersensibilidad y antecedente de evento oclusivo vascular. Los efectos adversos son: náusea, vómito, cambios ortostáticos y el efecto trombogénico.

1.6.2 Ácido Aminocaproíco

El ϵ -AAC es un medicamento económico con un perfil de bajo riesgo (no conlleva ningún riesgo de anafilaxia), por lo que es un sustituto viable del antifibrinolítico generalmente más caro, el ATX (Cuellar et al., 2014; Harper et al., 2017; Churchill et al., 2017; Hobbs et al., 2018). Algunos estudios previos ya han probado que el AAC por vía tópica e intravenosa reducen el sangrado posterior a una cirugía de remplazo articular de rodilla y cadera (Harper et al., 2010; Sucher et al., 2016; Li et al., 2018; Zhang et al., 2017). Los sitios de acción de los fármacos previamente mencionados se muestran en la Figura 5.

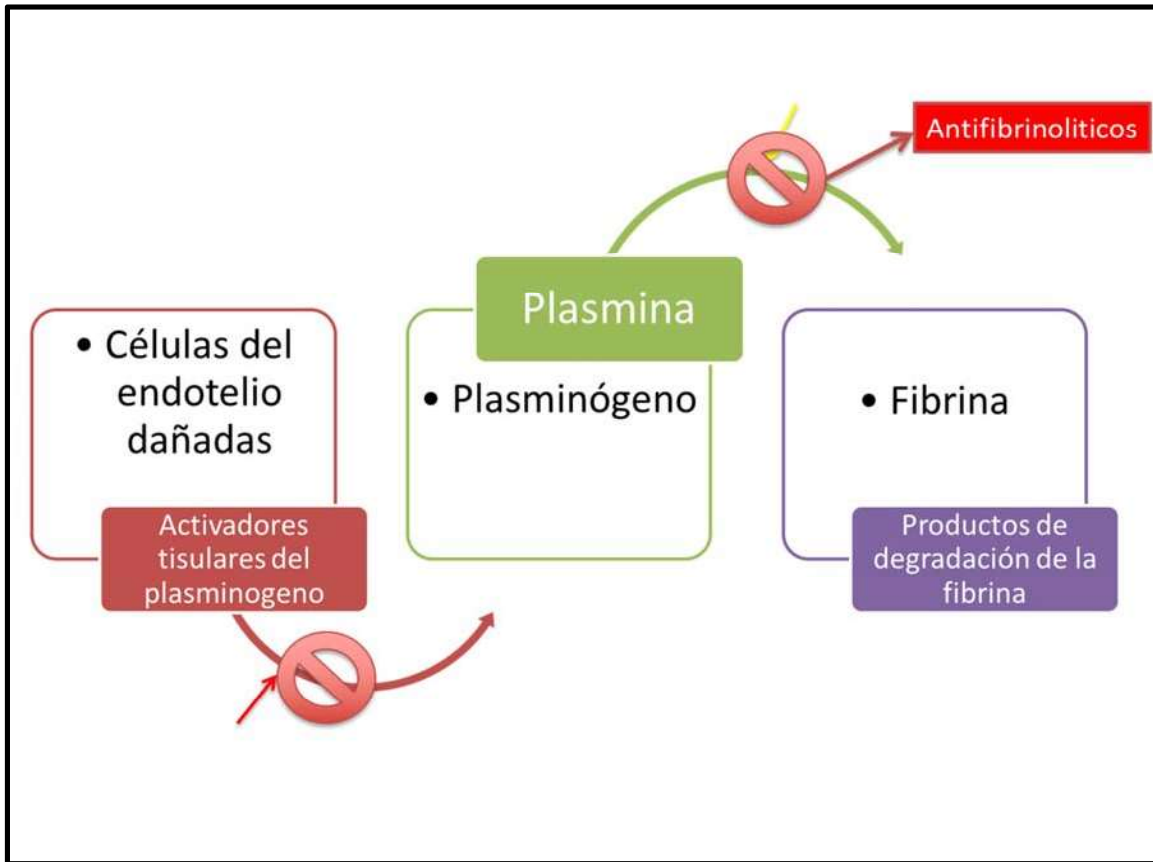


Figura 5. Sitio de acción de los Activadores tisulares del plasminógeno y los medicamentos antifibrinolíticos en el sistema antifibrinolítico.

1.7 Estado de Hiperfibrinólisis en la ATR

La ATR es una cirugía común que ha sido considerada segura y efectiva, sin embargo la pérdida extensa de sangre en pacientes durante y después de la ATR puede provocar anemia, lo que explica una mayor necesidad de transfusiones y hospitalización más larga. Además la pérdida de sangre, tromboembolismo venoso (TEV), incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) desarrollada en pacientes sometidos a ATR, es una complicación potencialmente mortal. Como se ha informado previamente, la actividad fibrinolítica está asociada

con TEV. Para reducir la pérdida de sangre de los pacientes después de la operación ATR, la posición postoperatoria de la pierna ha sido reportada como una técnica práctica y eficiente para mejorar la recuperación de la articulación. Para disminuir el desarrollo de TEV, los anticoagulantes orales no antagonistas de Vitamina K, incluido Apixaban, se administra como una opción para tratamiento de TEV. El ATX se ha utilizado ampliamente en pacientes después de una ATR para reducir la pérdida de sangre e inhibir la actividad fibrinolítica al inyectarlo vía intravenosa y su toma vía oral.

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES

SUBÍNDICE	PÁGINA
2.0 Antecedentes.....	Pág. 25
2.1 Estudios básicos previos.....	Pág. 25
2.2 Usos clínicos previos de los antifibrinolíticos.....	Pág. 27
2.3 Estudios clínicos previos: Uso de fármacos por vía oral.....	Pág. 28
2.4 Estudios clínicos previos: Uso de múltiples dosis.....	Pág. 28
2.5 Estudios comparativos previos: Prótesis Total de Cadera y Rodilla.....	Pág. 29

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES

2. 1 Estudios básicos previos

Cada tableta de AMICAR® (ácido aminocaproico), para su administración oral, contiene 1000 mg de ácido aminocaproico y los siguientes ingredientes inactivos: povidona, crospovidona, ácido esteárico y estearato de magnesio. En adultos, la absorción oral parece ser un proceso de orden cero con una tasa de absorción de 5.2 g/h. En humanos, el fármaco se absorbe rápida y completamente después de su administración oral (el tiempo de retraso medio en la absorción es de 10 minutos). Después de la administración oral, el volumen aparente de distribución se estimó en 23.1 ± 6.6 L. El fármaco está bien distribuido en los compartimientos intravascular y extravascular (se difunde con facilidad a los tejidos apareciendo en el semen, líquido sinovial y tejido fetal) y penetra en las células. No se une a las proteínas plasmáticas. La excreción renal es la ruta primaria de eliminación. El sesenta y cinco por ciento de la dosis se recupera en la orina como fármaco inalterado y el 11% de la dosis aparece como el metabolito ácido adípico. La vida media de eliminación terminal para AMICAR® es de aproximadamente 2-3 horas (Stefanini y Dameshek, 1962).

Debido a que los informes de estudios básicos, experimentales e *in vitro* (Nielsen et al., 2007; Gacko et al., 2008; Nielsen et al., 2018; Fletcher et al., 2014; Stricker et al., 2015) sugirieron que el ATX es de 7 a 10 veces más potente que el ϵ -AAC (Verstraete, 1985; Pachauri et al., 2014) estudios anteriores han utilizado dosis muy altas de ácido aminocaproico (7-10 gramos) para tratar de igualar el efecto farmacológico de ambos fármacos, Sin embargo, no se ha establecido la dosis de ϵ -AAC que es el equivalente óptimo a la dosis de ATX. Boese et al. (2017) usan una equivalencia de 7 gramos de ϵ -AAC con 1 gramo de ATX administrado por vía intravenosa, encontraron que no había diferencias clínicamente significativas con respecto a los índices de transfusión y la pérdida de sangre en pacientes postoperados de una artroplastia total de rodilla . En nuestro estudio basamos la dosis de ϵ -AAC administrada en estudios realizados por hematólogos para el tratamiento de diversas patologías tales como el manejo de la necrosis papilar renal y hemorragia significativa en pacientes con hemoglobinopatías falciformes, prevención y manejo del hifema traumático secundario, prevención de hemorragia mediastínica en pacientes que reciben aspirina antes de las operaciones de derivación de la arteria coronaria y el tratamiento del sangrado en la telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu- Osler-Weber) (Gabrovsky et al., 2010; Palmer et al., 1986; Saba et al., 1994; Landymore et al. ., 1997), todos ellos con buenos resultados usando dosis similares e incluso menores de ácido aminocapróico a la de nuestro estudio.

2. 2 Usos clínicos previos de los Antifibrinolíticos

Los fármacos anti fibrinolíticos, como el ATX y el AAC, inhiben la fibrinólisis al bloquear los sitios de unión de lisina de la plasmina y el plasminógeno a la fibrina, evitando así la disolución prematura del coágulo. Al estabilizar los coágulos, los fármacos antifibrinolíticos disminuyen el sangrado perioperatorio y la necesidad de transfusión de glóbulos rojos. Se ha utilizado con éxito para reducir el sangrado en la extracción dental, la amigdalectomía, la cirugía de próstata, el sangrado menstrual abundante, la cirugía cardíaca y en pacientes con hemofilia (Blaine et al., 2016; Dahl, 1997, Reid et al., 1997; Suke ik et al., 2011), cirugía de columna (Wong et al., 2008), trasplante de hígado y hemorragia subaracnoidea (Dalmau et al., 2000; Starke et al., 2008), así como en ortopedia (Figura 6).

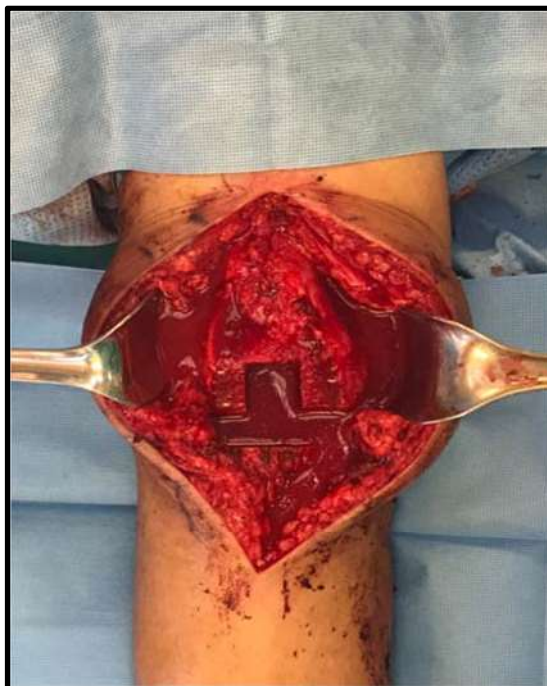


Figura 6. Estudios previos han utilizado ATX como hemostático en el contexto de una ATR primaria de manera tópica.

2. 3 Estudios clínicos previos: Uso de fármacos por vía oral

Estudios previos encontraron que el ATX fue eficaz y seguro para reducir la pérdida de sangre en pacientes sometidos a ATR a través de esas vías de administración (Hao et al., 2017; Imai et al., 2012; Lee et al., 2017; Malhotra et al., 2011 ; Yue et al., 2014; Wong et al., 2010; Morais et al., 2014; Ortega-Andrau et al., 2011). Debido a la ventaja de costo-beneficio del ATX por vía oral, la investigación relacionada con la administración oral del ATX ha atraído mucha atención (Kayupov et al., 2017; Luo et al., 2017). Sin embargo, la dosis y el momento óptimos de la administración del ATX por vía oral siguen siendo controvertidos, y la mayoría de los regímenes han implicado una dosis única administrada por vía intravenosa o tópica (Hao et al., 2017; Imai et al., 2012; Lee et al., 2017.) Estudios previos informaron que la fibrinólisis alcanzó su punto máximo seis horas después de una ATC y se mantuvo durante aproximadamente 18 horas después de la operación (Blanie et al., 2013; Sharrock et al., 1995). Sin embargo, la evidencia que respalda los bolos múltiples de ATX oral ha sido limitada. Además, el momento y la dosis óptimos del ATX oral siguen sin estar claros y en el caso del ácido épsilon-aminocaproico casi siempre recurriendo empíricamente al uso de dosis elevadas para el tratamiento de los efectos clínicos del ATX (Churchill, 2016).

2. 4 Estudios clínicos previos: Uso de múltiples dosis

Todavía no parece haber una correlación clara entre la cantidad de dosis y la eficacia clínica (Zufferey et al., 2006; Alvarez et al., 2008; Notes, 2011; Notes, 2011). La frecuencia de la dosis administrada de cualquiera de ambos fármacos es a nuestro parecer y de acuerdo a otros estudios el factor más importante para obtener

una disminución en el sangrado total y la caída de la hemoglobina y el hematocrito, siendo el resultado más favorable con la administración de múltiples dosis del fármaco para mantener su función biológica activa mientras ocurre el aumento del proceso de fibrinólisis, teoría que coincide con la de algunos autores (Cao et al.2018; Tanaka et al., 2001).

2.5 Estudios comparativos previos: Prótesis Total de Cadera y Rodilla

Estudios previos han demostrado que el uso de ácido tranexámico en comparación con el ácido aminocapróico por vía intravenosa obtiene resultados similares en cuanto al volumen de sangre total perdida e índice de transfusión después de una ATR (Churchill et al., 2016; Churchill et al., 2016; Ramkumar et al., 2018; Boese et al., 2017; Liu et al., 2018), del mismo modo estudios previos en artroplastia de cadera han demostrado que el uso de ATX por vía oral esta asociada a un menor costo y a resultados clínicos similares comparado con la vía intravenosa y tópica (Luo et al., 2017) y una investigación reciente ostro que el uso de múltiples dosis de ATX intravenoso reducen la pérdida sanguínea, inflamación y fibrinólisis sin incrementar el riesgo de complicaciones posterior a una ATR o ATC (Iwai et al., 2013). Por lo que la hipótesis de este estudio es que si el uso de ácido aminocapróico por vía oral (el cuál, es bien sabido que es mas barato y con un mejor perfil de seguridad) podría obtener resultados similares al uso de ácido tranexámico por vía oral, el cuál a nuestro parecer representa actualmente el estándar de oro para la utilización de agentes antifibrinolíticos en pacientes sometidos a un remplazo total de rodilla primario y en caso de comprobarlo la administración de este

medicamento podría volverse una práctica estandarizada, segura, barata y eficiente con resultados similares al estándar de oro.

A nuestro conocimiento y después de una extensa revisión de la literatura, concluimos que este es el primer ensayo clínico controlado aleatorizado y doble ciego que evalúa la utilización de ϵ -AAC por vía oral, administrado en dosis bajas y múltiples, para su utilización como agente antifibrinolítico en pacientes sometidos a un remplazo total de rodilla primario.

CAPÍTULO 3

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

SUBÍNDICE

PÁGINA

3.0 Planteamiento del Problema.....	Pág. 31
-------------------------------------	---------

CAPÍTULO 3

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Estudios previos han demostrado que el uso de ácido tranexámico en comparación con ácido aminocapróico por vía intravenosa obtiene resultados similares en cuanto al volumen de sangre total perdida e índice de transfusión después de una ATR, del mismo modo, estudios previos en artroplastía de cadera han demostrado que el uso de ATX por vía oral está asociado a un menor costo y a resultados clínicos similares comparado con la vía intravenosa y tópica. Una investigación reciente demostró que la administración de múltiples bolos de ATX intravenoso redujeron aún más la pérdida de sangre, la inflamación y la fibrinólisis sin aumentar el riesgo de complicaciones después de una ATR o ATC. Por lo que planteamos que si el uso de ácido aminocapróico por vía oral (el cuál, es bien sabido que es mas barato y con un mejor perfil de seguridad) podría obtener resultados similares al uso de ácido tranexámico por vía oral, el cuál a nuestro parecer representa actualmente el estándar de oro para la utilización de agentes antifibrinolíticos en pacientes sometidos a un remplazo total de rodilla primario y en caso de comprobarlo la administración de este medicamento podría volverse una práctica estandarizada, segura, barata y eficiente con resultados similares al estándar de oro. A nuestro conocimiento y después de una comprensiva revisión de la literatura este es el primer ensayo clínico controlado aleatorizado y doble ciego que evalúa la utilización de ϵ -AAC por vía oral en dosis bajas y múltiples para su utilización como agente antifibrinolitico en pacientes sometidos a un remplazo total de rodilla primario.

CAPÍTULO 4

JUSTIFICACIÓN

SUBÍNDICE	PÁGINA
4.0 Justificación.....	Pág. 33

CAPÍTULO 4

JUSTIFICACIÓN

Debido al aumento del costo de los fármacos, estancia hospitalaria y a que la transfusión sanguínea no es un procedimiento inocuo y libre de complicaciones; se justifica el uso de estrategias para disminuir el volumen de sangre perdido en un reemplazo total de rodilla. El uso de fármacos antifibrinolíticos como el AAC por vía oral, además de disminuir el costo del tratamiento disminuye el riesgo de anafilaxia que ocurre con mayor frecuencia con la administración por la vía intravenosa. No existe hasta el momento un estudio clínico comparativo, controlado, aleatorizado y doble ciego del efecto de la administración oral de ATX vs. AAC administrados por vía oral, en la pérdida sanguínea, índice de transfusión y disminución de los niveles de hemoglobina y hematocrito en pacientes sometidos a prótesis total de rodilla debido a artrosis o artritis reumatoide.

CAPÍTULO 5

HIPÓTESIS

SUBÍNDICE	PÁGINA
5.0 Hipótesis.....	Pág. 36
5.1 Hipótesis de Trabajo o Alterna.....	Pág. 36
5.2 Hipótesis Nula.....	Pág. 36

CAPÍTULO 5

HIPÓTESIS

5.1. Hipótesis de trabajo o alterna (Ha)

- **Alterna / Trabajo:** No existen diferencias significativas en la pérdida sanguínea, índice de transfusión y niveles de hemoglobina/hematocrito en pacientes sometidos a prótesis total de rodilla tratados con ácido tranexámico o ácido aminocapróico por vía oral.

5.2. Hipótesis nula (H0)

- **Nula:** Existen diferencias significativas en la pérdida sanguínea, índice de transfusión y niveles de hemoglobina/hematocrito en pacientes sometidos a prótesis total de rodilla tratados con ácido tranexámico o el ácido aminocapróico por vía oral.

CAPÍTULO 6

OBJETIVOS

SUBÍNDICE	PÁGINA
6.0 Objetivos.....	Pág. 37
6.1 Objetivo General.....	Pág. 37
6.2 Objetivos Específicos.....	Pág. 37

CAPÍTULO 6

OBJETIVOS

6.1 Objetivo General

Comparar el efecto del ácido aminocapróico administrado por vía oral como agente hemostático en contra del ácido tranexámico por vía oral, administrados pre y post operatoriamente en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo total de rodilla debido a osteoartrosis primaria o artritis reumatoide.

6.2 Objetivos Específicos

- 1- Selección y aleatorización de los pacientes.
- 2- Realización de las cirugía de remplazo total de rodilla y administración del ATX o AAC según la aleatorización y la metodología establecida en el presente protocolo.
- 3- Establecimiento de un protocolo de administración del ácido aminocapróico por vía oral para su utilización como agente hemostático en cirugía electiva de remplazo total de rodilla.
- 4- Determinación de la Pérdida Total de Sangre (PTS), Pérdida Externa de Sangre (PES), Pérdida Oculta de Sangre (PCS), Índice de transfusión (IT), Sangrado Intraoperatorio (SI), Disminución de los niveles de hemoglobina y hematocrito, volumen del drenaje, días de estancia intrahospitalaria, escala visual análoga,

escala SF-12, rango de movilidad pre y post-operatorio, complicaciones tromboembólicas y complicaciones relacionadas a la herida entre el ácido tranexámico y el ácido aminocapróico, ambos administrados por vía oral, en cada grupo, en los tiempos establecidos de manera pre, peri y post-operatoria y compararlos estadísticamente.

- 5- Determinar y registrar las posibles efectos secundarios observados con el uso de ambos fármacos incluidos en el estudio.
- 6- Determinar el costo y ahorros monetarios asociado a la administración de cada fármaco.
- 7- Comparación y análisis estadístico de los resultados entre los grupos de estudio.

CAPÍTULO 7

VARIABLES DEL ESTUDIO

SUBÍNDICE	PÁGINA
7.0 Variables del Estudio.....	Pág. 41

CAPÍTULO 7. VARIABLES DEL ESTUDIO

PRE-OPERATORIAS	INTRA-OPERATORIAS	POST-OPERATORIAS
Edad	Sangrado intraoperatorio	Escala Visual Análoga y SF-12
Género	Necesidad de transfusión	Pérdida total de sangre
Lateralidad	Tiempo quirúrgico	Pérdida externa de sangre
Índice de masa corporal	Signos vitales	Pérdida oculta de sangre
Antecedes personales patológicos (DM, HTA, AR, EPOC, EVC, Asma, Cáncer, ERCT, etc.)	Volumen en los botes de succión	Volumen del drenaje
Antecedentes personales no patológicos	Peso de las compresas usadas	Índice de transfusión
Antecedentes heredofamiliares	Tipo de anestesia	Complicaciones
Tipo de deformidad en la rodilla (varo/valgo)	Tiempo del torniquete	Efectos adversos
Rango de movilidad preoperatorio	-----	Efectos secundarios
Escala Visual Análoga y SF-12	-----	Volumen de sangre total
Escala ASA y LEE	-----	Número de unidades transfundidas
Hemoglobina	-----	Rango de movilidad postoperatoria
Hematocrito	-----	Mortalidad
Creatinina	-----	-----
Cuenta de Plaquetas	-----	-----
International Normalized Ratio (INR)	-----	-----
Tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Tromboplastina.	-----	-----
¿Reemplazo de rodilla contralateral?	-----	-----
¿Tiene el paciente cuidador?	-----	-----

Tabla 1. Resumen de las variables preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias analizadas en el presente estudio.

CAPÍTULO 8

MATERIALES Y MÉTODOS

SUBÍNDICE	PÁGINA
8.0 Materiales y Métodos.....	Pág. 43
8.1 Tipo de estudio.....	Pág. 43
8.2 Diseño del estudio.....	Pág. 43
8.3 Consideraciones éticas.....	Pág. 43
8.4 Reclutamiento.....	Pág. 44
8.5 Características y criterios de la población.....	Pág. 45
8.5.1 Criterios de Inclusión.....	Pág. 45
8.5.2 Criterios de Exclusión.....	Pág. 49
8.5.3 Criterios de Eliminación.....	Pág. 50
8.6 Tamaño de la población y Calculo del tamaño de la muestra.....	Pág. 51
8.7 Lugar de referencia.....	Pág. 52
8.8 Aleatorización.....	Pág. 53
8.9 Fase experimental del estudio.....	Pág. 53
8.10 Consideraciones preoperatorias.....	Pág. 55
8.11 Técnica quirúrgica e implantes ortopédicos utilizados.....	Pág. 57
8.11.1 Corte femoral distal.....	Pág. 60
8.11.2 Corte tibial.....	Pág. 61
8.11.3 Espacio en extensión y balance inicial.....	Pág. 63
8.11.4 Cortes femorales anteriores y posteriores.....	Pág. 64
8.11.5 Corte del cajón central.....	Pág. 66
8.11.6 Medición del componente tibial.....	Pág. 67
8.11.7 Rotula.....	Pág. 69
8.11.8 Cementación.....	Pág. 69
8.11.9 Cierre.....	Pág. 71
8.12 Manejo postoperatorio.....	Pág. 74
8.13 Criterios de transfusión sanguínea.....	Pág. 76
8.14 Alta médica.....	Pág. 77
8.15 Mediciones y desenlaces de interés.....	Pág. 78
8.16 Análisis estadístico.....	Pág. 81

CAPÍTULO 8

MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Tipo de estudio

Ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego realizado en un solo centro hospitalario.

8.2 Diseño del estudio

Estudio experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo y analítico contra el estándar de oro. Diseñado para probar la equivalencia entre el ácido tranexámico y el ácido aminocapróico (ambos por vía oral) en el contexto de un remplazo total de rodilla primario.

8.3 Consideraciones éticas

El presente protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León con la clave de registro OR17-00014 (Figura 7). Del mismo modo el presente protocolo fue registrado en la Página Electrónica “*Clinical Trials.gov*” con el número de registro NCT03365999 (Figura 7) . No existió ningún tipo de ganancia financiera o comercial por la realización del presente estudio por lo que los autores declaran que no tienen ningún tipo de conflicto de intereses. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar

en el presente estudio antes de la cirugía. El estudio entero fue conducido en concordancia con la Declaración de la Asociación Medical Mundial de Helsinki de 1964 y revisada en 2013 y siguiendo las guías establecida para el reporte de Ensayos Clínicos Controlados del Grupo de Estándares Consolidados para el Reporte de Ensayos Clínicos (C.O.N.S.O.R.T.).

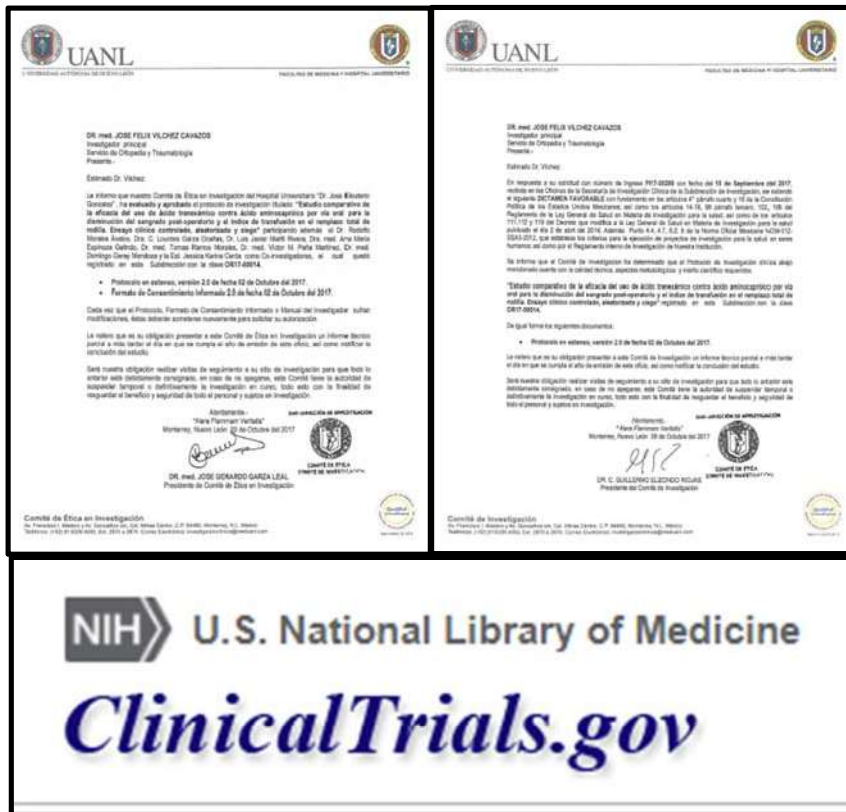


Figura 7. Fotografías de las cartas de aceptación de los comités de Ética en Investigación y Comité de Investigación del Protocolo. El Protocolo también fue registrado en la pagina Clinical Trials.gov.

8.4 Reclutamiento

Los pacientes fueron reclutados activamente en la Consulta Externa de Reemplazo Articular (#15) del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Universitario de la U.A.N.L. de Diciembre del 2017 a Octubre del 2018. Cada paciente que fue internado para la realización de una cirugía electiva de reemplazo total de rodilla fue invitado a participar voluntariamente en el estudio. El investigador principal o uno de los Co-Investigadores (excepto por Médicos Pasantes de Servicio Social o los Estudiantes de la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero) fueron los responsables de explicar minuciosamente los detalles del estudio, incluyendo los beneficios potenciales y riesgos del mismo así como responder todas las dudas que pudiesen surgir, si el paciente aceptaba participar se le pidió que firmara el consentimiento informado (ANEXO 1) en presencia de dos testigos y se realizó una nota en el expediente clínico (ANEXO 6) donde se dejó registrado su inclusión en el estudio, del mismo modo se le entregó una copia del consentimiento informado al paciente. Para fines del estudio no fue necesaria la identificación del paciente; solo su género y edad. Se generó una carpeta personal para cada paciente incluido en el presente estudio donde se concentraron sus datos personales en un formato creado para fines de este protocolo (ANEXO 2) y se le pidió que llenara una hoja de datos de información general del paciente (ANEXO 3).

8.5 Características y criterios de la población

8.5.1 Criterios de Inclusión

- Ambos géneros

- Edad mayor o igual de 18 años
- Reemplazo total de rodilla primario
- Reemplazo de rodilla unilateral
- Uso de cemento para la fijación de los componentes definitivos
- Reemplazo total de rodilla debido a osteoartrosis de rodilla o artritis reumatoide o artrosis post-traumática (Grado IV en la escala de K&L) (Figura 8 y 9).
- Capacidad de entender el español y sin alteraciones de la función cognitiva.
- Capacidad de ingerir el medicamento por vía oral.
- Firma del consentimiento informado
- Riesgo anestésico en los grados ASA I, II y III
- Reemplazó de rodilla tricompartmental



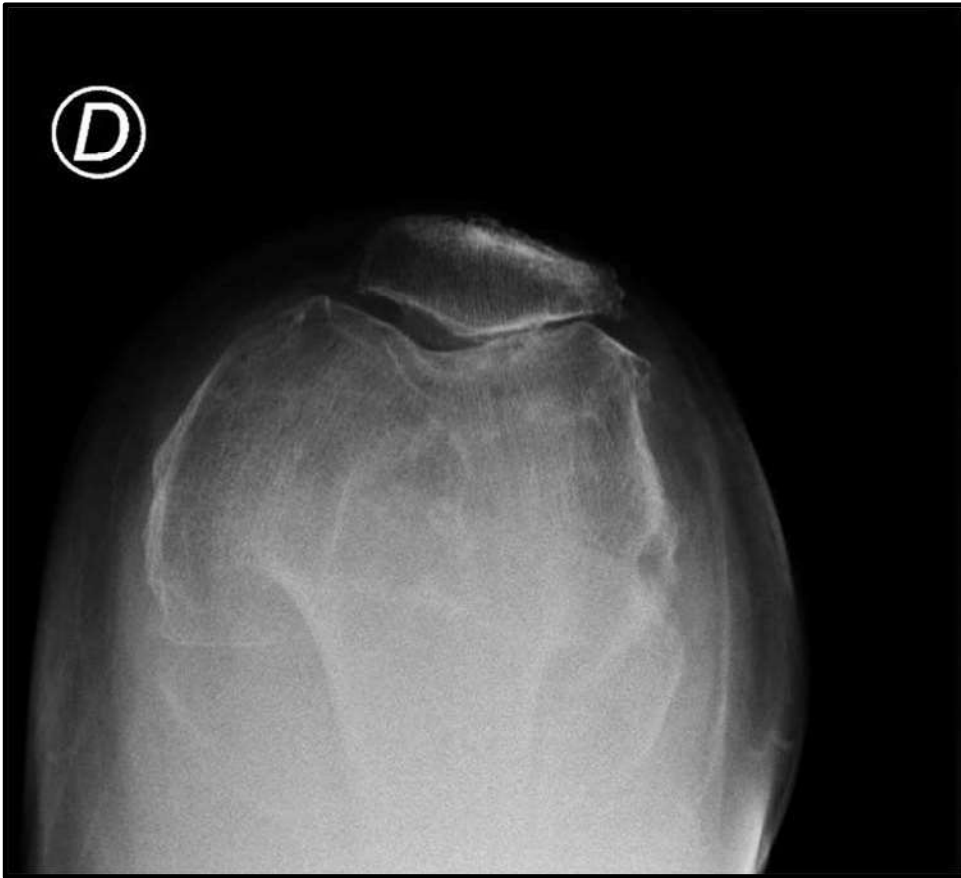


Figura 8. Ejemplos de radiografías de pacientes incluidos en el presente protocolo, Nótese el grado avanzado de desgaste articular y las deformidades en el plano coronal que presentaban los pacientes así como el compromiso de la articulación femoro-rotuliana presente en la última imagen. La totalidad de los casos operados en el presente estudio tenían el diagnóstico de artrosis tricompartmental y podrían considerarse casos primarios complejos .



Figura 9. Caso de artrosis post-traumática de paciente incluido en el estudio. Radiografías y tomografía del paciente donde puede observarse la falta de consolidación de la fractura previa y el desarrollo de una OA avanzada.

8.5.2 Criterios de Exclusión

- Antecedentes de eventos trombóticos o embólicos (trombosis venosa profunda o embolia pulmonar) hasta 1 año antes de la cirugía.
- Pacientes con anemia (<12 md/dl para mujeres o 130 mg/dl para hombres).
- Historia clínica de coagulopatía.
- Intervenciones quirúrgicas previas en la rodilla para intervenir (excepto para artroscopias diagnósticas o terapéuticas).
- Fracturas del fémur distal o de la tibia proximal tratadas conservadoramente.
- Enfermedad vascular periférica
- Reemplazo de rodilla unicompartmental
- Sangrado o infección activa actual en cualquier sitio
- Inmunocompromiso proveniente de una afección médica conocida o terapia médica actual previa.
- Pacientes que recibieron aspirina, antiagregantes plaquetarios o cumarínicos en la semana anterior a la cirugía o AINE'S cinco días antes de la cirugía
- Antecedentes de infarto de miocardio, arteriopatía o angina inestable en los 12 meses previos a la cirugía.
- Tratamiento con un "stent" coronario hasta 1 año antes de la cirugía.
- Donación de sangre autóloga preoperatoria
- Aquellos pacientes cuya evaluación preoperatoria corresponde a un ASA IV o el procedimiento está contraindicado en su evaluación preoperatoria por los Departamentos de Cardiología, Anestesiología o Medicina Interna.

- Retinopatía (limitación severa del campo de visión y/o distorsión del color) diagnosticada por un Oftalmólogo certificado.
- Participación en otro ensayo clínico controlado durante el último año
- Prótesis de revisión
- Reemplazo de rodilla tumoral.
- Reemplazo total de rodilla bilateral.
- Déficit cognitivo
- Pacientes que cumplen los criterios de inclusión pero no desean participar en el estudio
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal o con un suero de creatinina superior a 1,47 mg/dl en los laboratorios preoperatorios.
- Pacientes con incapacidad para la ingesta por vía oral del medicamento.
- Pacientes embarazadas o lactantes o que están tomando anticonceptivos orales.
- Antecedentes de convulsiones
- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes del estudio
- Pacientes que rechacen recibir productos sanguíneos por cualquier motivo (culturales, religiosos, morales, etc.)

8.5.3 Criterios de Eliminación

- Pacientes en los que se haya realizado de manera intraoperatoria: liberación de la esquina lateral, liberación retinacular lateral, liberaciones extensas combinadas de ligamentos colaterales medianos profundos y superficiales.

- Muerte del paciente
- Retiro de su consentimiento informado en cualquier tiempo del estudio.
- Falta a las citas de seguimiento en la consulta externa.
- Expediente clínico incompleto o no identificable.

8.6 Tamaño de la población y cálculo del tamaño de la muestra

Se incluyeron un total de 92 pacientes divididos de manera equivalente en dos grupos, es decir 46 pacientes por grupo, los cuáles, fueron distribuidos aleatoriamente a uno de los dos grupos de estudio. El cálculo del tamaño de la muestra se realizó con el software PASS 2011 (NCSS, LLC, Kaysville, UT, EUA). El tamaño de la muestra se calculó sobre el resultado de la POS y sobre nuestros datos preliminares. Para detectar una diferencia de 100 ml, se necesitaban al menos 41 pacientes por grupo con una potencia de 0,90 y un error alfa de 0,05. Se decidió ampliar el número de muestra en 10 pacientes extras previniendo el abandono del estudio por algunos pacientes (Figura 10).

FÓRMULA DE EQUIVALENCIA DE PROPORCIONES ENTRE DOS POBLACIONES				
$n = \frac{2pq(K)}{\epsilon^2}$				
valor ϵ	0.3			

valor k	7.9	1.422		
valor p	0.9	0.18	n =	41
valor q	0.1			

Figura 10. Fórmula utilizada para el cálculo del tamaño de la muestra.

8.7 Lugar de referencia

Los pacientes se reclutaron desde la Consulta No. 15 del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la U.A.N.L. y las cirugía se llevaron a cabo en el Departamento de Terapéutica Quirúrgica del 5^{to} piso del Hospital Universitario de la U.A.N.L. (Figura 11).



Figura 11. Área de Internamiento del Servicio de Ortopedia y Traumatología (izquierda) y Departamento de Terapéutica Quirúrgica del Hospital Universitario (derecha).

8.8 Aleatorización

Se utilizó un método de aleatorización en bloque permutado para asignar a los pacientes a recibir ATX o ϵ -AAC. Este estudio propuso la aleatorización 1:1 en ATX oral y ϵ -AAC oral. A cada paciente se le asignó un número de identificación, estrictamente emitido después de su inclusión en el estudio y firma del consentimiento informado. Los pacientes incluidos fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos experimentales (el primero recibió ATX y el segundo ϵ -AAC). Los pacientes fueron asignados a grupos utilizando un software estadístico que proporcionó una serie de números aleatorios. La asignación aleatoria se guardó en un sobre opaco y numerado que se abrió dos horas antes de la cirugía por un residente de segundo año independiente que no participó en el estudio. Este residente fue la única persona que conocía a los grupos de estudio de los pacientes y no participó en ninguna otra fase del ensayo clínico. Los pacientes, cirujanos, anestesiólogos, recolectores de datos y analistas estaban cegados.

8.9 Fase experimental del ensayo

Para maximizar el poder de este estudio, los autores diseñaron solo dos grupos de tratamiento, ATX oral y ϵ -AAC oral, con exclusión de un grupo placebo. Cada paciente recibió 3 dosis del fármaco a evaluar según el grupo al que correspondía (1 dosis preoperatoria y 2 dosis postoperatorias), esto basado en los beneficios de estudios previos que establecieron que la combinación de dos dosis postoperatorias en combinación con una dosis preoperatoria de ácido tranexámico por vía oral es la dosis mínima necesario para la eficacia clínica en el RTR (Wang et al., 2018). El protocolo para la administración antes y después de la operación de los medicamentos fue el siguiente: Los medicamentos: ácido tranexámico (grupo A)

(Lysteda, Pierre Fabre, México) o ácido aminocaproico (grupo B) (Amikar, Wyeth), se administraron por vía oral en tres ocasiones (administrando 2 comprimidos en cada ocasión). En el caso del ácido aminocapróico, los comprimidos eran de 1000 mg c/u y en el caso del ácido tranexámico eran de 650 mg c/u (Figura 12).



Figura 12. Fotografía de los medicamento utilizados en la realización del presente estudio. Marcas comerciales Lysteda® y Amicar®.

La primera administración se realizó dos horas antes de la inducción de la anestesia, la segunda a las 6 horas y la tercera a las 12 horas después de soltar el torniquete al final de la cirugía. Todo por vía oral con un trago de agua (volumen de 40 ml de agua). Basado en estudios séricos y farmacocinéticos (Nielsen et al., 2007), para el ácido aminocapróico se administró una dosis total de 6 gramos (6 comprimidos) dividido entre las 3 administraciones (2 gramo cada una, es decir 2 comprimidos de

1000 mg) . Para el ácido tranexámico se administro una dosis total de 3.9 gramos (6 comprimidos) dividido entre las 3 administraciones (1.3 gramos cada una, es decir 2 comprimidos de 650 mg). Si se produjo una complicación quirúrgica, médica o anestésica intraoperatoria antes de la administración de la medicación del estudio, la medicación no se administró y se excluyó al paciente. Si se detectaba dicha complicación después de la administración, el paciente quedaba excluido de las medidas de resultado y el análisis, pero se seguía para las complicaciones.

8.10 Consideraciones Preoperatorias

Las operaciones fueron realizadas por un equipo de cuatro cirujanos liderados por 1 de 3 profesores subespecialistas en cirugía de reemplazo articular de rodilla (cirujanos entrenados en reconstrucción articular para adultos) de la misma práctica ortopédica. Al llegar a la sala de operaciones, se aplicó equipo de monitoreo continuo por parte del equipo de anestesiología. Se prepararon dos unidades de concentrado de glóbulos rojos de manera preoperatoria al momento de la admisión del paciente. En todo el período perioperatorio, se registraron las siguientes variables a intervalos de 1 a 5 minutos: presión arterial no invasiva, electrocardiograma y saturación de oxígeno de la hemoglobina periférica. Cuando fue posible, los pacientes recibieron anestesia intradural para la operación (bajo bloqueo epidural continuo con 7.5-10 mg de bupivacaína hiperbárica al 5% (Buvacaina®, PISA, México) y sedación intraoperatoria con midazolam intravenoso (0.03-0.1 mg / kg / h, Relacum®, PISA, México) y fentanilo (1-2 µg / kg / h, Fenodid®, PISA, México) administrados en un bolo a discreción del anestesiólogo con presión arterial controlada dentro de 90–110 mmHg / 60–70 mmHg durante todo el

procedimiento. Se administraron fluidos intraoperatorios para mantener la frecuencia cardíaca y la presión arterial media dentro del 20% de los valores basales y la producción de orina de al menos 2 ml / kg-1 / h-1. Sin bloqueo nervioso o IV controlado por el paciente se utilizó analgesia perioperatoriamente. Los pacientes recibieron una dosis profiláctica de antibióticos: Vancomicina 1 gramo vía I.V (Vanaurus®, PISA, México) disuelta en 250 ml de Solución Fisiológica NaCl al 0.9% para pasar en dos horas, administrada 120 minutos previos al procedimiento quirúrgico, los pacientes con alergia a la vancomicina recibieron una profilaxis antibiótica que incluía 1 gramo de Cefalotina una hora antes de la cirugía y 1 gramo cada ocho horas durante veinticuatro horas. Se colocó al paciente en todos los casos en posición de decúbito supino con un tope lateral a nivel del muslo (Figura 13) y se procedió a la elevación de la extremidad y el desangrado de la extremidad, con el uso de un torniquete neumático a 3000 mmHg (ATS 1500, Zimmer, EUA.) y previo protocolo de asepsia y antisepsia (lavado con yoduro de yodopovidona [Iodisan®, Diafra, México] al 8% de la extremidad inferior completa durante 10 minutos y con Duraprep™ (3M®, Yodo Povacrylex [0.7% de yodo disponible] y Alcohol Isopropílico, 74% p / p) en el área de la rodilla inmediatamente posterior a la colocación de los campos estériles y previo a la realización de la incisión inicial.



Figura 13. Posición de la rodilla para la realización de las cirugías.

8.11 Técnica quirúrgica e implantes ortopédicos utilizados

Durante las ATR, se implantó una prótesis modelo Vanguard® (Complete Knee System, Biomet Inc., Varsovia, Indiana, EUA) en 40 pacientes (Figura 14 y 15) y un sistema primario primario de rodilla modelo SIGMA® (DePuy Synthes, EUA) en 52 pacientes (Figuras 14 y 16) utilizando la misma técnica quirúrgica en todos los pacientes. Se utilizó una prótesis posteroestabilizada con un componente femoral intramedular y un componente tibial extra medular.



Figura 14. Modelo de prótesis Vanguard® (2 imágenes de la izquierda) y Modelo de prótesis Sigma® (2 imágenes a la derecha) utilizadas en el presente estudio.

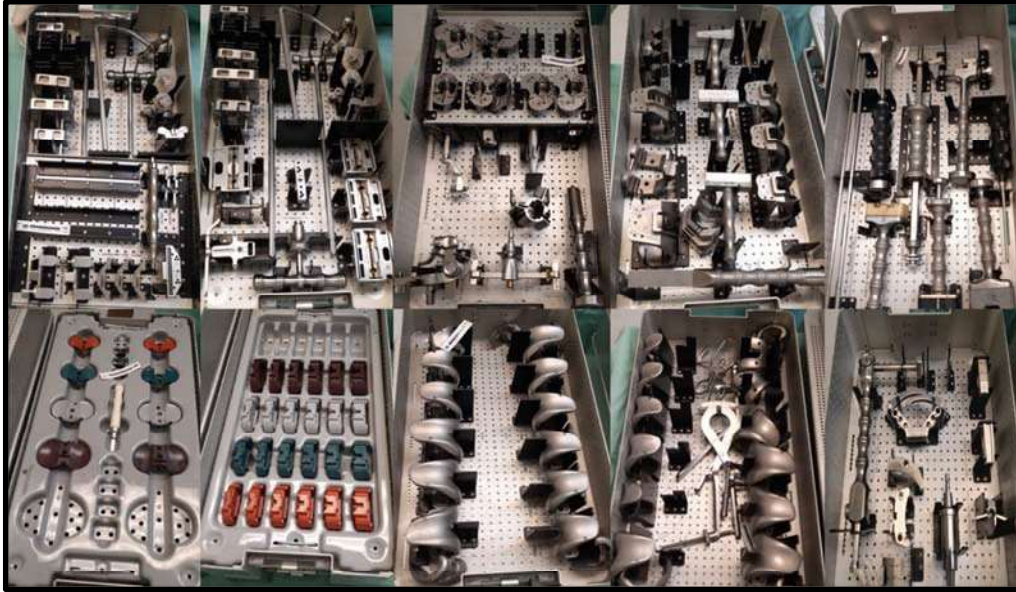


Figura 15. Instrumentos y cajas de material para la colocación de la prótesis Vanguard® de Biomet® utilizada en 40 pacientes.



Figura 16. Instrumentos y cajas de material para la colocación de la prótesis Sigma® de Depuy Synthes® utilizada en 52 pacientes.

Previo a la incisión se marco con lápiz estéril las referencias anatómicas básicas del abordaje que son la rótula, la tuberosidad anterior de la tibia y el tendón rotuliano (Figura 17). Todas las operaciones se realizaron utilizando un abordaje quirúrgico tipo "Insall" y una artrotomía parapatelar medial sin eversión rotuliana. Con tijera se disecaron las capas profundas de la piel, hasta exponer por transparencia el tendón cuadriceps y la inserción del músculo vasto medial.



Figura 17. Marcaje de las referencias anatómicas e incisión inicial en piel.

La artrotomía se realizó siguiendo una dirección similar a la piel, partiendo 4 cm sobre el polo superior de la rótula en su porción interna, luego descendiendo sobre la rótula por medial (no por el borde, sino dejando un quinto de la rótula a medial, lo que facilitará el cierre capsular final) y luego en el margen medial del tendón patelar, 3 cm bajo la superficie tibial. Se marcó la incisión en el margen superior e inferior de la rótula para guiar el cierre capsular final. Se debe liberar el margen anterior del platillo tibial lateral y el cuerno anterior del menisco lateral. Además se reseco parcialmente la grasa de Hoffa, lo que permite luxar hacia lateral la rótula, con lo que se finaliza el abordaje. Para continuar, debemos luxar la rótula hacia lateral, permitiendo una exposición mas amplia de los cóndilos femorales y los platillos tibiales.

8.11.1 Corte femoral distal

Para visualizar correctamente, se sitúa un separador de Hohmann patelar, el cuál se posiciona en extensión para relajar el aparato extensor, se apoya en el platillo tibial lateral y se retrae suavemente hacia el lado lateral.

En el lado medial, se sitúa un separador de Hohmann entre el platillo tibial y el ligamento colateral medial, con tracción cuidadosa para no dañar esta última estructura. Se lleva la rodilla a flexión, y se abre la grasa femoral proximal con bisturí para visualizar claramente la tróclea y la cortical anterior del fémur.

Se broca el canal de la guía femoral endomedular. El punto de entrada entre los cóndilos femorales dependerá del punto en que se midieron los grados en la telemetría. Aquí es importante dirigir la broca en el mismo eje del fémur para evitar realizar una falsa vía. Una vez instalada la guía femoral, se monta el bloque de corte y se realiza el corte distal, habitualmente de 9 mm (el cual corresponde al espesor del componente femoral). Este corte permite guiar la resección tibial y evaluar la liberación del espacio en extensión, pero se dejan el resto de los cortes femorales para después del corte tibial (Figura 18).



Figura 18. A la izquierda vemos las marca previa al brocado de la guía endomedular del fémur, que en este caso la planificación arrojó que debía entrar medial a la línea media. A la derecha vemos el bloque de corte instalado para el corte femoral distal.

8.11.2 Corte tibial

Para el corte tibial, se debe liberar la traslación fémorotibial anteroposterior, para lo que se deben liberar los ligamentos cruzados desde el surco intercondíleo y reseca parcialmente los meniscos. De esta forma se logra el posicionamiento de un separador de Hohmann en la región posterior y central de la tibia, realizando una palanca controlada que fuerce la subluxación anterior y posterior exposición del platillo tibial. Previo a realizar el corte tibial, si el surco interespinoso es claro, podemos utilizar esta referencia para la rotación tibial y marcar con electrobisturí el centro tibial, en la cara anterior de la tibia proximal, al menos hasta 1 cm bajo el platillo, para no perder la referencia tras el corte. Además, previo al corte se debe proteger el ligamento colateral medial, por lo que se puede agregar al separador de Hohmann medial un protector adicional que asegure que la sierra oscilante no lo dañe (Figura 19).

Tras ello, se instala la guía de corte tibial, que en nuestro centro es extramedular y se ciñe a los reparos anatómicos marcados previamente. Una vez centrado en la línea media, y asegurado que la guía y la tibia están paralelas en el eje sagital, se procede a medir el corte a realizar. Se utiliza el profundímetro en el platillo sano (resecando 8 mm) o en el lado más dañado (resecando 2-3 mm). Se fija el bloque de corte tibial con *pins*. Se corta la tibia, procurando con los separadores de Hohmann proteger el aparato extensor por lateral, el ligamento colateral medial, y la región poplíteica con el Hohmann central. Realizado el corte inicial hasta estos protectores, se completa con osteotomo grueso y se tracciona el platillo para exponer la cápsula posterior. Con el electrobisturí y guvea se liberan y resecan los remanentes meniscales y osteofitos tibiales posteriores que se han hecho evidentes.



Figura 19. A la izquierda se muestra la marcación de la rotación tibial utilizando el surco interespinoso. A la derecha se ha instalado el bloque de corte tibial y se asegura un correcto posicionamiento de los separadores para proteger las partes blandas durante el corte tibial.

8.11.3 Espacio en extensión y balance inicial

Podemos en este momento medir el espacio fémoro-tibial en extensión. Para ello se utiliza un bloque de 10 mm (tamaño mínimo de la suma de los componentes protésicos con el polietileno más delgado). En extensión, con el bloque de corte de 10mm, se prueba la apertura del espacio articular en varo-valgo. Esto permite decidir si se requiere una mayor liberación del lado medial o lateral. Si tras una buena liberación, el espacio es simétricamente estrecho, se debe rebajar el corte tibial, teniendo claro el límite que supone la cabeza del peroné. Para bajar el corte tibial, se monta nuevamente la guía tibial de corte y se coloca el cajón a ras de la superficie, lo que rebaja en 2 mm el corte, utilizando la ranura guiada (Tabla 2).

Equilibrado de las discrepancias entre flexión y extensión			
Extensión	Flexión		
	Floja	OK	Tensa
Floja	Inserto de polietileno más grueso	Alargar el fémur, reseca fémur y/o inserto de polietileno más grueso	Reseca fémur y/o inserto de polietileno más grueso
OK		Nada	Reseca fémur

Tensa	Resecar fémur, inserto de polietileno más grueso y/o liberar la cápsula	Resecar fémur y/o liberar la cápsula	Inserto de polietileno más fino (>10 mm) y/o resecar tibia
-------	---	---	--

Tabla 2. Equilibrado de las discrepancias entre flexión y extensión de la prótesis de rodilla y acciones a tomar en cada caso.

8.11.4 Cortes femorales anteriores y posteriores

Se vuelve a la posición en flexión para proceder con los cortes femorales restantes. Primero, se debe medir la rotación del componente femoral. Para ello, se utilizan 2 referencias: la línea inter-epicondílea y la perpendicular a la línea entre el centro de la tróclea y el surco intercondíleo (línea de Whiteside) (Figura 20). Tras ello se ubica el reloj de posicionamiento del bloque femoral. Éste sólo contiene los agujeros por los cuáles se brocan los tetones de fijación del bloque de corte, sin embargo en este paso se debe determinar la rotación del componente definitivo. Una vez posicionado con un firme apoyo en los cóndilos femorales, se observa cómo se presentan los agujeros del reloj, y se buscan los grados que mejor coincidan con las referencias dibujadas (habitualmente entre 0 y 3°).

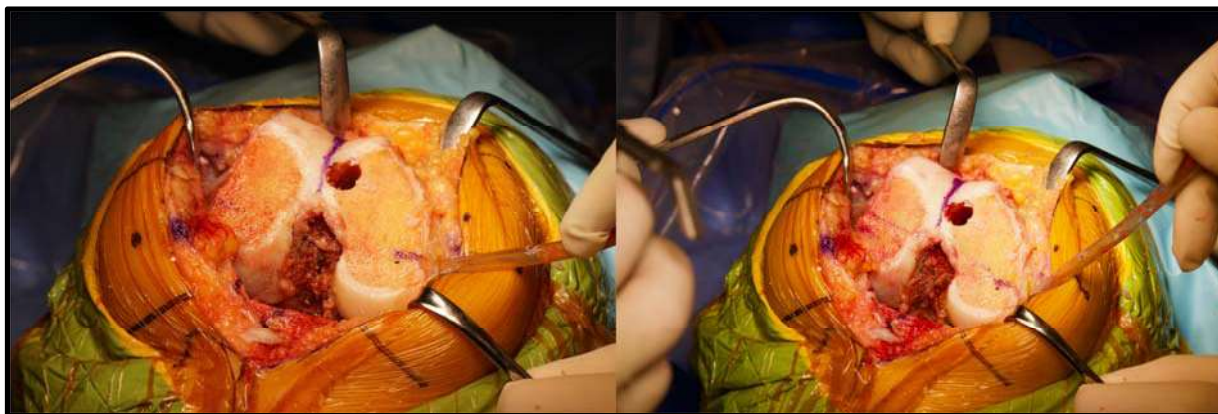


Figura 20. A la izquierda vemos las marcas correspondientes a los epicóndilos, nuestra primera referencia de la rotación femoral. A la derecha se ha agregado la línea de Whiteside, que muestra una leve mayor rotación interna. Al posicionar el reloj de corte, deberemos buscar los grados que se asemejen a estas referencias.

Una vez hechos los agujeros, este mismo instrumento tiene un profundímetro que se sitúa en la cortical anterior y lateral del fémur, la cuál nos indica el tamaño probable del componente femoral. Se presenta el bloque de corte “4 en 1” del tamaño femoral medido y se revisa que no sobresalga. Una vez comprobado el tamaño seleccionado se realizan los cortes anteriores, posteriores y oblicuos de las aristas. Previo a la realización de los cortes se puede introducir un ala por el riel de corte y asegurar de que no se produzca un corte muy profundo que comprometa la cortical anterior de la diáfisis femoral (por selección de componente muy pequeño) (Figura 21).

En los cortes anteriores se recomienda realizar primero el corte de la arista anterior, para que al realizar el corte anterior la sierra entre por hueso esponjoso y no se vea desviada por la cortical femoral. Realizado estos dos cortes, se verifica que ha quedado la forma de “piano de cola”. Esto implica que la resección medial es de

mayor longitud cefalocaudal que la del cóndilo lateral, lo que es concordante con la anatomía y la rotación femoral del componente. Se realizan los cortes posteriores cuidando de no dañar la superficie tibial.



Figura 21. A la izquierda vemos la presentación del bloque de corte tibial para estimar el tamaño correcto. Nos fijamos inicialmente en su ancho, y tras posicionarlo usamos el ala para estimar el corte que se realizará. A la derecha vemos la cara anterior del fémur tras el corte.

8.11.5 Corte del cajón central

Se instala el bloque de corte que permite resecar el cajón central. Se ubica lo más lateral posible, sin sobresalir, ya que esto mejora la función patelofemoral. Para ello se protege el platillo tibial con un osteotomo ancho con su porción roma hacia posterior y se introduce un segundo osteotomo guiado por superior hasta que tope con el primero. (Figura 22). Luego se completa el corte con sierra oscilante.

Una vez realizado el corte del cajón, se retira el bloque y se complementan los cortes posteriores con un osteotomo curvo y una cucharilla. Esto permite liberar osteofitos

posteriores del fémur y vaciar quistes de la misma región. Se instala el componente femoral de prueba antes de pasar a la tibia.



Figura 22. Tras cortar el cajón central se deben retirar osteofitos posteriores y liberar parcialmente la cápsula articular.

8.11.6 Medición del componente tibial

Si no se ha realizado la marca referencial del centro tibial, o si se quiere complementarla, se puede utilizar la referencia descrita por Akagi, en que se traza una línea que parte desde el centro del ligamento cruzado posterior (se observa su inserción en la región posterior del corte tibial) y el borde medial del tendón rotuliano. Se presentan los tamaños tibiales partiendo por la medición del platillo tibial resecado previamente. El objetivo es lograr el mayor tamaño posible, sin que exceda los límites de la superficie tibial, quedando rotado hacia el centro medido (esto produce una zona de superficie posteromedial libre de aproximadamente 1 cm) (Figura 23). Comprobado el tamaño, se fija y se procede a perforar el canal con la guía y luego se impacta mediante la misma guía. Se instala sobre esta bandeja el polietileno de

prueba (habitualmente de 10 mm). Realizado los cortes definitivos, se debe reevaluar la simetría del espacio tanto en extensión como en flexión. Si persiste una asimetría, se debe continuar la liberación de partes blandas en las secuencias antes mencionadas.



Figura 23. A la izquierda vemos la confirmación de la rotación tibial marcada al inicio utilizando la referencia descrita por Akagi. A la derecha se ve la medición del componente tibial utilizando tanto las referencias proximales marcadas como la varilla para determinar la rotación del componente con las referencias distales realizadas.

8.11.7 Rotula

Se realizó siempre el recambio de la superficie patelar. Para ello se evierte la rótula, teniendo cuidado con el manejo del aparato extensor. Se deben reseca osteofitos y liberar las partes blandas para visualizar claramente los límites de la rotula. Se mide el grosor con vernier para luego recortar aproximadamente 8-9 mm. Habitualmente esto corresponde a una línea desde la mitad de la pared medial de la rótula hasta el límite lateral de la faceta lateral. Tras ello se presentan los bloques

de brocado patelar hasta que el tamaño sea el correcto. Se fija el bloque lo más medial posible y se realizan las perforaciones (Figura 24).



Figura 24. A la izquierda vemos el corte a manos libres con la sierra oscilante, estabilizado con un osteotomo. A la derecha vemos la medición del componente patelar con vernier, recordando que el objetivo es la remoción de aproximadamente 8mm que es el grosor del componente patelar.

8.11.8 Cementación

Se utilizaron siempre componentes cementados. Para ello es fundamental un aseo previo del hueso que logre arrastrar toda la sangre y restos que hay entre las trabéculas óseas. Ésto se logra mediante un aseo pulsátil con suero fisiológico y posterior secado de la superficie.

Se eligió un cemento de ultra alta densidad, con una fase maleable lo suficientemente larga para cementar los 3 componentes. Tras impactarlo, se removieron los restos de cemento con cucharillas finas. Luego se realiza la cementación del fémur, para lo cuál esparcimos digitalmente cemento en la cara distal y anterior del fémur y en el componente, con énfasis en la cara anterior y

posterior. Nuevamente se deben retirar los restos de cemento con cucharillas. Finalmente, se cementa la rótula, nuevamente esparciendo cemento tanto en el hueso receptor como en la superficie del componente. Se deja comprimido con una pinza de compresión y se inicia el fragüe con un polietileno de prueba dos números mayor que el definitivo (Figura 25). Se deja la rodilla en extensión, utilizando un rollo de ropa bajo el pie.



Figura 25. A la izquierda vemos el fragüe en extensión utilizando un inserto de prueba un número mayor a lo medido previamente. A la derecha vemos la liberación de la isquemia 2 minutos previo a la finalización del fragüe permitiendo que los tejidos retomen su tensión habitual antes de la medición definitiva del inserto.

8.11.9 Cierre

Tras un cuidadoso aseo se realiza el cierre. El primer plano a cerrar es la cápsula articular, lo que se inicia con puntos separados dobles de Vycril 2-0 (Ethicon®) en las marcas realizadas durante el abordaje. Se completa el cierre de la artrotomía con puntos separados hasta lograr un cierre hermético de la cápsula (Figura 26).

No se insertaron tapones o tacos óseos. Se utilizó un manguito de isquemia neumático bien acolchonado posicionado en la raíz del muslo, inflado a 300 mm Hg, el cuál se mantuvo inflado desde la incisión en la piel hasta la realización de los cortes tibiales y femorales y se desinfló justo antes de colocar los componentes definitivos, en ese momento se buscaron vasos sangrantes y se realizó hemostasia directa, se esperó un tiempo de 10 minutos y posteriormente el torniquete se infló de nuevo hasta la realización del cierre primario de la herida por capas (cápsula, tejido celular subcutáneo y piel) en ambos grupos sin irrigación o manipulación adicional y hasta que se aplicaron todos los apósitos quirúrgicos postoperatorios. Posteriormente se tomó una radiografía de control postoperatoria en dos posiciones.

Después de la liberación del torniquete, se realizó la hemostasia y se colocó un drenaje de succión cerrado intracapsular estándar (calibre 10), el cual se conectó a una botella de drenaje de alto vacío antes del cierre de la artrotomía (Dreno-vac®, Alser Medica, México), el drenaje fue fijado con suturas a la piel por debajo del mecanismo extensor, el cuál salió a través de la piel en la zona superoexterna de la rodilla y fue pinzado por 60 minutos, posterior a lo cuál se despinzó y se mantuvo en su posición durante 48 horas (todo el gasto se midió y registró en mililitros), colocándose al final un vendaje compresivo estéril. Todos las ATR se realizaron con componentes cementados. Se utilizó un electrocauterio (Exaclibur Plus, ConMed Aspen, EUA) y un torniquete neumático para minimizar la pérdida de sangre intraoperatoria en todos los casos. Se registró la duración de la cirugía y el tiempo de isquemia. Además, se administró una inyección periarticular de 80 ml de

Ropivacaína al 0.25% (Ropiconest®, PISA, México) a todos los pacientes al finalizar el cierre de la herida quirúrgica (no se infiltra el plano subdérmico ni la piel por el riesgo de necrosis cutánea secundario a la epinefrina que contiene la infiltración) así como una administración única de la dosis mínima efectiva de morfina (Graten®, PISA, México) vía epidural como analgesia post-operatoria para minimizar los efectos secundarios de su administración (Ochi et al., 1990).

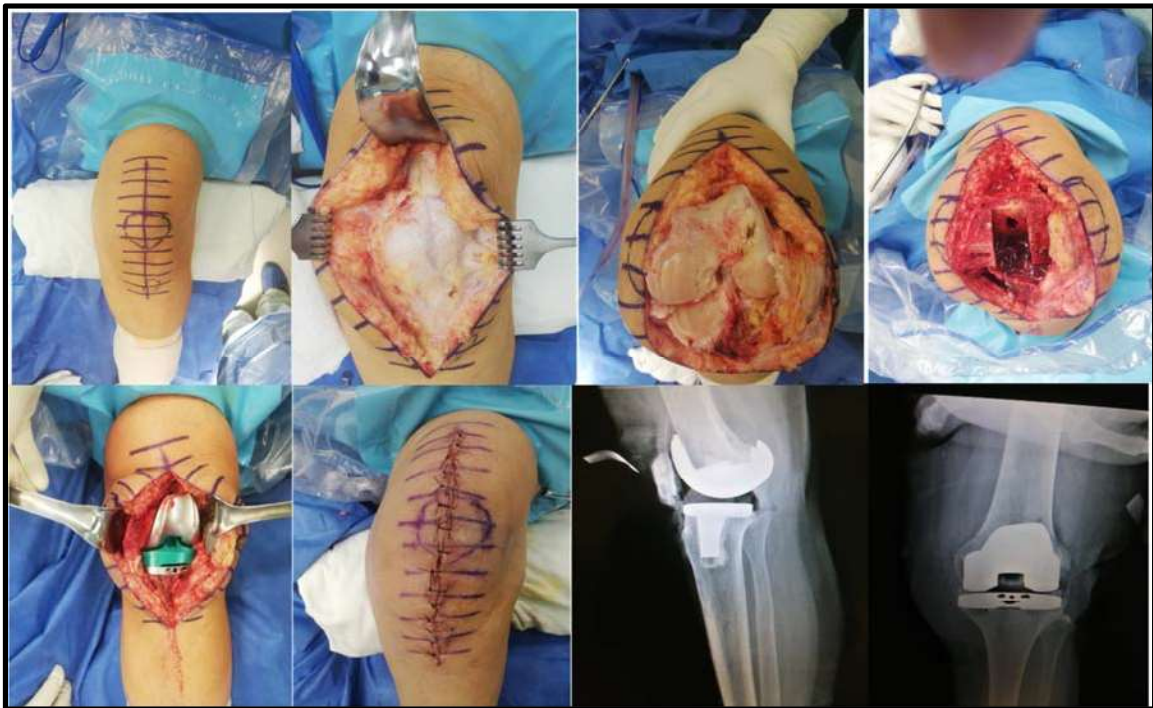


Figura 26. Serie de imágenes correspondientes a la técnica quirúrgica utilizada en todos las cirugías de este estudio.

Luego se realizó un cierre por capas con Vycril 3-0 (Ethicon®), inicialmente de suturas verticales hasta el plano subdérmico (habitualmente dos a tres capas entre subdérmico y cápsula, dependiendo el grosor del panículo adiposo). Para el cierre de la piel, se utilizó un monofilamento de Nylon 2-0, el que se inicia con un punto

central para realizar una fila de puntos continuos subdérmico hacia los bordes de la herida de forma simultánea por dos operadores.

8.12 Manejo Post-operatorio. La profilaxis física y la quimioprofilaxis para el tromboembolismo venoso se aplicó a todos los pacientes. Los pacientes comenzaron a hacer ejercicios de bombeo de tobillo y extensión de rodilla, en cuanto se recuperaron de la anestesia. Se administraron 5000 U.I de Heparina vía subcutánea (Inhepar®, PISA, México) 8 horas posterior al procedimiento quirúrgico y posteriormente cada 12 horas hasta su alta médica, ya en el área de internamiento se inició con la cuantificación del gasto del Drenovac a las 24 ya las 48 horas post operatorias por el personal de enfermería, se solicitaron biometrías hemáticas cada 24 horas durante 3 días, tomadas siempre a las 6:00 am con fines de estandarización del estudio (Tabla 3 y Figura 27).

Variable	Preoperatorio	Postoperatorio	Postoperatorio	Postoperatorio
		Día 1	Día 2	Día 3
Hemoglobina	1 toma	1 toma 6 am	1 toma 6 am	1 toma 6 am
Hematocrito	1 toma	1 toma 6 am	1 toma 6 am	1 toma 6 am
Gasto Drenaje	N/A	1 cuantificado a las 6 am	1 cuantificado a las 6 am	N/A
Escala EVA	1 medición 13 pm	1 medición 13 pm	1 medición 13 pm	1 medición 13 pm
Encuesta SF-12	1 medición 13 pm	N/A	N/A	1 medición 13 pm

Tabla 3. Temporalidad y horarios para la toma de muestras y aplicación de escalas en los el pre y post operatorio del presente estudio.



Figura 27. Técnica utilizada para la toma de la muestra sanguínea en la fosa ante cubital del codo de la extremidad no dominante.

Ambos grupos tenían un régimen de analgesia multimodal de acuerdo con la práctica habitual en nuestra institución: Paracetamol (1000 mg, I.V, cada 8 horas, Salpifar®, PISA, México) y Ketorolaco (30 mg, I.V, cada 8 horas , Onemer®, PISA, México) administrados de manera intercalada, así como la administración del mismo esquema de antibióticos por 36 horas más, cuándo los pacientes informaron niveles de dolor superiores a 4 en una escala analógica visual de 0-10, se utilizaron narcóticos (Tramadol 50 mg I.V cada 8 horas, AMSA, México) en ausencia de contraindicaciones. Se administró una inyección intravenosa de 150 mg de Buprenorfina (Brospina®, PISA, México) cuando los pacientes informaron dolor intenso mayor de 6 en una escala analógica visual de 0-10. Al día posterior al procedimiento quirúrgico se realizó la primera curación de la herida quirúrgica y se inició la deambulación asistida del paciente por el médico (todo esto representa el protocolo normal de manejo post-operatorio del paciente postoperado de un

reemplazo total de rodilla en nuestro servicio). Se retiró el drenaje durante el pase de visita matutino en el segundo día después de la cirugía, (previamente las enfermeras registraron la pérdida de sangre postoperatoria en los colectores de vacío cada 24 horas). Durante la hospitalización, se realizó un cribado clínico sistemático de trombosis en el que se midieron las circunferencias de la pantorrilla y por encima de los maléolos antes y 3 días después de la cirugía, y estas se compararon. Se sospechó trombosis con aumentos de estos diámetros mayores de 3 cm y, con este u otros signos o síntomas clínicos acompañantes como: dolor, edema o inflamación de la extremidad (Camarasa et al., 2006), en esos casos se consultó a los especialistas en cirugía vascular sobre la necesidad de realizar un ultrasonido Doppler venoso para confirmar esta complicación. Los exámenes de ultrasonido también se realizaron de forma rutinaria en puntos de tiempo específicos del protocolo (al alta y a los 7 días postoperatorios). Se realizó inmediatamente una tomografía computarizada espiral con contraste de tórax para detectar cualquier signo clínico de embolia pulmonar en el contexto de un paciente con síntomas característicos.

8.13 Criterios de transfusión sanguínea

Ningún paciente donó sangre de manera preoperatoria o recibió inyecciones de eritropoyetina antes o después de la cirugía, las indicaciones para la transfusión fueron una hemoglobina Hgb menor de 8 g/dl en pacientes sin enfermedad cardiovascular y una Hgb de 9 g/dl en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. o factores de riesgo cardiovascular (Camarasa et al., 2006; Lemay et al., 2004; So-Osman et al., 2013) o con síntomas de anemia (definida como mal

estado mental, palpitación o falta de aliento no debido a otras causas) o con una Hgb por debajo de 10 g/dl en pacientes con poca tolerancia clínica. Los síntomas de baja tolerancia clínica fueron: signos de hipoxia, taquicardia, disnea o síncope (Martin et al., 2014) o drenaje de más de 1 litro de sangre en las primeras 24 horas (Digas et al., 2015). En caso de transfusión se administró un concentrado eritrocitario unidad a la vez (450 ml) y se volvió a evaluar la presencia de síntomas o signos de anemia para determinar la necesidad de otra transfusión sanguínea.

8.14 Alta médica

El alta médica se realizó al tercer día post-operatorio, si no existía ningún tipo de contraindicación para la misma, se entregaron las indicaciones y datos de alarma en receta médica firmada y sellada y se ordenó una primera consulta de seguimiento por la consulta externa a los 7 días postoperatorios (Figura 28). Después del alta, todos los pacientes recibieron de forma rutinaria 100 mg de aspirina durante 30 días, así como analgesia y antibióticos de administración oral con cita estricta para la consulta en una semana para la revisión de la herida y el análisis de los resultados de laboratorio correspondientes al séptimo postoperatorio así como la aplicación de escalas de dolor y funcionales. Para todos los pacientes, se realizó una llamada telefónica de seguimiento 6 semanas después del alta para investigar la posibilidad de eventos tromboembólicos o infecciosos tardíos.

The image shows two medical forms side-by-side. The left form is a prescription form from Hospital Universitario 'Dr. José Eleuterio González'. It includes fields for patient name, registration, service (Traumatología), and date. The medication list includes Cefalexina, Diclofenaco, Paracetamol, Tramadol, Omeprazol, and Aspirina. It also lists 11 instructions for the patient, such as taking medication on time, using crutches, and performing exercises. The right form is a patient care instructions form titled 'Cuidados Higiénicos Dietéticos'. It lists three warning signs: fever above 38 degrees, severe pain, and wound drainage. It includes an illustration of a person lying down with their leg elevated, and instructions to perform 300 repetitions of exercises daily in 3 sessions and to keep the leg elevated for 5 to 7 seconds. Both forms have a signature line for the doctor and a date for the next appointment.

Figura 28. Ejemplo de modelo de receta médica al alta de los pacientes incluidos en el presente estudio con los medicamentos, indicaciones y ejercicios que podrían realizar.

8.15 Mediciones y desenlaces de interés

Las características demográficas, historial médico, tipo de deformidad de la rodilla (varo o valgo), rango de movilidad de la rodilla (el rango activo de movimiento de la rodilla se midió con el uso de un goniómetro clínico estándar en posición supina antes de la cirugía), estilo de vida (tabaquismo, consumo de alcohol y toxicomanías), medicamentos que consumían los pacientes antes de la operación, del mismo modo en el preoperatorio se aplico la escala SF-12 (ANEXO 4) (la cual se volvió a aplicar en el tercer y séptimo día post operatorio) y la escala visual análoga (ANEXO 3) (la cual también se aplico en el 1, 2, 3 y 7 días post operatorio) (estas dos últimas

escalas no se reportan de manera rutinaria en los ensayos clínicos controlados y su falta de inclusión ha sido reportado como una limitación en los estudios previos) (Chen et al., 2015). Los datos demográficos de todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio incluyeron edad, género, altura, peso, índice de masa corporal y puntaje preoperatorio de la ASA. Se tomo una biometría hemática completa y unos tiempos de coagulación el día previo a la cirugía.

Tradicionalmente, el objetivo primario en los estudios de antifibrinolíticos ha sido la tasa de transfusión, pero recientemente debido a que las tasas de transfusión ahora son relativamente bajas, la transfusión no se consideró el objetivo primario más relevante. Como objetivo primario, la pérdida total de sangre es independiente del sesgo del médico o investigador, convirtiéndose efectivamente en una medida de resultado cegada (Hill et al., 2018). Los resultados primarios fueron pérdida total de sangre , pérdida de sangre oculta, pérdida de sangre externa. Los resultados secundarios fueron la tasa de transfusión, la caída de la hemoglobina y el hematocrito, el gasto del drenaje, el dolor referido por el paciente usando la EVA y el puntaje del cuestionario SF-12, complicaciones y efectos adversos. Los eventos adversos se clasificaron en leves (que no interfieren con las actividades normales de los pacientes), moderados (que interfieren con las actividades normales) o graves (que no pueden realizar actividades normales) (Aguilera et al., 2015). La PTS se calculó mediante la fórmula de Gross y Nadler (Figura 29) (Nadler et al., 1962; Gross, 1983; Yue et al., 2014) y se adaptó para incorporar las transfusiones según la fórmula de Mercuriali (Mercuriali e Inghilleri, 1996). Además, la pérdida de sangre intraoperatoria, el número de pacientes que recibieron transfusiones, el número de

unidades de paquetes globulares administradas y las complicaciones se registraron cuidadosamente.

The diagram contains the following information:

Perdida total de sangre (PTS) = Volumen de sangre del paciente (VSP) × $\frac{\text{Hematocrito}_{\text{PRE}} - \text{Hematocrito}_{\text{POST}}}{\text{Hematocrito}_{\text{PROMEDIO}}}$

Hematocrito_{PRE}: Valor del hematocrito el día previo a la cirugía
Hematocrito_{POST}: Valor del hematocrito la mañana del 3 día postquirúrgico
Hematocrito_{PROMEDIO}: Promedio del hematocrito pre y post

Volumen de sangre del paciente (VSP) = [K1 x Altura (m)³] + [K2 x peso (kg)] + K3

Hombres:
 K1 = 0.3669
 K2 = 0.03219
 K3 = 0.6041

Mujeres:
 K1 = 0.3561
 K2 = 0.03308
 K3 = 0.1833

Figura 29. Fórmula de Nadler y fórmula para el cálculo del volumen de sangre del paciente así como los valores exactos de las constantes “K” utilizados para su cálculo.

Si se realizaba una transfusión sanguínea, la PTS fue igual a la pérdida calculada a partir del cambio en Hematocrito más el volumen transfundido. La pérdida de sangre intraoperatoria se calculó utilizando la diferencia entre los pesos de las compresas usadas y el peso de las compresas originales sin usar (25x25 cm, monocapa, peso de 30 gramos), además del volumen de sangre acumulado en las botellas de succión restando el volumen de solución salina utilizada en la cirugía (Figura 30). La pérdida de sangre externa se estimó sumando el sangrado intraoperatorio y la

sangre almacenada en los drenajes quirúrgicos al retirarlos después de 48 horas.

La POS se definió como la PTS menos la PES (Liu et al., 2011).



Figura 30. Conteo y organización de las compresas utilizadas para su posterior pesaje y fotografías del doble sistema colector (uno para la sangre y otro para la solución salina utilizada para la irrigación) utilizados para la cuantificación exacta del sangrado intraoperatorio.

8.16 Análisis estadístico

Se realizó utilizando el programa computacional S.P.S.S. versión 21.0 para Mac® (IBM, Armonk, New York). Todos los resultados se registraron en una base de datos informática para su posterior limpieza y análisis estadístico. Se realizó una descripción inicial de las características principales con variables continuas expresadas como medias y desviación estándar y variables categóricas como frecuencias relativas y porcentuales. Estadística descriptiva. Se obtuvo media,

desviación estándar, intervalo de confianza al 95%, resultado mínimo y resultado máximo para cada parámetro de medición incluido en el presente estudio. Estadística inferencial. Se realizaron pruebas de correlación paramétrica (A.N.O.V.A. y t student) de dos colas, para determinar si existían diferencias significativas entre los resultados promedio obtenidos entre los distintos grupos para cada parámetro de medición de la misma forma se realizaron pruebas de t student de dos colas para determinar si existían diferencias significativas entre las medias de cada parámetro de medición paramétrico entre los distintos grupos del estudio, tomando como significativo un valor de p inferior a 0.05. La prueba de Student-t se utilizó para analizar la variable numérica distribuida normal, como la pérdida de sangre total, la pérdida de sangre oculta, la tasa de transfusión, la caída de la hemoglobina y la caída del hematocrito, el dolor referido por el paciente que usa la EVA y el puntaje del cuestionario SF-12. Si la variable numérica fuera una distribución no normal o una varianza desigual, se usaría la prueba U de Wilcoxon Mann-Whitney para comparar las medias. Para las variables categóricas se utilizó la prueba de chi-cuadrada (X^2). La prueba X^2 se utilizó para analizar la variable cualitativa (comparar porcentajes y evaluar las variables categóricas asociadas con la transfusión de sangre). Un valor $p \leq 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

CAPÍTULO 9

RESULTADOS

SUBÍNDICE	PÁGINA
9.0 Resultados.....	Pág. 85
9.1 Características demográficas de la población.....	Pág. 85
9.2 Perdida sanguínea, descenso de la hemoglobina y hematocrito y escalas aplicadas.....	Pág. 87
9.3 Complicaciones y efectos secundarios relacionados al uso del fármaco.....	Pág. 92
9.4 Resultados radiográficos.....	Pág. 95

CAPÍTULO 9

RESULTADOS

Durante el período de reclutamiento, de octubre del 2017 a octubre de 2018. En total, 99 pacientes fueron reclutados y estaban programados para recibir una ATR unilateral primario en nuestro centro. Sin embargo, 5 pacientes no eran elegibles y 2 pacientes declinaron a participar . en el estudio (Figura 31).

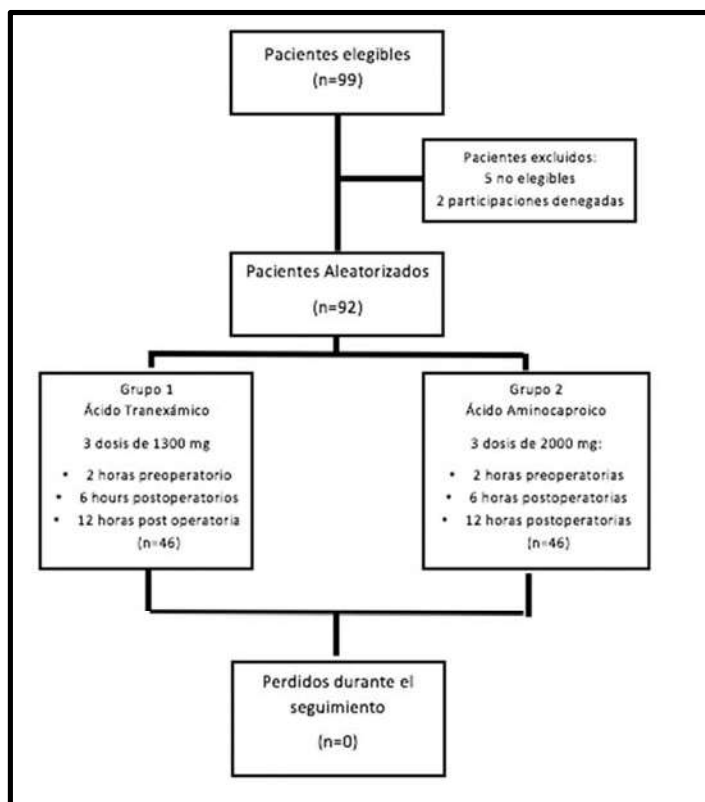


Figura 31: Diagrama

C.O.N.S.O.R.T. del estudio.

Un total de 92 pacientes fueron programados para someterse a un ART unilateral primaria en el mismo hospital comunitario y fueron aleatorizados prospectivamente para recibir el ATX oral (Grupo A, n = 46) o el ϵ -AAC (Grupo B, n = 46) y fueron observados y estudiados (Figura 32). No se perdieron ni excluyeron pacientes durante el seguimiento.

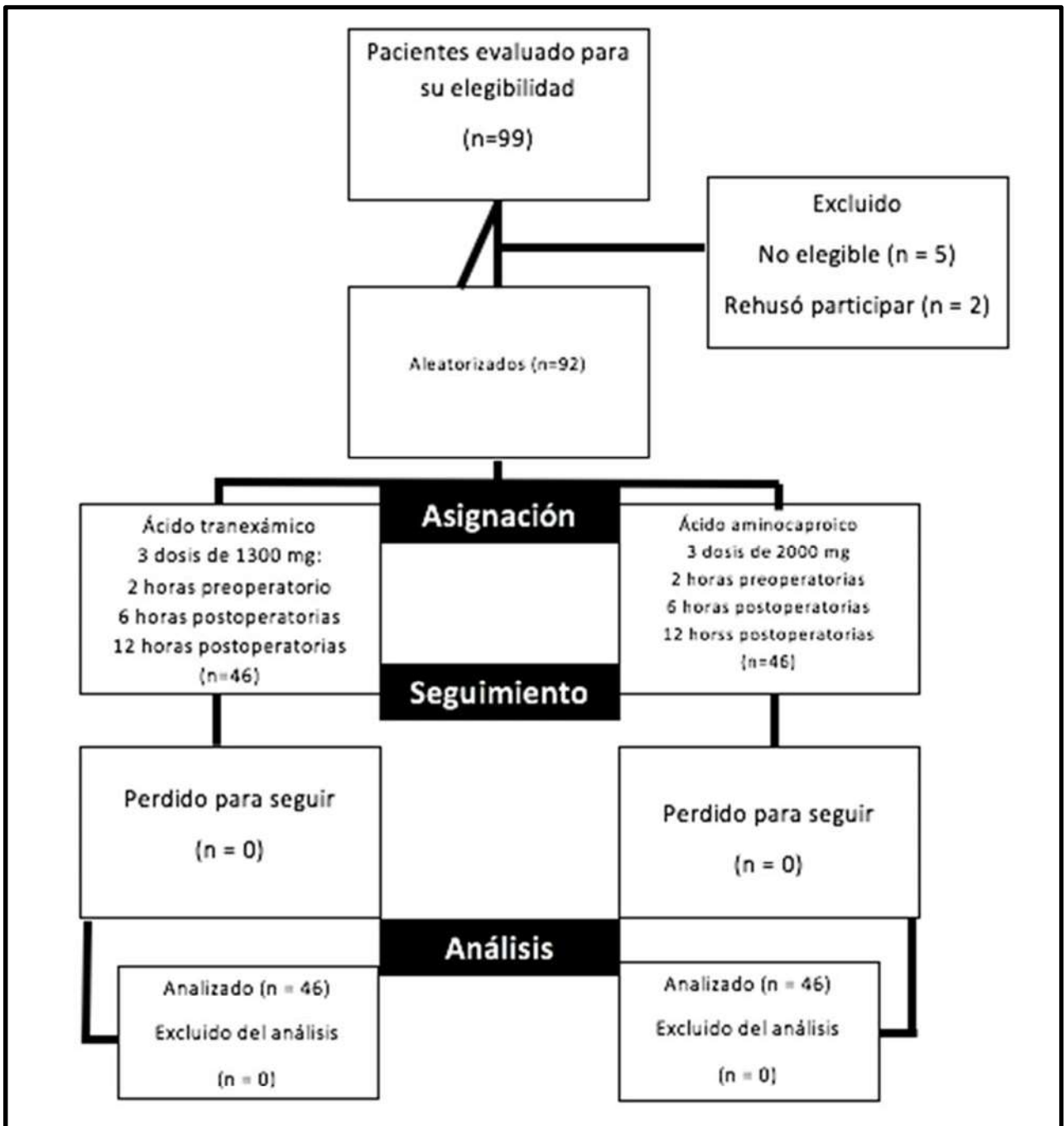


Figura 32. Esquema de asignación, seguimiento y análisis de los pacientes incluidos en el presente estudio.

9.1 Características demográficas de la población

No se observaron diferencias entre los cirujanos para ninguna variable demográfica, clínica o de resultado. Las características basales incluyeron: edad, sexo, altura, peso, I.M.C., lateralidad, enfermedades básicas (diabetes, hipertensión, artritis reumatoide, antecedente de remplazo total de rodilla, dislipidemia, etc.) método de anestesia, volumen de sangre del paciente calculado, escala visual análoga, resultado de la encuesta SF-12, nivel de hemoglobina y hematocrito preoperatorios, recuento de plaquetas, índice internacional normalizado, tiempo de protrombina, puntaje ASA y LEE, tipo de deformidad de la rodilla, duración de la cirugía y del uso del torniquete. Las características basales (variables demográficas o clínicas) entre los dos grupos se enumeraron en la Tabla 4. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Tabla 4).

La media del índice de masa corporal de los pacientes fue de $33.45 \pm 3.56 \text{ kg/m}^2$, lo cuál clasifica a la mayoría de los pacientes como obesos grado 1. 76 de los 92 (82.60%) pacientes fueron clasificados como clase 2 según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (Tabla 4). La edad media de los pacientes (y la desviación estándar) fue de 67.52 ± 7.34 años. 34 pacientes (37%) eran hombres y 58 (63%) eran mujeres (Figura 33).

VARIABLE	ATX (n=46)	ε-ACA (n=46)	P
Edad (media±DE)	69.70 ± 9.51	64.75 ± 6.15	0.44
Género			
Masculino (n/%)	16 (34.78%)	18 (39.13%)	0.34
Femenino (n/%)	30 (65.22%)	28 (60.87%)	0.56
Peso (kg) (media±DE)	82.86 ± 19.57	87.22 ± 25.67	0.32
Altura (m) (media±DE)	1.65 ± 0.07	1.64 ± 0.11	0.78
I.M.C. (Kg/m ²)	31.59 ± 3.46	34.38 ± 4.31	0.19
Lado			
Izquierdo (n/%)	19(41.4%)	21(45.6%)	0.78
Derecho (n/%)	27(58.6%)	25(54.4%)	0.76
Tipo de analgesia			
Epidural (n/%)	0 (0%)	1(2.22%)	0.92
Espinal (n/%)	45(97.8%)	43(93.4%)	0.74
General (n/%)	1(2.20%)	2(4.38%)	0.86
Hb preoperatoria	13.21± 1.18	13.96 ± 1.17	0.09
Hct preoperatorio	41.81 ± 3.79	43.43 ± 2.98	0.20
INR	1.00 ± 0.12	1.00 ± 0.08	0.23
Plaquetas	223.45± 30.02	234.56± 20.24	0.45
Tiempo de protrombina (s)	11.92 ± 0.74	11.81 ± 0.93	0.16
EVA preoperatorio (moda)	7.62 ± 1.41	7.46 ± 1.26	0.57
Rango de movilidad	90.8 ± 14.9	88.1 ± 15.7	0.91
VSP (ml) (media±DE)	3532 ± 493	3862 ± 868	0.29
Tiempo de cirugía	79.16 ± 11.14	77.24 ± 15.28	0.34
Tiempo de Torniquete	56.39 ± 15.76	54.94 ± 16.38	0.69
Deformidad (Valgo) (n/%)	6 (13.04%)	7(15.21%)	0.67
Puntuación ASA			
ASA 1	10(22.73%)	6(13.63%)	0.23
ASA 2	36(77.27%)	40(86.37%)	0.38
ASA 3	0 (0%)	0(0%)	----
Puntuación LEE			
Lee 1	29(63.63%)	31(68.18%)	0.87
Lee 2	17(36.37%)	15(31.82%)	0.76
Lee 3	0(0%)	0(0%)	----
Diabetes Mellitus (n/%)	16 (34.70)	19 (40.91)	0.54
Hipertensión (n/%)	27 (59.10)	30(65.21)	0.66
Artritis reumatoide(n/%)	6 (13.64)	4 (9.10)	0.76
RTR contralateral (n/%)	9 (19.56)	6 (13.64)	0.23
Dislipidemia (n/%)	4 (9.10)	4 (9.10)	0.99
Otra patología sistémica (A asma, EPOC, Cáncer, ERCT, Enf. Hepática, EVC, Etc.) (n/%)	17 (36.37)	19 (41.30)	0.32

Tabla 4. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio (media y desviación estándar asociadas). **ASA:** American Society of Anesthesiologists, **Hgb:** hemoglobina, **Hct:** hematocrito, **VSP:** volumen de sangre del paciente, **IMC:** índice de masa corporal; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica, **EVA:** Escala Visual Análoga, **ATX:** Ácido tranexámico. **ε-AAC:** Acido Aminocaproico. *Diferencia significativa.



Figura 33. Diagrama representativo de la distribución de los pacientes incluidos en el estudio por género así como la edad media de cada grupo incluido.

9.2 Pérdida sanguínea, descenso de la hemoglobina y hematocrito y escalas aplicadas.

Todas las comparaciones con respecto a la pérdida de sangre fueron numéricamente positivas a favor del ATX, pero no se observaron diferencias significativas en la pérdida de sangre total, la pérdida de sangre oculta, la pérdida de sangre externa y la pérdida de sangre intraoperatoria entre los 2 grupos (valores de $p > 0.05$). La pérdida de sangre total promedio fue de 705 ± 249 ml en el grupo ATX versus 853 ± 312 ml en el grupo ε-AAC, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p = 0.22$). La pérdida de sangre oculta fue de 566 ± 184 ml en el grupo ATX contra $691 \pm$

266 ml en el grupo ϵ -AAC, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p= 0.24$). La pérdida de sangre externa fue de 190 ± 67 ml en el grupo ATX contra 230 ± 87 ml en el grupo ϵ -AAC, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p= 0.17$). La pérdida de sangre intraoperatoria fue de 129 ± 45 ml en el grupo ATX contra 150 ± 76 ml en el grupo ϵ -AAC, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p= 0,56$). De manera similar en la tasa de transfusión y el número de unidades de glóbulos rojos empaquetados transfundidos (Tabla 5). En el grupo ϵ -AAC, 1 de 46 pacientes recibió una transfusión, en comparación con ninguno en el grupo que recibió ATX ($p= 0,92$). Se transfundió un total de 1 unidad en el grupo de ϵ -AAC. Sin embargo pudo evidenciarse como en todos los casos se observó un patrón de mayor sangrado en el grupo que recibió ϵ -AAC vía oral, sin embargo, éste nunca llegó a ser significativo (Figura 34).

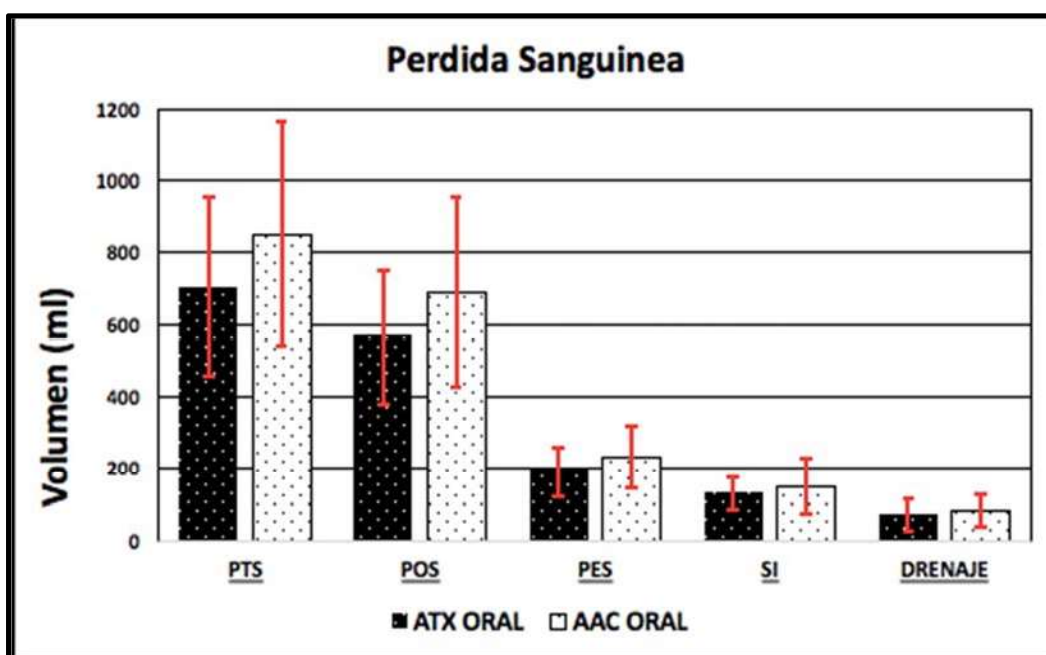


Figura 34. PTS: pérdida total de sangre, POS: pérdida oculta de sangre. PES: pérdida externa de sangre, PSI: pérdida de sangre intraoperatoria.

VARIABLE	ATX (n=46)	ε-AAC (n=46)	P
PTS	705 ± 249	853 ± 312	0.22
PSO	566 ± 184	691 ± 266	0.24
PES	190 ± 67	230 ± 87	0.17
Pérdida de sangre	129 ± 45	150 ± 76	0.56
Tasa de transfusión (n/%)	0 (0)	1 (2.17)	0.92
No. de unidades transfundidas	0	1	0.92
Caída de Hgb en DPO1 (g/dl) (media±DE)	1.51 ± 0.82	1.94 ± 0.97	0.65
Caída de Hgb en DPO2 (g/dl) (media±DE)	2.16 ± 1.12	2.45 ± 1.56	0.74
Caída de Hgb en DPO3 (g/dl) (media±DE)	2.72 ± 1.94	3.12 ± 2.67	0.56
Caída de Hgb en DPO7 (g/dl) (media±DE)	2.44 ± 1.29	2.57 ± 1.87	0.48
Caída de Hct en DPO1 (%) (media±DE)	3.92 ± 1.56	4.59 ± 1.87	0.32
Caída de Hct en DPO2 (%) (media±DE)	4.69 ± 2.02	5.78 ± 2.16	0.39
Caída de Hct en DPO3 (%) (media±DE)	6.89 ± 3.38	8.23 ± 4.01	0.12
Caída de Hct DPO7 (%)	5.22 ± 2.78	6.34 ± 2.97	0.44
Gasto del drenaje en el DPO1 (ml) (media±DE)	67.23 ± 45.26	79.22 ± 45.22	0.50
Gasto del drenaje en el DPO2 (ml) (media±DE)	41.36 ± 33.14	47.22 ± 33.87	0.46
EVA en el DPO3	2.50 ± 1.10	2.70 ± 1.20	0.93
EVA en el DPO7	1.40 ± 1.10	1.80 ± 1.60	0.44
Mortalidad (%)	0	0	---

Tabla 5. Objetivo primario, objetivos secundarios y disminución de los valores de laboratorio postoperatorios (media y desviación estándar asociadas). **PTS:** pérdida total de sangre, **PSO:** pérdida de sangre oculta, **PSE:** pérdida externa de sangre, **DPO:** día postoperatorio, **Hgb:** Hemoglobina. **Htc:** Hematocrito. **ATX:** Ácido tranexámico. **ϵ -AAC:** Ácido Aminocapróico. *Diferencia significativa.

No se observaron diferencias significativas con respecto a la reducción media en el nivel de Hgb (Figura 35), el nivel de Htc (Figura 36) y la pérdida de sangre por el drenaje (Figura 34) en el grupo de ATX oral en comparación con el grupo de ϵ -AAC oral en ninguno de los días de evaluación del estudio (Tabla 5). Pudo constatarse como en todos los casos el descenso de la hemoglobina, hematocrito y gasto del drenaje fue mayor en el grupo que recibió ϵ -AAC, sin embargo nunca se obtuvieron resultados superiores al grupo del ATX (Tabla 5).

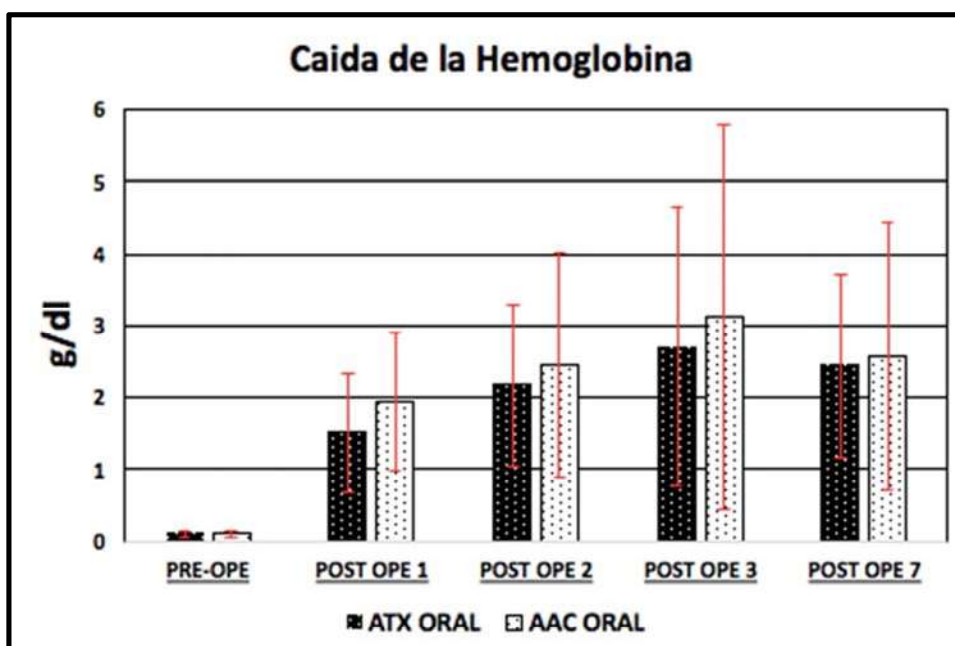


Figura 35. Valores de la hemoglobina en los diferentes días de evaluación del estudio.

POD: Día postoperatorio. **ATX:** Acido tranexámico. **AAC:** Ácido Aminocapróico.

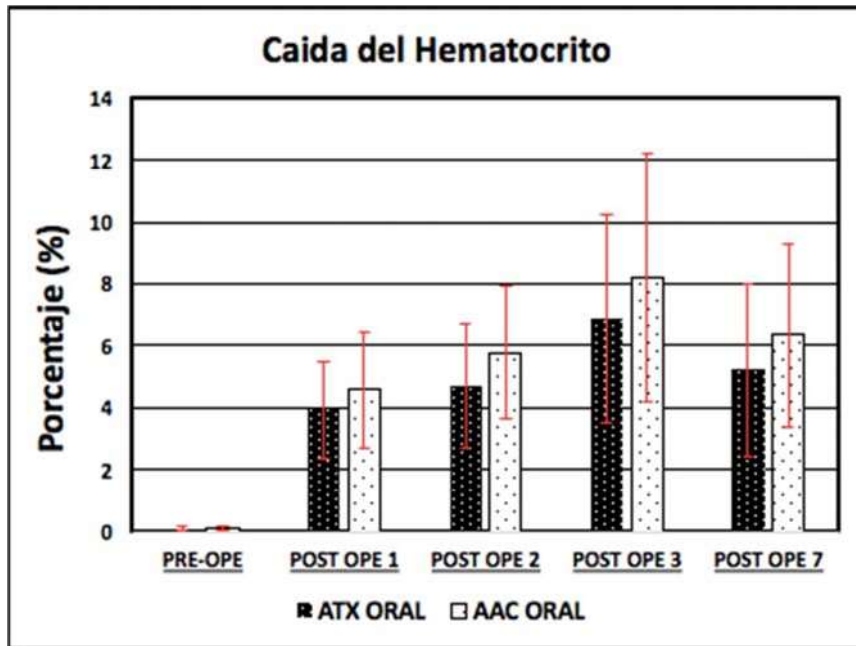


Figura 36. Valores del hematocrito en los diferentes días de evaluación del estudio.

POD: Día postoperatorio. **ATX:** Ácido tranexámico. **AAC:** Ácido Aminocapróico.

Respecto a la escala visual análoga se encontraron diferencias diferentes al comparar el EVA preoperatorio en contra del post operatorio en ambos grupos a partir del segundo día post-operatorio, siendo estas diferencias especialmente importantes en los días 3 y 7 del post-operatorio ($p < 0,001$) (Figura 37).

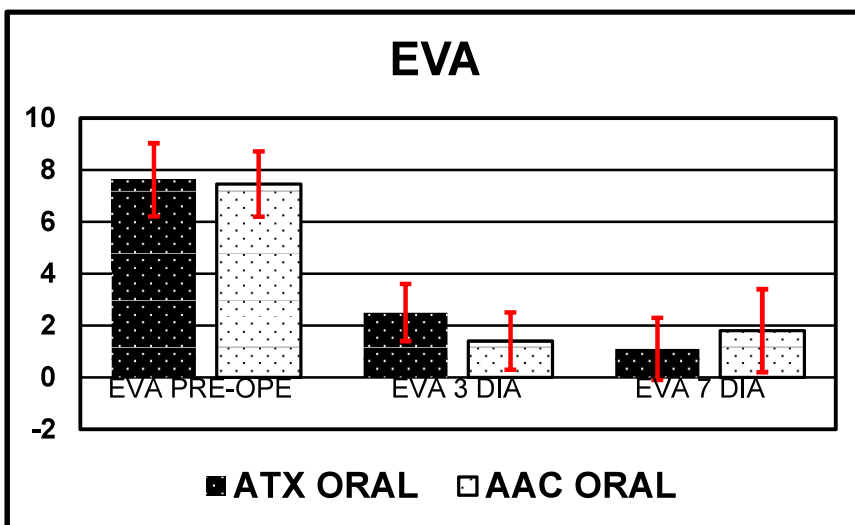


Figura 37. Valores de

la Escala Visual

Análoga en los días 3 y

7 del postoperatorio.

ATX: Acido tranexamico.

AAC: Acido Aminocaproico.

En los resultados de la escala SF-12 no se evidenciaron diferencias significativas en ninguno de los dos grupos al comparar los resultados preoperatorios en contra de los postoperatorios del día 3, sin embargo, al día 7 pudo evidenciarse una diferencia significativa en ambos grupos: $p= 0.01$ (Figura 38). No se evidenciaron diferencias significativas al comprar entre si los resultados promedio de ambos grupos respecto a la EVA y a la escala SF-12 en los días 3 y 7 (Tabla 5).

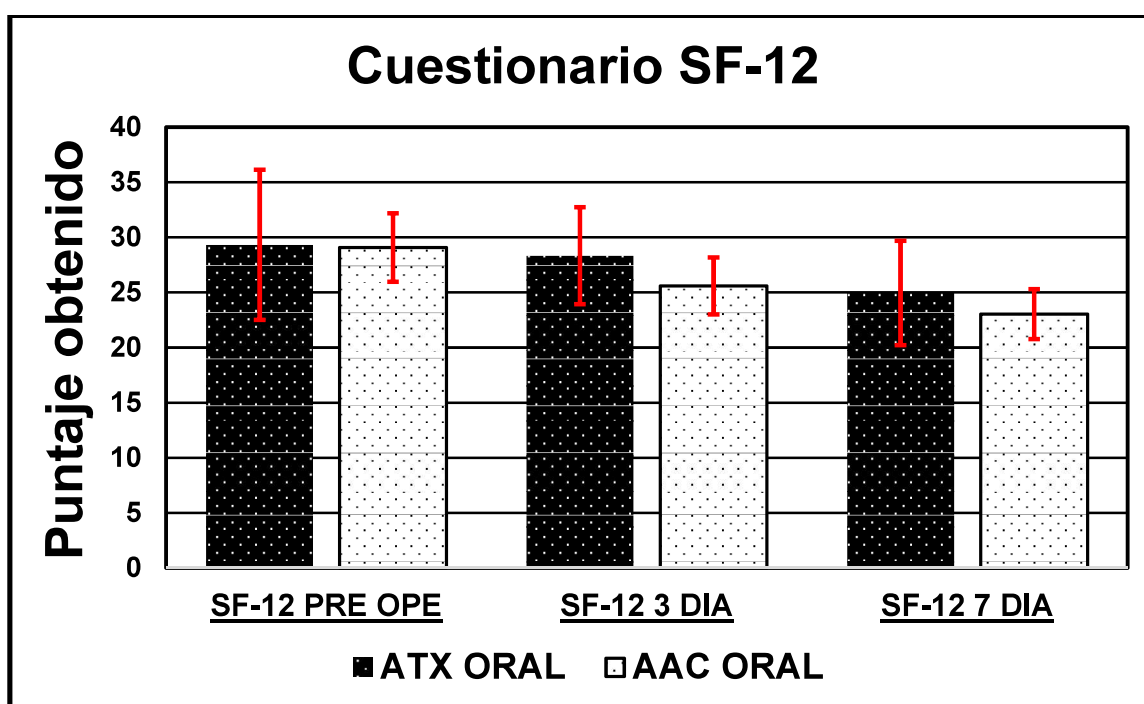


Figura 38. Valores obtenidos en el cuestionario SF-12 en los días 3 y 7 del postoperatorio. **ATX:** Ácido tranexámico. **AAC:** Ácido Aminocapróico.

9.3 Complicaciones y efectos secundarios relacionados al uso del fármaco

Durante el período de seguimiento no se produjeron eventos adversos como TVP, EP, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, hipoxemia/hipoxia, trombosis venosa muscular de la pantorrilla, ingreso a la UCI o

insuficiencia renal aguda (Tabla 6). Se presentó un caso de bradicardia en el grupo de ATX, así como 1 caso en cada grupo de complicaciones relacionadas la herida, 1 caso de infección superficial en el grupo que recibió ϵ -AAC y 1 caso de infección profunda (1 mes posterior al alta) en el grupo que recibió ATX, la cuál fue tratada con desbridación, irrigación y toma de muestras para cultivo bacteriológico y lavado quirúrgico con recambio del polietileno así como la administración de antibióticos intravenosos de amplio espectro en base a los cultivos definitivos (Figura 39). De manera inicial ningún paciente tuvo que prolongar su estancia intrahospitalaria por encima del tiempo establecido en el estudio.

VARIABLE	ATX (n=46)	ϵ -AAC (n=46)	p
Bradicardia	1	0	0.93
TVP	0	0	---
EP	0	0	---
Hipoxemia/ Hipoxia	0	0	---
IRA	0	0	---
EVC	0	0	---
Complicaciones de la herida	1	1	0.99
Fibrilación auricular	0	0	---
Admisión a la UCIA	0	0	---
TVMP	0	0	---
Infarto al miocardio	0	0	--
Infección superficial	0	1	0.93
Infección profunda	1	0	0.93

Tabla 6. Complicaciones y efectos adversos encontrados en el presente estudio.

TVMP: trombosis de la vena muscular de la pantorrilla **TVP:** trombosis venosa profunda, **EP:** embolismo pulmonar, **UCI:** unidad de cuidados intensivos. **ATX:** Ácido tranexámico. **ϵ -AAC:** Ácido Aminocapróico, **EVC:** enfermedad vascular cerebral *Diferencia significativa.

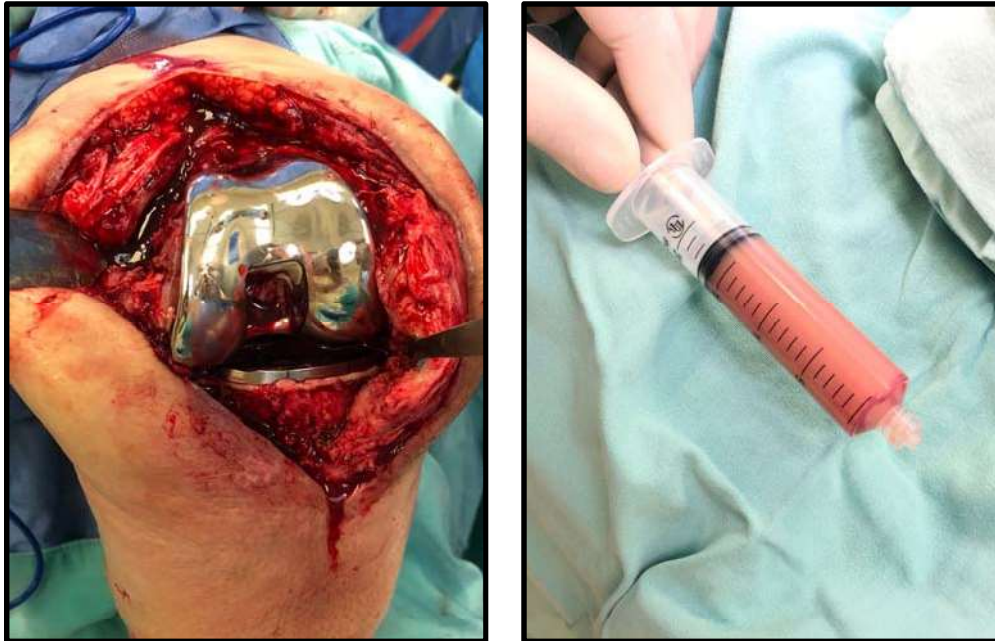


Figura 39. Caso de infección peri protésica profunda en un paciente perteneciente al grupo experimental 1 (Ácido Tranexámico) y muestra de material purulento obtenida durante la cirugía de lavado articular.

Respecto a los efectos secundarios, se presentaron diferencias significativas entre ambos grupos, siendo significativamente menores los síntomas con el uso del ϵ -AAC comparado con el uso del ATX ($p= 0.04$), los efectos adversos reportados fueron: náusea/vómito (5 casos en ATX y 1 caso en ϵ -AAC), mareo e hipotensión (1 casos en ATX), síncope (1 caso en ATX), diarrea (1 caso con ϵ -AAC), erupción cutánea o prurito (1 caso con ATX), presencia de vesículas (1 caso en ATX y 1 caso en ϵ -AAC) y sequedad de boca o nariz (4 casos en ATX y 1 caso en ϵ -AAC). Todos los eventos adversos se resolvieron con éxito (Figura 40).

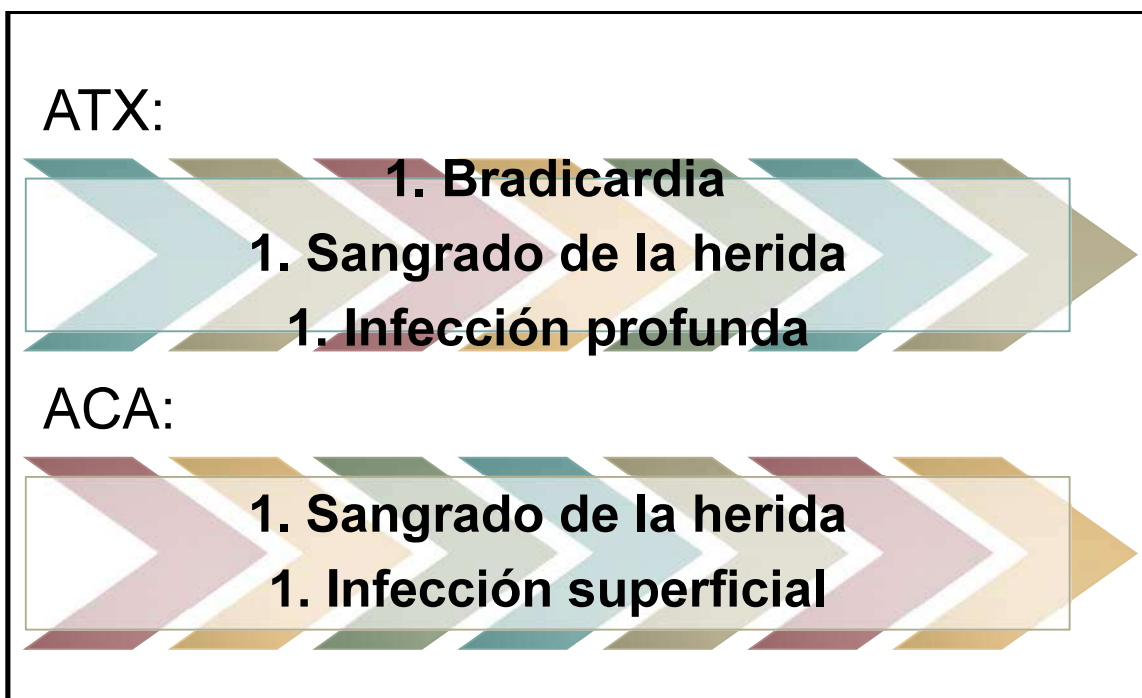


Figura 40. Numero de complicaciones y efectos secundarios reportados en cada grupo de estudio.

Las llamadas telefónicas de seguimiento, que se hicieron a las 6 semanas después de la operación, revelaron un caso de celulitis superficial en una paciente, requiriendo terapia antibiótica en el grupo de ácido aminocapróico y tromboflebitis superficial en un caso, sin involucrar el sistema venoso profundo en el grupo de ácido tranexámico, sin ningún caso de fallecimiento.

9.4 Resultados radiográficos y de los ultrasonidos realizados

En todos los casos postoperatorios se obtuvo un resultado radiográfico satisfactorio el cuál fue determinado midiendo los ejes anatómicos y mecánicos en las radiografías postoperatorias tomadas en las citas de control (Figura 41). Se buscaba una correcta alienación en los planos coronal y sagital de la rodilla.



Figura 41. Algunos de los resultados radiográficos de pacientes incluidos en el estudio, donde se puede mostrar una adecuada alineación de los componentes y sin deformidad en el plano coronal y sagital de la rodilla.

En todos los casos se realizó un Ultrasonido Doppler venoso del miembro inferior intervenido utilizando un transductor lineal multifrecuencia con valoración desde la vena femoral común, vena femoral superficial en su tercio superior, medio e inferior hasta la vena poplítea, venas tibiales anteriores en su origen y venas tibiales posteriores a nivel maleolar (Figura 42). En todos los casos se reportó que a la maniobra de compresión local se observó una adecuada compresibilidad en todo el trayecto evaluado sin datos de trombosis en ningún nivel. A las maniobras de compresión distal se observó una adecuada variabilidad y respuesta de aumento espectral sin datos de trombosis proximal o distal al sitio de interrogación y a la maniobra de Valsalva se observó inversión del flujo tanto en color como espectral sin datos de incompetencia valvular, por que todos los ultrasonidos se reportaron sin alteraciones ecograficas.

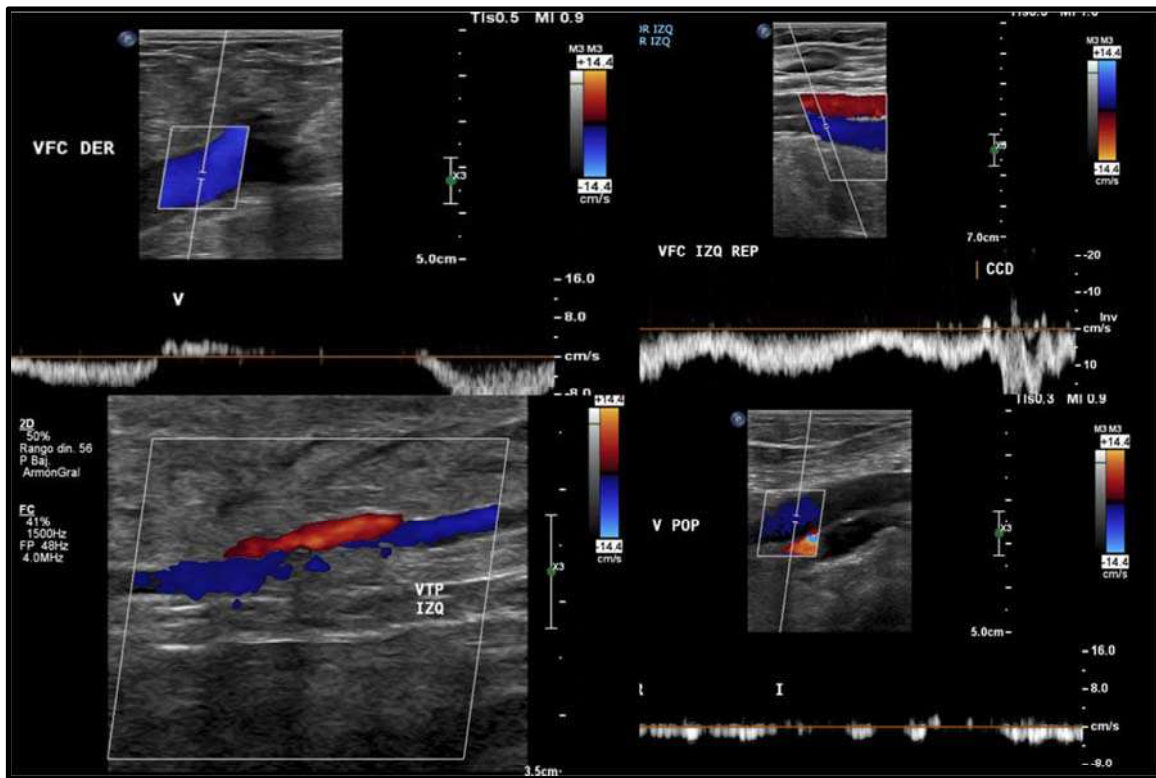


Figura 42. Algunas imágenes de los ultrasonidos estandarizados realizados a los pacientes en el séptimo día postoperatorio. En todos los casos no se encontraron alteraciones ecográficas sugestivas de trombosis venosa.

CAPÍTULO 10

DISCUSIÓN

SUBÍNDICE	PÁGINA
10.Discusión.....	Pág. 99
10.1 Fortalezas y limitaciones del estudio.....	Pág. 113

CAPÍTULO 10

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio que compara el efecto ahorrador de sangre entre el ATX y el ϵ -AAC administrados ambos por vía oral en el RTR. El hallazgo más importante de este estudio es que el ATX oral y el ϵ -AAC oral son equivalentes para reducir la pérdida de sangre en la ATR primaria.

El RTR se realiza con el uso de un torniquete oclusivo. Como resultado, la ATR se asocia con una pérdida mínima de sangre intraoperatoria pero una extensa pérdida de sangre postoperatoria (la mayoría de la pérdida de sangre ocurre en las primeras horas postoperatorias, 65% en las primeras 8 horas postoperatorias) (Prasad et al., 2005). En consecuencia, este procedimiento quirúrgico es ideal para la manipulación farmacológica de los sistemas fibrinolíticos y procoagulantes (Zohar et al., 2004). La pérdida de sangre perioperatoria de la ATR ha sido un problema importante a pesar de los avances en las estrategias de conservación de sangre (Bedard et al., 2017; Holt et al., 2016). En la práctica clínica, la pérdida de sangre después de una ATR primaria generalmente se mide como el volumen de pérdida de sangre intraoperatoria y el drenaje postoperatorio. La pérdida de sangre perioperatoria (pérdida total de sangre) está constituida por la pérdida de sangre externa (sangrado intraoperatorio y el volumen de drenaje) y la POS (pérdidas por

extravasación de tejido, sangre residual en la articulación de la rodilla y hemólisis), esta última resultante del proceso de hiperfibrinólisis, que aporta el 60% de la PTS (Liu et al., 2011), estos métodos de medición posiblemente subestiman el verdadero volumen de sangre perdida. Por lo tanto, el objetivo principal de repetir la aplicación de ATX o ϵ -AAC es inhibir la fibrinólisis para reducir la POS (Tengborn, 2007; Shin et al., 2016).

Pocos artículos han comparado el ATX y el ϵ -AAC en artroplastias articulares. Se desconoce si el ϵ -AAC tiene efectos hemostáticos comparables con el ATX. Por lo tanto, se requiere una base de evidencia para ayudar a los ortopedistas a tomar decisiones clínicas. La evaluación de la eficacia del ATX en contra del ϵ -AAC administrado por vía intravenosa como agente hemostático en pacientes sometidos a una ART o ATC han encontrado que la pérdida total de sangre es mayor en los grupos que reciben ϵ -AAC, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre dos grupos con respecto a las tasas de transfusión (Liu et al., 2018). Respecto a la administración vía oral dos ensayos clínicos controlados han comparado el uso de ácido tranexámico administrado por vía oral contra su forma intravenosa y tópica en pacientes sometidos a una ATC (Luo et al., 2017; Kayupov et al., 2017) concluyendo que la eficiencia, seguridad y el costo se consideran los principales parámetros cruciales durante la evaluación de los métodos de administración del ATX, el ATX en su forma oral se presenta como un método eficaz, seguro y de bajo costo para reducir la pérdida de sangre después de una ATC en comparación con las formas IV y tópica. Además, teniendo en cuenta la facilidad de administración del fármaco en forma de tableta, el ATX por vía oral parece representar un modo de

administración superior a la forma intravenosa y tópica. Alipour y col. (2013) realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en 53 pacientes asignados entre los grupos de tratamiento con ATX oral vs. placebo. En el estudio, el régimen de dosificación fue un solo gramo de ATX oral administrado 2 horas antes de la incisión y dosis adicionales cada 6 horas durante 18 horas después de la cirugía midiendo la pérdida de sangre y los cambio en el hematocrito a las 24 horas después de la cirugía. Aunque los autores demostraron la superioridad del ATX oral para todas las variables de medición, el método de comparar solo los resultados a las 24 horas después de la cirugía no alcanza el período de tiempo óptimo del día tres postoperatorio donde se estima que los valores de hemoglobina son los más bajos. En la tabla 7 mostramos ensayos clínicos controlados recientes que han comparado entre si el uso de ácido tranexámico y ácido aminocapróico por sus vías tópicas e intravenosa así como contra placebo, del mismo modo se encuentran los resultados de los estudios que han utilizado la forma oral del ATX en cirugías de remplazo articular (Fillingham et al., 2016; Irwin et al., 2013), los cuáles han obtenido resultados muy similares a los nuestros (Guo et al., 2018), nótese que ningún estudio previo a utilizado en su forma oral el ϵ -AAC. A nuestro conocimiento no existen estudios similares utilizando ácido aminocapróico, sin embargo, reconocemos que la variación en la metodología, las técnicas aplicativas, las diferentes dosis de ATX y ϵ -AAC y los diferentes métodos para calcular la pérdida de sangre explican la heterogeneidad entre los estudios, lo que dificulta la comparación de los resultados entre ellos. Los resultados de múltiples estudios realizados en los años previos se enlistan y comparan con el presente estudio en la Tabla 7.

Autores	País	Sitio	N	Edad	Género	Intervención	Hgb
Wang et al., 2018	China	Rodilla	Total: 147 O: 74 IA: 73	O: 65.0 ± 13.1 IA: 63.6 ± 11.5	O: 58/16 IA: 56/17	O: 2 g de ATX (4 tabletas de 500 mg) por bolo oral 2 horas antes de la incisión y la dosis posoperatoria de 1 g se repitió 6 y 12 h después de la cirugía. IA: una administración intraarticular de 100 ml de solución salina que contiene una dosis de 3 g de ATX administrada en dos puntos: (1) después de que todos los componentes fueron cementados y la articulación fue irrigada a fondo, la mitad del volumen (50 ml de 1.5 g Solución de ATX) se aplicó para remojar la superficie de la articulación abierta y el tejido durante 5 minutos; (2) la mitad restante se administró usando una aguja para lograr la impregnación del tejido antes del cierre de la cápsula	O: 2.2 ± 0.9 IA: 2.4 ± 1.1 en DPO3
Hobbs et al., 2017	EUA	Rodilla y cadera	Total: 369 Control: 185 (ATC: 57 ATR: 128) ε-AAC: 184 (ATC: 68 ATR: 116)	Control: 63.1 ± 8.1 ε-AAC: 62.1 ± 8.6	Control: 14/171 ε-AAC: 14/170	Control: pacientes que se sometieron a ATR primaria en el año anterior al inicio del protocolo. AAC: 5 g intravenosos durante 20 minutos justo antes de la incisión, y la misma dosis nuevamente durante el cierre. En los casos de ATR, la segunda dosis generalmente se administraba poco antes de que se lanzara el torniquete. Para los pacientes con insuficiencia renal (creatinina > 2.0 mg/dl) solo se administró la primera dosis.	Control: 2.7 ± 0.8 ε-AAC: 3.4 ± 1.1
Churchill et al., 2016	EUA	Rodilla	Total: 50 Control: 25 AAC: 25	Control: 66.6 AAC: 65.2	Control: 15/10 AAC: 21/4	Control: no recibió la droga. AAC: dosis de 10 g de ACA IV al comienzo de la cementación del implante; la dosis se administró durante 10 minutos y se infundió completamente antes de la deflación del torniquete.	Control: 10.2 (7.3-12.5) AAC: 11.5 (8.9-27.5) DPO2
Churchill et al., 2016	EUA	Rodilla	Total: 2922 ε-AAC: 820 ATX: 610 Control: 1,492	ε-AAC: 63.9. Control: 63.9 ATX: 65.8	Control: 956/536 ATX: 392/218 ε-AAC: 527/293	T XA: infusión única de 1 g IV ε-AAC: 5 g IV (para pacientes que pesen 50 kg o menos) o 10 g IV (para pacientes que pesen más de 50 kg).	No calculado
Harper et al., 2010	EUA	Rodilla	Total: 240 No ε-AAC: 80 ε-AACBT: 80 - AACAT: 80	No calculado	No calculado	ε-AACBT y ε-AACAT: 5 g de ε-AAC diluido en 100 ml de solución salina normal empapada en la herida y asegurada con un vendaje de compresión, que se dejó en su lugar durante tres minutos. Control: no recibió la droga	Control: 9.9 ± 1.3 ε-AACBT: 10.2 ± 1.2 ε-AACAT: 10.4 ± 1.2
Gómez-Barrena et al., 2014	España	Rodilla	Total: 78 T: 39 IV: 39	T: 70.1 ± 9.1 IV: 71.8 ± 10.3	T: 26/13 IV: 25/14	T: 3 g de ácido tranexámico intraarticular tópico en 100 ml de solución salina normal de cloruro de sodio al 0,9% y placebo intravenoso. I: 2 dosis de 15 mg / kg de ácido tranexámico intravenoso en 100 ml de solución salina al 0,9% (durante la cirugía + 3 h después de la cirugía) y placebo intraarticular tópico.	T: 11.4 ± 1.1 I: 11.2 ± 1.1
Abdel et al., 2018	EUA	Rodilla	Total: 664 T: 331 IV: 333	T: 67 (38-88) IV: 66 (42-90)	T: 187/133 IV: 193/127	T: se aplicaron localmente 3 g de ATX diluido en 45 ml de solución salina normal a las superficies articulares abiertas después de la cementación del implante y antes de la liberación del torniquete. La solución se dejó en contacto con los tejidos durante 5 minutos. IV: se administró 1 g de ATX IV antes del inflado del torniquete, se administró una segunda dosis de 1 g de ATX durante el inicio del cierre y después de desinflar el torniquete.	No calculado
Zohar et al., 2004	Israel	Rodilla	Total: 80 TA-largo: 20 TA-corto: 20 AT-	AT-largo: 73 ± 7 AT-corto: 69 ± 7 AT-oral: 69 ± 10	AT-largo: 14/6 AT-corto: 16/4 AT-oral: 12/8 Control: 13/7	AT-largo: 30 minutos antes de que el torniquete de la extremidad se desinflara, se administró una dosis intravenosa en bolo de AT 15 mg / kg durante 30 minutos. Posteriormente, se administró una infusión IV constante de 10 mg · kg / h hasta 12 h después de la deflación final del torniquete de la extremidad. AT-short: se administró una dosis de AT 15 mg / kg durante 30 minutos, seguido de una infusión IV constante de 10 mg · kg / h hasta 2 h después de la deflación final del torniquete de la extremidad. Se administró 1 g después de 6 y 12 h. AT-oral: 60 minutos	No calculado

			oral: 20 Control: 20	Control: 73 ± 7		antes de la cirugía, se administró una dosis oral de AT 1 g. Después de la cirugía, se administró la misma dosis de TA cada 6 h durante las siguientes 18 horas. Control: no se administró AT.	
Wang et al., 2018	China	Rodilla	Total: 200 A: 50 B: 50 C: 50 D: 50	A: 63.02 (14.14) B: 65.60 (8.55) C: 64.10 (11.36) D: 63.42 (11.72)	A: 35/15 B: 37/13 C: 33/17 D: 34/16	Todos los pacientes recibieron una dosis intraarticular de 1.5 g de ATX A: 2 g de ATX (cuatro tabletas de 500 mg) aproximadamente dos horas antes de la operación y luego una forma oral de 1 g de píldoras placebo (dos tabletas de 500 mg) idénticas en apariencia, sin ingrediente activo, tres, nueve y 15 horas después de la operación. B: 2 g de ATX oral dos horas antes de la operación, 1 g de ATX oral tres horas después de la operación y 1 g de placebo nueve y quince horas después de la operación. C: 2 g de ATX oral dos horas antes de la operación, 1 g de ATX oral tres y nueve horas después de la operación, y 1 g de placebo 15 horas después de la operación. D: 2 g de ATX oral dos horas antes de la operación y 1 g de ATX oral tres, nueve y 15 horas después de la operación.	A: 3.31 (1.12) B: 2.74(1.02) C: 2.22 (0.91) D: 2.04 (0.95) perioperat orio
Alipur et al., 2013	Irán	Rodilla	Total: 53 Control: 26 Casos: 26	Control: 63.11 Casos: 68.6	Control: 16/11 Casos: 15/11	Control: no recibió la droga. Caso: se prescribió 1 g de ácido tranexámico oral 2 h antes de la cirugía y se continuó cada 6 h durante 18 h después de la cirugía	No calculado
Cankaya et al., 2017	Turquía	Rodilla	Total: 100 T: 50 O: 50	T: 66.1 ± 7.1 O: 65.4 ± 7.7	T: 41/9 O: 43/7	T: 1,5 g de ATX en 50 cc de solución salina se administraron directamente en la cavidad articular. O: se administró TXA oral en forma de tableta (25 mg / kg; máximo 2 g) 2 h antes de la operación. Se administraron 1,5 g de TXA en 50 cc de solución salina directamente en la cavidad articular.administered directly into the joint cavity.	No calculado
Jansen et al., 2017	Holanda	Rodilla	Total: 922 IV:238 IV-O: 474. IV-O- T:210	IV: 69.51(9 .47) IV-O: 68.34 (8.88) IV-O-T: 65.69 (8.92)	IV: 183/55 IV-O:340/ 134 IV-O-T: 131/79	IV-O: dosis intermedia de> 10-25 mg / kg ATX. IV-O-T: dosis alta de> 25-50 mg / kg ATX.	No calculado
Lee et al., 2017 ¹¹	China	Rodilla	Total: 189 O: 94 Control: 95	O: 70 ± 8 Control: 68 ± 8	O: 67/27 Control: 69/26	O: 1 g de ATX oral 2 horas antes de la inducción de la anestesia y luego dos dosis más 6 horas y 12 horas después de la operación. Control: no se le dio ATX.	O: 1.7 ± 0.8 Control: 2.5 ±0.9
Bradshaw et al., 2012	Australia	Rodilla	Total: 50 ATX: 26 Control: 20	ATX: 67.1 (9.4) Control: 68.2 (9.8)	ATX: 12/14 Control: 7/13	ATX: 1,5 g de ATX a intervalos de 8 horas antes de la operación durante 24 horas y la misma dosis a las 6 horas después de la operación. Control: medicina no activa	ATX: 1.75 (1.36- 2.14) Control: 2.47 (2.0- 2.91)
Perreault et al., 2017	USA	Rodilla	Total: 2,072 1-ATO: 157 2-ATO: 1049 N- ATO:86 6	1-ATO: 66.8 2-ATO: 66.1 N-ATO: 66.2	1-ATO: 117/40 2-ATO: 655/394 N- ATO:504/ 362	1-ATO: 1950 mg de OTA 2 horas antes de la cirugía. 2-ATO: 1950 mg de ATO 2 horas antes de la cirugía y una dosis adicional en las 2 horas posteriores a la cirugía. N-ATO: no se le dio AT.	1-ATO: 3.5 ± 1.0 2-ATO: 3.4 ±1.0 N-ATO: 4.2 ± 1.1
Yuan et al., 2017	China	Rodilla	Total: 560 I: 140 T: 140	I: 63.74 ± 8.05 T: 63.26 ± 6.99 O: 63.17 ± 6.81	CI: 78/62 T: 77/63 O: 72/68. C: 75/65	I: 20 mg / kg de ATX administrado por vía intravenosa 30 minutos antes de la incisión en la piel, y la misma dosis 12 horas después de ATR. T: 3,0 g de ATX (solución total de 60 ml) administrada después de suturar el tejido subcutáneo. O: 20 mg / kg de ATX por vía oral 2 horas antes de la operación y la misma dosis 12 horas después de ATR. C: no se utilizó ATX	I: 2.92± 0.41 T: 2.92 ± 0.42 O: 2.90 ± 0.43 C: 3.34 ±0.48
Irwin et al., 2013	Reino Unido	Rodilla	Total: 3000 ATIV: 2638 ATO: 302	ATIV:68 .2 (40- 89) ATO: 67.6 (19-90)	ATIV: 1442/119 6 ATO: 168/134	ATIV: se administraron 15 mg / kg como máximo 1,2 g en el momento de la inducción de la anestesia ATO: se administraron 25 mg / kg como máximo mg de ATO dos horas antes de la operación.	ATIV: 2.3 (1.1) ATO: 2.5 (1.2)

Fillingham et al., 2016	EUA	Rodilla	Total: 71 O: 34 I: 37	O: 62 I: 63	O: 21/13 I: 26/11	O: 1950 mg de ATX (3 tabletas de 650 mg) aproximadamente dos horas antes de la incisión y recibió un placebo de 10 ml de solución salina normal inmediatamente antes del cierre de la herida. I: 1 g de ATX (diluido en 10 ml de solución salina normal) administrado como un bolo intravenoso inmediatamente antes del cierre de la herida y recibió 750 mg de ácido ascórbico (3 tabletas de 250 mg) como placebo aproximadamente dos horas antes de la incisión.	O: 3.45 (0.93) I: 3.31(0.95) (Sin diferencias estadísticas)
Charoencholvanich y Siriwattanasakul, 2011	Tailandia	Rodilla	Total: 100 AT: 50 C: 50	AT: 68.80 ± 6.12 C: 69.20 ± 6.13	AT: 42/8 C: 43/7	AT: ácido tranexámico por vía intravenosa (10 mg / kg) 10 minutos antes del inflado del torniquete y nuevamente 3 horas después de la operación, y luego una forma oral del medicamento (250 mg / cápsula; dos cápsulas tres veces al día) durante 5 días. C: placebo por vía intravenosa (solución salina) 10 minutos antes de la cirugía y 3 horas después de la operación y luego una forma oral del placebo (dos cápsulas tres veces al día) 5 días.	AT: 2.12 ± 0.64 C: 3.33 ± 0.88 12hrs PO
Lou et al., 2017	China	cadera	Total: 180 O: 60 I: 60 T: 60	O: 67.60 ± 10.38 I: 66.98 ± 8.57 T: 64.42 ± 8.02	O: 32/28 I: 33/27 T: 35/25	O: 2 g de ATX aproximadamente 2 horas antes de la incisión I: 20 mg / kg de ATX diluido en 100 ml de solución salina normal administrada como un bolo intravenoso 5 minutos antes de la incisión en la piel. T: aplicación de 2 g de ATX diluido en 150 ml de solución salina normal. Después de la preparación acetabular, se empapó el acetábulo con 50 ml de solución ATX durante 3 minutos. Después de la preparación de la brocha del canal femoral, se inyectaron 50 ml de solución ATX en el canal femoral y se retiraron por succión 3 minutos después. Después de la reducción de los componentes finales de la cadera, se aplicaron 50 ml de solución de ATX a la herida y se dejó que permaneciera intacta durante 3 minutos, después de lo cual se retiró por succión.	O: 3.48 ± 1.32 I: 3.58 ± 1.07 T: 3.66 ± 1.26 (Sin diferencias estadísticas)
Cao et al., 2018	China	cadera	Total: 152 A: 51 B: 51 C: 51	A: 64.6 ± 12.8 B: 64.2.6 ± 10.1 C: 64.2.6 ± 10.1	A: 24/27 B: 31/20 C: 28/22	A: 2 g de ATX oral usando cuatro tabletas de 500 mg dos horas antes de la operación y cuatro tabletas de placebo, idénticas en apariencia sin ingrediente activo, cuatro, diez y 16 horas después de la operación. B: los pacientes recibieron 2 g de ATX oral dos horas antes de la operación y cuatro horas después de la operación junto con cuatro tabletas de placebo diez y 16 horas después de la operación C: los pacientes recibieron 2 g de ATX oral dos horas antes de la operación y luego tres más dosis cuatro, diez y 16 horas después de la operación	A: 37.4 ± 13.4 B: 31.8 ± 11.1 C: 25.2 ± 9.2 DPO3
ESTUDIO PRESENTE Morales-Avalos et al., (2019)	México	Rodilla	Total : 92 TXA: 46 ε-ACA: 46	ATX: 69.70 ± 9.51 ε-AAC: 64.75 ± 6.15	ATX: 30/16 ε-AAC: 28/18	ATX: 3 dosis de 1.3 gr: 2 horas perioperatorias, 6 y 12 horas postoperatorias ε-AAC: 3 dosis de 2gr: 2 horas perioperatorias, 6 y 12 horas postoperatorias	ATX: 2.72 ± 1.94 ε-AAC: 3.12 ± 2.67

Tabla 7. Comparación de estudios previos que comparan el uso de ATX con el AAC. **O:** oral, **IV:** intravenoso, **T:** tópico, **CP:** control/placebo, **ECC:** ensayo clínico controlado, **ERC:** estudio retrospectivo comparativo **ECC:** estudio clínico comparativo, **ATR:** artroplastia total de rodilla, **ATC:** artroplastia total de cadera, **TXA:** Ácido tranexámico, **SS:** solución salina, **IM:** infarto al miocardio, **SGI:** sangrado gastrointestinal, **DPO:** día postoperatorio, **AAC:** Ácido Aminocapróico, **TVP:** trombosis venosa profunda, **EP:** embolismo pulmonar. **AT:** antes del torniquete, **DT:** después del torniquete, **TEV:** tromboembolismo venoso, **IA:** intraarticular, **TVI:** trombosis venosa intramuscular.

Estudio	Hct	SIP	Tasa de transfusión	¿Cuándo transfundir?	Torniquete	Drenaje
Wang et al., 2018	No calculado	O: 143.1 ± 25.4. IA: 145.6 ± 28.7. NS	O: 3 (4%) IA: 4 (5%) (NS)	Si el nivel de hemoglobina (Hb) <7 g / dL en pacientes asintomáticos o si el nivel de Hb está entre 7 y 10 g / dL en pacientes que desarrollaron síntomas clínicos concomitantes (anemia o isquemia miocárdica) o si un paciente con alguna anemia relacionada disfunción orgánica independientemente del nivel de Hb.	No	Si
Hobbs et al., 2017	No calculado	No calculado	Control: 47 (25.4%). E-AAC: 5 (2.7%)	Los pacientes con factores de riesgo isquémicos, como enfermedad de la arteria coronaria o antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico, fueron transfundidos a niveles de hemoglobina más altos. De lo contrario, la decisión de transfundir se tomó individualmente y se basó en los signos vitales, el nivel de hemoglobina y los síntomas.	Si	No
Churchill et al., 2016	Control: 30.8 (23.1-37.7) AAC: 32.4 (26.9-38.9) DPO2	No calculado	Control: 42.7 %. AAC: 0%	Se administraron transfusiones alogénicas postoperatorias a pacientes clínicamente sintomáticos o con falta de aliento; pacientes con hipotensión no corregible con suplementos de volumen IV y un nivel de Hb por debajo de 9,0 g / dL; y pacientes con un nivel de Hb inferior a 7,0 g / dL, independientemente de los síntomas.	Si	Si
Churchill et al., 2016	No calculado	No calculado	Control: 161 (10.8%) ATX: 24 (3.9%) E-AAC: 23(2.8%)	La decisión de las transfusiones postoperatorias alogénicas y la elección de la anticoagulación postoperatoria quedaron a criterio del cirujano.	Si	No
Harper et al., 2010	No calculado	Control: 223.4 ± 128.1 E-AACBT: 159.6 ± 81.2 E-AACAT: 203.4 ± 79.5	No calculado	No lo establecieron	Si	No
Gómez-Barrena et al., 2014	No calculado	No calculado	No calculado	Los pacientes con un nivel de <10.0 g / dL si tenían (1) síntomas que no fueron bien tolerados (incluida cualquier disfunción orgánica), estaban relacionados con anemia y no eran atribuibles a otra causa (isquemia o hipoxemia miocárdica), o (2) pérdida continua de sangre	Si	Si
Abdel et al., 2018	No calculado	T: 324 (87-2,239) IV: 271 (107-1,742)	T: 1.6% IV: 0.6%	Nivel de hemoglobina <8 g / dL o un nivel de hemoglobina <10 g / dL en un paciente con anemia sintomática o considerado de alto riesgo debido a notables comorbilidades cardíacas subyacentes.	Si	Si
Zohar et al., 2004	AT-largo: 33 AT-corto: 32.8 AT-oral: 32	No calculado	AT-largo: 3 AT-corto: 2 AT-oral: 4 Control: 12	Un hematocrito de 28% o menos	Si	Si

Wang et al., 2018	No calculado	A: 126.86 (26.64) B: 133.10 (31.44) C: 127.91 (28.27) D: 128.22 (24.12)	A: 1(2) B: 0(0) C: 0(0) D: 0(0)	Si el nivel de Hb era <7 g / dl en	No	No
Alipur et al., 2013	Controles: 32.5 ± 3.7 Casos: 36.2 ± 5.2	No calculado	No	No mencionado	No	No
Cankaya et al., 2017	T: 30.0 ± 2.8 O: 32.0 ± 3.8	No calculado	T: 3 O: 0 (Diferencia significativa)	La transfusión de sangre se realizó en pacientes con un valor de hemoglobina de <8,5 g / dl o con una condición clínica comprometida como lo evidencia la taquicardia, la hipotensión o los síntomas de anemia durante o después de la cirugía, en consulta con el equipo de anestesia.	Si	Si
Gortemoller et al., 2017	No calculado	No calculado	I: 5 (3.0) O: 6(3,6) no significativo	No mencionado	No	No
Jansen et al., 2017	No calculado	No calculado	I: 5 (3.0) O: 6(3,6) no significativo	No mencionado	Si	No
Lee et al., 2017	No calculado	No calculado	IV: 2 IV-O: 2 IV-O-T: 0 (No hay diferencia significativa)	El nivel de Hb sérica para el desencadenante de transfusión fue de 8 g / dL. El objetivo de la transfusión de sangre era completar el nivel de Hb en suero a 10 g / dL.	Si	No
Bradshaw et al., 2012	No calculado	No calculado	O: 1.06 Control: 3.16 (No hay diferencia significativa)	Hemoglobina <7g / dL o síntomas clínicos de anemia	Si	Si
Perreault et al., 2017	No calculado	No calculado	ATX: 0 Control: 1	Hgb <8 g / dL o Hgb <10 g / dL en pacientes con síntomas significativos de anemia a pesar de la reposición de volumen	No menciona	No menciona
Yuan et al., 2017	No calculado	No calculado	I: 15 T: 17 O: 15 C: 36	Hb <8,0 g / dL o síntomas de anemia, que fueron evaluados por los mismos cirujanos.	Si	No menciona
Irwin et al., 2013	ATIV: 0.072 ATO: 0.071	No calculado	ATIV: 21.5 ATO: 14 Significativo	Hemoglobina (Hb) de 8.0 g / dl en el paciente con artroplastia sano (y anciano) típico. Se requiere transfusión a valores de Hb.	Si	No

Fillingham et al., 2016	No calculado	No calculado	O: 1 I: 1 Sin diferencia estadística	Nivel de hemoglobina de menor de 7.0 g / dL.	Si	Si
Charoenc holvanich y Siri wattan asakul, 2011	No calculado	No calculado	AT: 28 C: 45 No hay diferencias	Una unidad de eritrocitos empaquetados alogénicos se transfundió si el nivel de hemoglobina disminuyó por debajo de 10 g / dL, y dos unidades de eritrocitos empaquetados se transfundieron si el nivel de hemoglobina disminuyó por debajo de 8 g / dL.	Si	Si
Lou et al., 2017	No calculado	No calculado	O: 4 I: 5 T: 7 No hay diferencia significativa	Nivel de Hb inferior a 7 g / dL hasta que el nivel alcanzó o excedió los 8 g / dL. A pesar de los niveles de Hb entre 7 y 10 g / dL, la transfusión debe iniciarse en pacientes con anemia sintomática.	Si	Si
Cao et al., 2018	A: 0,104 ± 0,036 B: 0,089 ± 0,036 C: 0,072 ± 0,027	No calculado	A: 0 B: 0 C: 0	Si el nivel de Hb era <70 o 70–100 g / L con síntomas de anemia	No	No
ESTUDIO PRESENTE Morales-Avalos et al., (2019)	ATX: 6.89 ± 3.38 ε-AAC: 8.23 ± 4.01 POD3	ATX: 129 ± 45 ε-AAC: 150 ± 76	ATX: 0 ε-AAC: 0 (No hay diferencia significativa)	Las indicaciones para la transfusión fueron una hemoglobina (Hb) de 7 g / dl en pacientes sin enfermedad cardiovascular y una Hb de 8 a 9 g / dl en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo cardiovascular con síntomas de anemia (definida como mal estado mental, palpitación o falta de aliento no debido a otras causas), Hb por debajo de 10 g / dl en pacientes con poca tolerancia clínica de valores más bajos también fue una indicación de transfusión	Si	Si

Tabla 7. Comparación de estudios previos que comparan el uso de ATX con el AAC. **O:** oral, **IV:** intravenoso, **T:** tópico, **CP:** control/placebo, **ECA:** ensayo controlado aleatorizado, **ERC:** estudio retrospectivo comparativo **ECC:** estudio clínico comparativo, **ATR:** artroplastia total de rodilla, **ATC:** artroplastía total de cadera, **TXA:** Ácido tranexámico, **SS:** solución salina, **IM:** infarto al miocardio, **SGL:** sangrado gastrointestinal, **DPO:** día postoperatorio, **AAC:** Ácido Aminocapróico, **TVP:** trombosis venosa profunda, **EP:** embolismo pulmonar. **AT:** antes del torniquete, **DT:** después del torniquete, **TEV:** tromboembolismo venoso, **IA:** intraarticular, **TVI:** trombosis venosa intramuscular.

AUTORES	ESCALAS FUNCIONALES Y DE DOLOR	TIPO DE ANESTESIA	EVENTOS ADVERSOS	CONCLUSIONES
Wang et al., 2015	Si (EVA, ROM, KSS, QoR-40).	General	O: 1 TVP y 1 secreción de herida. IA: 1 hematoma. No significativo	La administración oral de ATX (2 g de ATX antes de la incisión y 1 g de ATX cada 6 h durante 12 h después de la cirugía) proporcionó un beneficio equivalente de ahorro de sangre en comparación con 3 g de la administración de ATX IA con un gran ahorro de costos y sin eventos tromboembólicos aumentados.
Hobbs et al., 2017	No	General y regional	Control: 2 VTE ϵ -AAC: 1 DVT y 1 PE No significativo	AAC parece reducir la pérdida de hemoglobina y las tasas de transfusión de sangre después de la artroplastia de cadera y rodilla sin un aumento obvio de TEV.
Churchill et al., 2016	No	General	No	La dosis intraoperatoria única de 10 g de AAC IV redujo significativamente la pérdida de sangre perioperatoria y redujo las tasas de transfusión de sangre en ATR. Además, los niveles postoperatorios de Hgb fueron más altos en los pacientes que recibieron AAC que en los pacientes que no recibieron un antifibrinolítico.
Churchill et al., 2016	Si: SOI	No mencionado	Eventos trombóticos: Control: 12 ATX: 5 ϵ -AAC: 6 No significativo	La administración intraoperatoria de AAC o ATX disminuyó significativamente las tasas de transfusión postoperatoria en comparación con ninguna terapia antifibrinolítica en la ATR primaria. AAC no es estadísticamente diferente de ATX para reducir las tasas de transfusión, mientras que a un menor costo por cirugía, lo que lo convierte en una excelente opción para su inclusión en los protocolos de administración de sangre.
Harper et al., 2010	No	No mencionado	Control: 1 VTE ϵ -AAC: 1 VTE No significativo	El ácido ϵ -aminocaproico aplicado tópicamente es una forma segura, efectiva y rentable de reducir la pérdida de sangre en ATR.
Gómez-Barrena et al., 2014	No	Anestesia espinal	No	La dosis intraarticular tópica única de 3 g de ATX, administrada como parte del protocolo multimodal descrito para la prevención de la pérdida de sangre, no fue inferior a dos dosis de ATX de 15 mg / kg IV. Ambos regímenes fueron igualmente eficaces y seguros con respecto a evitar la transfusión de sangre, y lograron el mismo control de la pérdida de sangre sin complicaciones.
Abdel et al., 2018	No	No mencionado	IV: 4 TEV y 1 accidente cerebrovascular trombótico T:2TEV	Tanto el ATX IV como el tópico fueron efectivos para reducir la pérdida de sangre calculada y las tasas de transfusión en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla electiva en comparación con los controles históricos.
Zohar et al., 2004	No	General	No	No se demostró una diferencia significativa en la conservación de la sangre entre los grupos de tratamiento de AT. Debido a que la administración oral de medicamentos es simple y no requiere equipo de infusión específico, sugerimos que la AT oral es más ventajosa que la administración de medicamentos IV.
Wang et al., 2018	No	General	No	La combinación de dos dosis postoperatorias con una dosis preoperatoria de ATX oral es la cantidad mínima necesaria para la eficacia clínica. Un régimen con tres dosis postoperatorias produjo la máxima reducción de la pérdida de sangre.
Alipur et al., 2013	No	General	No	La prescripción de ácido tranexámico oral en el momento adecuado antes de ATR reduce la tasa de hemorragia considerablemente tanto 12 h como 24 horas después de la cirugía. Las ventajas de la prescripción oral del medicamento versus la forma intravenosa son que se puede recetar de forma rutinaria como una forma segura y efectiva de disminuir el sangrado después de la cirugía.
Cankaya et al., 2017	No	No mencionado	T: 1 evento tromboembólico sintomático O: 0 I: 0 O: 1	De los diferentes métodos de administración de ATX, el uso combinado de ATX oral y tópico es un método seguro, eficiente y de bajo costo para reducir la pérdida de sangre y las tasas de transfusión después de ATR.
Gortemoller et al., 2017	No	No mencionado	Tromboembolismo venoso no significativo	Este estudio proporciona evidencia de que el AT vía oral es una alternativa clínicamente efectiva y rentable al AT IV en el contexto de ATR y ATC.
Jansen et al., 2017	No	No mencionado	V: 1 EP IV-O: 1 TVP, 1 EP IV-O-T: 0 Sin diferencia significativa	El ATX combinado intravenoso, oral y tópico es eficaz en el reemplazo de rodilla y se puede administrar de manera segura a pacientes con antecedentes tromboembólicos > 12 meses atrás.
Lee et al., 2017	No	No mencionado	O: 1 TVP y 1 EP Control: 1 TVP No hay diferencia significativa	El ATX oral es efectivo para reducir la pérdida de sangre en el reemplazo primario total de rodilla. Es una alternativa segura a la forma intravenosa o tópica.
Bradshaw et al., 2012	No	No mencionado	ATX: 1 sufrió un trastorno menor del hígado y 1 vomitó Control: 1 infección superficial de la herida y 1 rigidez articular	Nuestro estudio demostró que el ácido tranexámico oral es eficaz como medicamento para preservar la sangre en la artroplastia total de reemplazo de rodilla y parece ser seguro en una población seleccionada.

Perreault et al., 2017	No	No mencionado	No mencionado	El ATO reduce las transfusiones, con una mayor facilidad de administración y una mejor rentabilidad en relación con otras formas de entrega.
Yuan et al., 2017	No	General	ATX: 1 sufrió un trastorno menor del hígado y 1 vomitó Control: 1 infección superficial de la herida y 1 rigidez articular	Se recomienda el ATX oral porque proporcionó un beneficio clínico similar y resultó en el costo más bajo de ATX en comparación con los otros 2 modos de administración de ATX.
Irwin et al., 2013	No	No mencionado	ATIV: 13 TVP y 29 EP ATO: 1 TVP y 3 EP	El ácido tranexámico oral es seguro de usar en ATR y ATC primarias. Además, es más eficaz para reducir los requisitos de transfusión que la preparación intravenosa, y ofrece beneficios rentables potenciales.
Fillingham et al., 2016	No	Espinal o epidural	No	La dosificación adecuada de ATX oral proporciona una reducción equivalente en la hemoglobina y la pérdida de sangre en comparación con la administración de drogas IV en el contexto de ATR primaria. Dadas las tendencias actuales de la práctica, los tratamientos exigen que sean clínicamente y rentables, el precio más bajo del ATX oral lo convierte en una alternativa superior al ATX IV.
Charoencholvanich y Siritattanasakul, 2011	No	Anestesia espinal	AT: 1 problema de herida superficial. C: 1 problema de herida superficial	El ácido tranexámico redujo la pérdida de sangre postoperatoria después de una ATR, como se refleja en la reducción en el número de transfusiones de sangre
Lou et al., 2017	No	No mencionado	O: 0 I: 1 fuga de la herida T: 0	La eficacia ahorradora de sangre del ATX oral es comparable a la de las formas intravenosa y tópica. Se recomienda el ATX oral debido a su superioridad de costo-beneficio y facilidad de administración.
Cao et al., 2018	No	General	A: 1 TVP y 4 trombosis de la vena muscular de la pantorrilla B: 5 trombosis de la vena muscular de la pantorrilla C: 1 TVP y 6 trombosis de la vena muscular de la pantorrilla (no estadísticamente significativo)	Los bolos múltiples de ATX oral podrían reducir aún más la pérdida de sangre, la caída de Hb y Hct, y frenar la fibrinólisis postoperatoria en ATC primaria sin aumentar el riesgo de complicaciones.
PRESENTE ESTUDIO. Morales-Avalos et al. (2019)	Si (EVA) y SF-12	Espinal	ATX: 1 infección de herida profunda y 1 bradicardia E-AAC: 1 infección superficial	No hay diferencias significativas entre el uso de ácido tranexámico y ácido aminocapróico en los parámetros evaluados, por lo que se consideran tanto los fármacos como los buenos agentes hemostáticos.

Tabla 7. Comparación de estudios previos que comparan el uso de ATX con el AAC. **O:** oral, **IV:** intravenoso, **T:** tópico, **CP:** control/placebo, **ECA:** ensayo controlado aleatorizado, **ERC:** estudio retrospectivo comparativo **ECC:** estudio clínico comparativo, **ATR:** artroplastia total de rodilla, **ATC:** artroplastia total de cadera, **TXA:** Ácido tranexámico, **SS:** solución salina, **IM:** infarto al miocardio, **SGI:** sangrado gastrointestinal, **DPO:** día postoperatorio, **AAC:** Ácido Aminocapróico, **TVP:** trombosis venosa profunda, **EP:** embolismo pulmonar. **AT:** antes del torniquete, **DT:** después del torniquete, **TEV:** tromboembolismo venoso, **IA:** intraarticular, **TVI:** trombosis venosa intramuscular.

En el clima actual de ajuste de los presupuestos sanitarios y el debate en torno a la austeridad fiscal, las implicaciones del aumento de la demanda de la ATR han llevado a una intensa discusión sobre la rentabilidad de un nuevo método de administración de los antifibrinolíticos. Respecto a los costos, el ácido aminocapróico puede costar aproximadamente \$500.00 dólares por 100 tabletas de 1000 mg (aproximadamente 5 dólares por tableta), convirtiéndolo en una opción barata y un medicamento rentable (Rossi et al., 2008). En un estudio previo se reportó que la dosis oral de ácido tranexámico cuesta \$14.00 dólares por tableta (Kayupov et al., 2017). Los beneficios potenciales de ahorro de costos del ácido aminocapróico oral son especialmente grandes porque la artroplastía total de rodilla es un procedimiento de gran volumen y el efecto acumulativo de esos ahorros por paciente se amplifica con escalas más grandes. Debido a que el ácido aminocapróico oral es menos costoso que el ácido tranexámico oral y sustancialmente menos costoso que las presentaciones tópicas e intravenosas de ambos medicamentos, un cambio al ácido aminocapróico oral proporcionará ahorros de costos aún mayores a pacientes, hospitales, pagadores y el sistema de atención médica en general, además de que tiene la ventaja adicional de no requerir un acceso I.V exclusivo, sistemas electrónicos de administración de medicamentos o necesidad de atención de personal de enfermería costoso (Zohar et al., 2014).

Una revisión Cochrane del 2011 concluyó que el ATX no aumentó el riesgo de muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o insuficiencia renal (Henry et al., 2011). En 2014, Poeran analizó retrospectivamente los datos de 872,416 pacientes con sometidos

a una ATR o ATC y no encontró un aumento en los eventos tromboembólicos ni insuficiencia renal con el uso del ATX (Poeran et al., 2014). Sin embargo, se observó un mayor riesgo de convulsiones dependiente de la dosis del ATX, y se observó un mayor riesgo de disfunción renal dependiente de la dosis con el uso ϵ -AAC (Henry et al., 2009; Martin et al., 2011). Se ha informado que el uso de ϵ -AAC y ATX podrían provocar hipertensión, bradicardia o arritmia, también se han presentado casos de anafilaxia severa (Chiem et al. al., 2017). En el presente estudio no se encontraron casos de complicaciones mayores salvo un caso de infección profunda en el grupo que recibió ATX, sin embargo reconocemos que la unidad muestral en el presente estudio no es suficiente para establecer conclusiones definitivas respecto a las complicaciones que implican el uso de estos fármacos, así mismo, observamos una menor tasa de efectos adversos menores en el grupo que recibió ácido aminocapróico, sospechamos que esto es debe a la dosis establecida en el presente protocolo, la cual es menor a la establecida en otros estudios similares.

Respecto a las escalas funcionales y de dolor, son pocos los estudios que las han reportado o incluido en su análisis final. Duan Wang et al., (2018) realizó un ensayo clínico controlado comparando las formas orales e intraarticulares del ATX en artroplastias totales primarias de rodilla informando resultados en la EVA de 2.4 ± 1.4 en el grupo que recibió ATX oral y de 2.6 ± 1.5 para el grupo que recibió ATX intraarticular en el día post-operatorio 3, con un valor de p de 0.37, lo que representa resultados muy parecidos a los análisis en nuestro estudio en ambos grupos en los mismos tiempos de evaluación (Tabla 5). Por lo que consideramos que la

administración de este medicamento contribuye significativamente y favorablemente a mejorar el dolor post-operatorio paciente.

10.1 Fortalezas y Limitaciones del estudio

Las fortalezas de este estudio incluyen su diseño prospectivo, aleatorizado de bloques permutados; estricto control de variables y entorno comunitario y que ningún paciente se perdió durante el seguimiento así como la inclusión de escalas de dolor y funcionales. Hasta donde sabemos, esta es la comparación aleatorizada y prospectiva más grande del uso de ϵ -AAC y ATX usando la ruta oral, no solo en reemplazo total de rodilla, sino más bien en todos procedimientos ortopédicos. Nuestro estudio fue diseñado cuidadosamente para reducir el sesgo, pero existieron varias limitaciones en el presente ensayo. Primero, la falta de un grupo de control cuando examinamos la eficacia clínica y el perfil de seguridad de ϵ -AAC y ATX. Sin embargo, pensamos que habría sido poco ético incluir un grupo de control y potencialmente colocar a esos pacientes en un mayor riesgo de una mayor pérdida de sangre. Además, los pacientes en el grupo ϵ -AAC pueden haber sido sometidos a una subdosificación en comparación con el grupo ATX. Sin embargo, la dosis de ϵ -AAC que es el equivalente óptimo a la dosis de ATX no se ha establecido, existiendo informes en la literatura de ciencia básica, los cuáles han comparado dosis más pequeñas de ϵ -AAC con resultados similares (Nielsen et al. , 2007). Otra limitación es que la proporción de mujeres a hombres en nuestro estudio fue alta porque en nuestro país la mayoría de los pacientes sometidos a una ATR son mujeres. Los pacientes femeninos pueden tener menos hemoglobina preoperatoria que los pacientes masculinos y la tasa de transfusión de sangre después de una ATR probablemente puede ser mayor que la de los hombres, sin embargo, en nuestro estudio, la proporción de mujeres y hombres y la hemoglobina preoperatoria no fueron diferentes entre los dos grupos de estudio. , y todos los pacientes en el estudio fueron asignados al azar.

CAPÍTULO 11

CONCLUSIONES

SUBÍNDICE

PÁGINA

11.0 Conclusiones.....	Pág. 115
------------------------	----------

CAPÍTULO 11

CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio demuestra que el uso de ácido aminocapróico por vía oral es similar a su homólogo el ácido tranexámico en la evaluación de los parámetros evaluados en el presente estudio. Aunque los pacientes en el grupo que recibieron ácido tranexámico promediaron 140 ml menos de pérdida sanguínea que los pacientes del grupo de ácido aminocapróico, esta diferencia no parece ser clínicamente importante; el índice de transfusión fue muy bajo y no existió diferencia entre los grupos respecto a las complicaciones post-operatorias.
2. Por ende, nuestros resultados indican que el ATX no tiene efectos superiores respecto a la conservación sanguínea, perfil de seguridad o diferencias en las escalas funcionales comparados con el AAC en el remplazo total de rodilla primario.
3. Nosotros consideramos el uso de múltiples dosis de AAC por vía oral en la dosis usada en este estudio puede ser un protocolo estándar efectivo y barato para disminuir el sangrado, el índice de transfusión y los efectos adversos relacionados a la medicación en pacientes sometidos a un remplazo total de rodilla primario.
4. El uso de AAC por vía oral sirve también como una alternativa aceptable al uso de ATX en la ATR primaria, del mismo modo recomendamos la realización de estudios posteriores con seguimientos mas largos en otros procedimientos quirúrgicos asociados a una pérdida sanguínea elevada como lo son: el remplazo total de cadera, cirugías de revisión, remplazo total de rodilla y cadera bilateral, cirugías tumorales y cirugía de columna vertebral.

CAPÍTULO 12

REFERENCIAS / BIBLIOGRAFÍA

SUBÍNDICE	PÁGINA
12.0 Referencias y Bibliografía.....	Pág. 117

CAPÍTULO 12

REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA

1. Abdel MP, Chalmers BP, Taunton MJ, Pagnano MW, Trousdale RT, Sierra RJ, Lee YY, Boettner F, Su EP, Haas SB, Figgie MP, Mayman DJ. Intravenous Versus Topical Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: Both Effective in a Randomized Clinical Trial of 640 Patients. **J Bone Joint Surg Am.** 2018; 100:1023-1029.
2. Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Hinarejos P, Jordán M, Leal J, González JC, Monllau JC, Celaya F, Rodríguez-Arias A, Fernández JA, Pelfort X, Puig-Verdie LI. Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total knee arthroplasty: a multicenter, randomized, controlled trial. **Arch Orthop Trauma Surg.** 2015; 135:1017-1025.
3. Alipour M, Tabari M, Keramati M, Zarmehri AM, Makhmalbaf H. Effectiveness of oral Tranexamic acid administration on blood loss after knee arthroplasty: a randomized clinical trial. **Transfus Apher Sci.** 2013; 49:574-577.
4. 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: 519-525.

5. Bedard NA, Pugely AJ, Lux NR, Liu SS, Gao Y, Callaghan JJ. Recent trends in blood utilization after primary hip and knee arthroplasty. ***J Arthroplast.*** 2017; 32:724–727.
6. Blanie A, Bellamy L, Rhayem Y, Flaujac C, Samama CM, Fontenay M, Rosencher N. Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study. ***Thromb Res.*** 2013; 131:e6–e11.
7. Boese CK, Centeno L, Walters RW. Blood conservation using tranexamic acid is not superior to epsilon-aminocaproic acid after total knee arthroplasty. ***J Bone Joint Surg Am.*** 2017; 99: 621-628.
8. Bradshaw AR, Monaghan J, Campbell D. Oral tranexamic acid reduces blood loss in total knee replacement arthroplasty. ***Curr Orthop Pract.*** 2012; 23:209–212.
9. Camarasa MA, Olle G, Serra-Prat M, Martín A, Sanchez M, Ricos P, Perez A, Opiiso L. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. ***Br J Anaesth.*** 2006; 96:576-582.
10. Cankaya D, Dasar U, Satilmis AB, Basaran SH, Akkaya M, Bozkurt M. The combined use of oral and topical tranexamic acid is a safe, efficient and low-cost method in reducing blood loss and transfusion rates in total knee arthroplasty. ***J Orthop Surg (Hong Kong).*** 2017; 25: 1-6
11. Cao G, Huang Q, Zhang S, Luo S, Lei Z, Zhou Z, Pei F. The efficacy and safety of multiple-dose oral tranexamic acid on blood loss following total hip

- arthroplasty: a randomized controlled trial. ***Int Orthop***. 2018; DOI: <https://doi.org/10.1007/s00264-018-3925-8>.
12. Cuellar JM1, Yoo A, Tovar N, Coelho PG, Jimbo R, Vandeweghe S, Kirsch T, Quirno M, Errico TJ. The effects of Amicar and TXA on lumbar spine fusion in an animal model. ***Spine***. 2014; 39: E1132-1137.
13. Charoencholvanich K, Siri wattanasakul P. Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after TKA: a prospective randomized controlled trial. ***Clin Orthop Relat Res***. 2011; 469:2874-2880.
14. Chen JY, Chin PL, Moo IH, Pang HN, Tay DK, Chia SL, Lo NN, Yeo SJ. Intravenous versus intra-articular tranexamic acid in total knee arthroplasty: A double-blinded randomised controlled noninferiority trial. ***Knee***. 2015; 23:152-156.
15. Churchill JL, Puca EK, Meyer E, Carleton M, Truchan SL, Anderson MJ. Comparison of ϵ -aminocaproic and tranexamic acid in reducing post-operative transfusions in total hip arthroplasty. ***J Arthroplasty***. 2016; 31: 2795-2799.
16. Churchill JL, Puca EK, Meyer E, Carleton M, Truchan SL, Anderson MJ. Comparison of ϵ -aminocaproic and tranexamic acid in reducing post-operative transfusions in total knee arthroplasty. ***J Knee Surg***. 2017; 30: 460-466.
17. Churchill JL, Toney VA, Truchan S, Anderson MJ. Using Aminocaproic Acid to Reduce Blood Loss After Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty. ***Am J Orthop (Belle Mead NJ)***. 2016; 45:E245-248.

18. Dahl OE. The role of the pulmonary circulation in the regulation of coagulation and fibrinolysis in relation to major surgery. **J Cardiothorac Vasc Anesth.** 1997;11:322-328.
19. Dalmau A, Sabate A, Acosta F, Garcia-Huete L, Koo M, Sansano T, Rafecas A, Figueras J, Jaurrieta E, Parrilla P. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. **Anesth Analg.** 2000; 91:29-34.
20. Digas G, Koutsogiannis I, Meletiadis G, Antonopoulou E, Karamoulas V, Bikos Ch. Intra-articular injection of tranexamic acid reduce blood loss in cemented total knee arthroplasty. **Eur J Orthop Surg Traumatol.** 2015; 25:1181-1188.
21. Duan W, Hui Z, Wei-Kun M, Hao-Yang W, Ze-Yu L, Fu-Xing P, Qi L, Zong-Ke Z. Comparison of oral versus intra-articular tranexamic acid in enhanced-recovery primary total knee arthroplasty without tourniquet application: a randomized controlled trial. **BMC Musculoskelet Disord.** 2018; 19: 85-95. DOI: 10.1186/s12891-018-1996-8.
22. Fillingham YA, Kayupov E, Plummer DR, Moric M, Gerlinger TL, Della Valle CJ, A Randomized Controlled Trial of Oral and Intravenous Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: The Same Efficacy at Lower Cost? **J Arthroplasty.** 2016; 10.1016/j.arth.2016.02.081.
23. Fletcher DJ, Blackstock KJ, Epstein K, Brainard BM. Evaluation of tranexamic acid and ϵ -aminocaproic acid concentrations required to inhibit fibrinolysis in plasma of dogs and humans. **Am J Vet Res.** 2014; 8:731-738.

24. Gabrovsky A, Aderinto A, Spevak M, Vichinsky E, Resar L. Low dose, oral epsilon aminocaproic acid for renal papillary necrosis and massive hemorrhage in hemoglobin SC disease. **Pediatr Blood Cancer**. 2010; 54: 148-150.
25. Gacko M, Worowska A. ε-Aminocaproic acid (EACA). **Pol Przegl Chir**. 2008; 80: 417-422.
26. Gómez-Barrera E, Ortega-Andreu M, Padilla-Eguiluz NG, Pérez-Chrzanowska H, Figueredo-Zalve R. Topical intra-articular compared with intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in primary total knee replacement: a double-blind, randomized, controlled, noninferiority clinical trial. **J Bone Joint Surg Am**. 2014; 96: 1937-1944.
27. Gortemoller MA, Allen B, Forsyth R, Theiss K, Cunningham K, Tucker C. Comparison of Oral and Intravenous Tranexamic Acid for Prevention of Perioperative Blood Loss in Total Knee and Total Hip Arthroplasty. **Ann Pharmacother**. 2018; 52: 246-250.
28. Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. **Anesthesiology**. 1983; 58:277–280.
29. Guo P, He Z, Wang Y, Gao F, Sun W, Guo W, Li Z, Cheng L. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**. 2018; 97: e0587.

30. Hao LQ, Wang QW, Chen WQ, Zhang ZY. Comparison of oral and intravenous tranexamic acid in total knee and hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. ***Int J Surg.*** 2017; 47: 52–53.
31. Harper R, Sucher M, Giordani M, Nedopil A. Topically Applied Epsilon-Aminocaproic Acid Reduces Blood Loss and Length of Hospital Stay After Total Knee Arthroplasty. ***Orthopedics.*** 2017; 40:e1044-e1049.
32. Henry D, Carless P, Fergusson D, Laupacis A. The safety of aprotinin and lysinederived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. ***CMAJ.*** 2009; 20; 180:183-193.
33. 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; 19:CD001886.
34. Hill J, Magill P, Dorman A, Hogg R, Eggleton A, Benson G, McFarland M, Murphy L, Gardner E, Bryce L, Martin U, Adams C, Bell J, Campbell C, Agus A, Phair G, Molloy D, Mockford B, O'Hagan S, Beverland D. Assessment of the effect of addition of 24 hours of oral tranexamic acid post-operatively to a single intraoperative intravenous dose of tranexamic acid on calculated blood loss following primary hip and knee arthroplasty (TRAC-24): a study protocol for a randomised controlled trial. ***Trials.*** 2018; 31: 19:413. doi: 10.1186/s13063-018-2784-3.

35. Hobbs J, Welsby I, Green C, Dhakal I, Wellman S. Epsilon aminocaproic acid to reduce blood loss and transfusión after total hip and total knee arthroplasty. **J Arthroplasty**. 2018; 33: 55-60.
36. Hogan CA, Golightly LK, Phong S, Dayton MR, Lyda C, Barber GR. Perioperative blood loss in total hip and knee arthroplasty: outcomes associated with intravenous tranexamic acid use in an academic medical center. **SAGE Open Med**. 2016; 4:1-6.
37. Holt JB, Miller BJ, Callaghan JJ, Clark CR, Willenborg MD, Noiseux NO. Minimizing blood transfusion in total hip and knee arthroplasty through a multimodal approach. **J Arthroplasty**. 2016; 31:378–382.
38. Imai N, Dohmae Y, Suda K, Miyasaka D, Ito T, Endo N. Tranexamic acid for reduction of blood loss during total hip arthroplasty. **J Arthroplasty**. 2012; 27:1838–1843.
39. Irwin A, Khan SK, Jameson SS, Tate RC, Copeland C, Reed MR. Oral versus intravenous tranexamic acid in enhanced-recovery primary total hip and knee replacement: results of 3000 procedures. **Bone Joint J**. 2013; 95-B:1556–1561.
40. Iwai T, Tsuji S, Tomita T, Sugamoto K, Hideki Y, Hamada M. Repeat-dose intravenous tranexamic acid further decreases blood loss in total knee arthroplasty. **Int Orthop**. 2013; 37:441–445.
41. Chiem J, Ivanova I, Parker A, Kregel W, Jimenez N. Anaphylactic reaction to tranexamic acid in an adolescent undergoing posterior spinal fusion. **Paediatr Anaesth**. 2017; 27:774–775.

42. Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM. Indications for and adverse effects of red-cell transfusion. **N Engl J Med.** 2017; 377:1261–1272.
43. Jansen JA, Lameijer JRC, Snoeker BAM. Combined intravenous, topical and oral tranexamic acid administration in total knee replacement: Evaluation of safety in patients with previous thromboembolism and effect on hemoglobin level and transfusion rate. **Knee.** 2017; 24:1206-1212.
44. Blaine KP, Press C, Lau K, Sliwa J, Rao VK, Hill C. Comparative effectiveness of epsilon-aminocaproic acid and tranexamic acid on postoperative bleeding following cardiac surgery during a national medication shortage, **J Clin Anesth.** 2016; 35: 516–523.
45. Kayupov E, Fillingham YA, Okroj K, Plummer DR, Moric M, Gerlinger TL, Della Valle CJ. Oral and intravenous tranexamic acid are equivalent at reducing blood loss following total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. **J Bone Joint Surg Am.** 2017; 99:373–378.
46. Kayupov E, Fillingham YA, Okroj K, Plummer DR, Moric M, Gerlinger TL, Della Valle CJ. Oral and intravenous tranexamic acid are equivalent at reducing blood loss following total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. **J Bone Joint Surg Am.** 2017; 99: 373-378.
47. Kim TK, Chang CB, Koh IJ. Practical issues for the use of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.** 2014; 22: 1849-1858.

48. Kim C, Park SS, Davey JR. Tranexamic acid for the prevention and management of orthopedic surgical hemorrhage: current evidence. **J Blood Med.** 2015; 6: 239-244.
49. Landymore RW, Murphy JT, Lummis H, Carter C. The use of low-dose aprotinin, ϵ -aminocaproic acid or tranexamic acid for prevention of mediastinal bleeding in patients receiving aspirin before coronary artery bypass operations. **Eur J Cardiothorac Surg.** 1997;11:798-800.
50. Lee QJ, Chang WY, Wong YC. Blood-sparing efficacy of oral tranexamic acid in primary total hip arthroplasty. **J Arthroplasty.** 2017; 32:139–142.
51. Lee QJ, Ching WY, Wong YC. Blood Sparing Efficacy of Oral Tranexamic Acid in Primary Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. **Knee Surg Relat Res.** 2017; 29: 57-62.
52. Lemay E, Guay J, Cote C, Roy A. Tranexamic acid reduces the need for allogenic red blood cell transfusions in patients undergoing total hip replacement. **Can J Anaesth.** 2004; 51:31–37.
53. Lerman DM, Rapp TB. Minimizing blood loss in orthopaedic surgery the role of antifibrinolytics. **Bull Hosp Jt Dis.** 2015; 73:83–89.
54. Li YJ, Xu BS, Bai SP, Guo XJ, Yan XY. The efficacy of intravenous aminocaproic acid in primary total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. **J Orthop Surg Res.** 2018; 13:89. DOI: 10.1186/s13018-018-0802-5.

55. Liu Q, Geng P, Shi L, Wang Q, Wang P. Tranexamic acid versus aminocaproic acid for blood management after total knee and total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. ***Int J Surg.*** 2018; 54:105-112.
56. Liu X, Zhang X, Chen Y, Wang Q, Jiang Y, Zeng B. Hidden blood loss after total hip arthroplasty. ***J Arthroplasty.*** 2011; 26:1100–1105.
57. Loftus TJ, Spratling L, Stone BA, Xiao L, Jacofsky DJ. A patient blood management program in prosthetic joint arthroplasty decreases blood use and improves outcomes. ***J Arthroplasty.*** 2016; 31: 11–14.
58. Luo ZY, Wang HY, Wang D, Zhou K, Pei FX, Zhou ZK. Oral vs intravenous vs topical tranexamic acid in primary hip arthroplasty: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. ***J Arthroplasty.*** 2018; 33: 786-793.
59. Malhotra R, Kumar V, Garg B. The use of tranexamic acid to reduce blood loss in primary cementless total hip arthroplasty. ***Eur J Orthop Surg Traumatol.*** 2011; 21:101–104.
60. Martin JG, Cassatt KB, Kincaid-Cinnamon KA, Westendorf DS, Garton AS, Lemke JH. Topical administration of tranexamic acid in primary total hip and total knee arthroplasty. ***J Arthroplasty.*** 2014; 29: 889–894.
61. Martin K, Knorr J, Breuer T, Gertler R, Macguill M, Lange R, Tassani P, Wiesner G. Seizures after open heart surgery: comparison of ε-aminocaproic acid and tranexamic acid. ***J Cardiothorac Vasc Anesth.*** 2011; 25:20-25.

62. Mercuriali F, Inghilleri G. Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy. ***Curr Med Res Opin.*** 1996; 13:465–478.
63. Moráis S, Ortega-Andreu M, Rodríguez-Merchán EC, Padilla-Eguiluz NG, Pérez-Chrzanowska H, Figueredo-Zalve R, et al. Blood transfusion after primary total knee arthroplasty can be significantly minimised through a multimodal blood-loss prevention approach. ***Int Orthop.*** 2014; 38:347–354.
64. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. ***Surgery.*** 1962; 51: 224–232.
65. Nielsen VG, Cankovic L, Steenwyk BL. e-Aminocaproic acid inhibition of fibrinolysis in vitro: should the ‘therapeutic’ concentration be reconsidered? ***Blood Coagul Fibrinolysis.*** 2007; 18: 35-39.
66. Nielsen VG. Ford PM. The ratio of concentrations of aminocaproic acid and tranexamic acid that prevent plasmin activation of platelets does not provide equivalent inhibition of plasminic fibrinolysis. ***J Thromb Thrombolysis.*** 2018 DOI: 10.1007/s11239-018-1705-3.
67. Notes P. Antifibrinolytics in Total Hip Arthroplasty. *OrthopaedicsOne Articles. In: OrthopaedicsOne - **The Orthopaedic Knowledge Network.*** Created May 09, 2011 11:42. Last modified May 09, 2011 11:42 ver.2. Retrieved 2018-08-09, from <https://www.orthopaedicsone.com/x/OQCuAw>.
68. Notes P. Antifibrinolytics in Total Knee Arthroplasty. *OrthopaedicsOne Articles. In: OrthopaedicsOne - **The Orthopaedic Knowledge Network.***

Created Jul 11, 2011 12:12. Last modified Jul 26, 2011 12:35 ver.4. Retrieved 2018-08-09, from <https://www.orthopaedicsone.com/x/SQe-Aw>.

69. Ochi G, Yamane C, Arai T. Optimum dose of epidural morphine for postsurgical analgesia. *J Anesth.* 1990; 1: 35-39.
70. Ortega-Andreu M, Pérez-Chrzanowska H, Figueredo R, Gómez-Barrena E. Blood loss control with two doses of tranexamic acid in a multimodal protocol for total knee arthroplasty. *Open Orthop J.* 2011; 5:44–48.
71. Pachauri A, Acharya KK, Tiwari AK. The effect of tranexamic acid on hemoglobin levels during total knee arthroplasty. *Am J Ther.* 2014; 21:366-370.
72. Palmer DJ, Goldberg MF, Frenkel M, Fiscella R, Anderson RJ. A comparison of two dose regimens of epsilon aminocaproic acid in the prevention and management of secondary traumatic hyphemas. *Ophthalmology.* 1986; 93:102-108.
73. Perreault RE, Fournier CA, Mattingly DA, Junghans RP, Talmo CT. Oral Tranexamic Acid Reduces Transfusions in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2990-2994.
74. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Opperer M, Boettner F, Memtsoudis SG. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ.* 2014; 349: g4829.

75. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Comparison between two methods of drain clamping after total knee arthroplasty. **Arch Orthop Trauma Surg.** 2005; 125:381–384.
76. Rajesparan K, Biant LC, Ahmad M, Field RE. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. **J Bone Joint Surg Br.** 2009; 91:776–783.
77. Ramkumar DB, Ramkumar N, Tapp S, Moschetti WE. Pharmacologic hemostatic agents in total joint arthroplasty –A cost-effectiveness analysis. **J Arthroplasty.** 2018; DOI: 10.1016/j.arth2018-02-068.
78. Reid RW, Zimmerman AA, Laussen PC, Mayer JE, Gorlin JB, Burrows FA. The efficacy of tranexamic acid versus placebo in decreasing blood loss in pediatric patients undergoing repeat cardiac surgery. **Anesth Analg.** 1997; 84: 990-996.
79. Rossi S, Locantore-Ford PA, Jones LD. Transforming Transfusion Practices: High Dose Aminocaproic Acid and Vitamin K for the Management of Thrombocytopenia. **Blood.** 112(11): 4547. Accessed August 08, 2018. Retrieved from <http://www.bloodjournal.org/content/112/11/4547>.
80. Frazier SK, Higgins J, Bugajski A, Jones AR, Brown MR. Adverse reactions to transfusion of blood products and best practices for prevention. **Crit Care Nurs Clin.** 2017; 29: 271–290.
81. Saba HI, Morelli GA, Logrono LA. Brief report: treatment of bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia with aminocaproic acid. **N Engl J Med.** 1994; 330:1789-1790.

82. Sharrock N, Go G, Harpel PC, Ranawat CS, Sculco TP, Salvati E. Thrombogenesis during total hip-arthroplasty. ***Clin Orthop Relat Res.*** 1995; 319:16–27.
83. Shin YS, Yoon JR, Lee HN, Park SH, Lee DH. Intravenous versus topical tranexamic acid administration in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis. ***Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*** 2017; 25: 3585-3595.
84. So-Osman C, Nelissen R, Brand R, Faber F, Slaa RT, Stiggelbout A, Brand A. The impact of a restrictive transfusion trigger on post-operative complication rate and well-being following elective orthopaedic surgery: a post-hoc analysis of a randomised study. ***Blood Transfus.*** 2013; 11:289–295.
85. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, Komotar RJ, Hickman ZL, Otten ML, Ducruet AF, Kellner CP, Hahn DK, Chwajol M, Mayer SA, Connolly ES Jr. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. ***Stroke.*** 2008; 39: 2617-2621.
86. Stefanini M, Dameshek W. ***The Hemorrhagic Disorders.*** 2nd ed. New York, NY: Grune and Stratton; 1962: 510-514.
87. Stricker PA, Gastonguay MR, Singh D, Fladjoe JE, Sussman EM, Pruitt EY, Goebel TK, Zuppa AF. Population pharmacokinetics of ϵ -aminocaproic acid in adolescents undergoing posterior spinal fusion surgery. ***Br J Anaesth.*** 2015; 114: 689-699.

88. Sucher M, Giordani M, Figoni A, Nedopil A. Peri-operative blood-loss after total hip arthroplasty can be significantly reduce with topical application of epsilon-aminocaproic acid. ***Int Orthop.*** 2016; 40: 2019-2023.
89. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. ***J Bone Joint Surg Br.*** 2011; 93: 39-46.
90. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. ***J Bone Joint Surg Br.*** 2001; 83:702–705.
91. Tengborn L. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders. ***Treatment of Hemophilia.*** 2007; 42: 1–15.
92. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. ***Drugs.*** 1985;29:236-261.
93. Cundy WJ, Theodoulou A, Ling CM, Krishnan J, Wilson CJ. Blood loss in total knee arthroplasty. ***J Knee Surg.*** 2017; 30: 452–459.
94. Wang D, Wang HY, Luo ZY, Meng WK, Pei FX, Li Q, Zhou ZK, Zeng WN. Blood-conserving efficacy of multiple doses of oral tranexamic acid associated with an enhanced-recovery programme in primary total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. ***Bone Joint J.*** 2018; 100-B:1025-1032.
95. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in

- total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. **J Bone Joint Surg Am.** 2010; 92: 2503–2513.
96. Wong J, El Beheiry H, Rampersaud YR, Lewis S, Ahn H, De Silva Y, Abrishami A, Baig N, McBroom RJ, Chung F. Tranexamic acid reduces perioperative blood loss in adult patients having spinal fusion surgery. **Anesth Analg.** 2008; 107:1479-1486.
97. Xie J, Hu Q, Ma J, Huang Q, Pei F. Multiple boluses of intravenous tranexamic acid to reduce hidden blood loss and the inflammatory response following enhanced-recovery primary total hip arthroplasty: a randomised clinical trial. **Bone Joint J.** 2017; 99: 1442–1449.
98. Yuan X, Li B, Wang Q, Zhang X. Comparison of 3 Routes of Administration of Tranexamic Acid on Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Controlled Study. **J Arthroplasty.** 2017 32: 2738-2743.
99. Yue C, Kang P, Yang P, Xie J, Pei F. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial. **J Arthroplasty.** 2014; 29: 2452–2456.
100. Zhang LK, Ma JX, Kuang MJ, Zhao J, Wang Y, Lu B, Sun L, Ma XL. Comparison of oral versus intravenous application of tranexamic acid in total knee and hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. **Int J Surg.** 2017; 45: 77-84.

101. Zohar E, Ellis M, Ifrach N, Stern A, Sapir O, Fredman B. The postoperative blood sparing efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid after total knee replacement. ***Anesth Analg.*** 2004; 99:1679-1683.
102. 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; 105:1034-1046.

CAPÍTULO 13

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

SUBÍNDICE

PÁGINA

13.0 Resumen Autobiográfico.....	Pág. 134
----------------------------------	----------

CAPÍTULO 13

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO



El **Dr. Rodolfo Morales Avalos** nació en la Ciudad de San Nicolás de los Garza, N.L. el 20 de Agosto de 1991, hijo del LQI. Rodolfo Morales Villa y la LQI. Sanjuanita Avalos Hernández. Cursò sus estudios básicos en su ciudad de origen y obtuvo el Título de Medico Cirujano y Partero por la Facultad de Medicina de la UANL en 2014, curso su servicio social en el Departamento de Anatomía Humana de 2014 a 2015 y la Residencia en Ortopedia y Traumatología en el Hospital Universitario de la UANL de 2016 a 2020. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores desde el 2017 y renovó su nombramiento en el 2017 y tiene vigencia hasta el 2023, cuenta con 45 publicaciones en revistas nacionales e internacionales, fue Editor Estudiante del *International Journal of Medical Students*, ha sido revisor de las revistas *Surgical and Radiologic Anatomy*, *Anatomical Science International*, *European Journal of Anatomy* y *Journal of Morphological Sciences*. Entre sus principales distinciones se encuentran el premio al Investigador Básico y Mejor Investigación en Ciencias Básicas en el Congreso de la *E.S.S.K.A.* celebrado en Glasgow, Escocia en el 2018. Premio Nacional de la Juventud en la Distinción de Logro Académico otorgado por el Presidente de la Republica, el Lic. Enrique Peña Nieto en el 2015. Premio Internacional para participar en la Lindau Nobel Laureate Meeting en el 2018. Representante *TEDxUANL* en su edición 2019 y Premio al Investigador Joven del Año por la Facultad de Medicina de la UANL. Actualmente cursa una maestría en Investigación Clínica en la Universidad de Barcelona y esta aceptado para realizar un Fellowship en Artroscopia en Barcelona en el período 2020-2021 bajo la tutela del Prof. Dr. med. Joan Carles Monllau García.

CAPÍTULO 14

ANEXOS

SUBÍNDICE	PÁGINA
14.0 ANEXOS.....	Pág. 136
14.1 Anexo 1. Formato de Consentimiento Informado.....	Pág. 136
14.2 Anexo 2. Machote Documentos.....	Pág. 137
14.3 Anexo 3. Formato para captura de datos.....	Pág. 138
14.4 Anexo 4. Escala Visual Análoga.....	Pág. 139
14.5 Anexo 5. Escala SF-12.....	Pág. 140
14.6 Anexo 6. Formato de Nota de Evolución.....	Pág. 142
14.7 Anexo 7. Artículo Publicado.....	Pág. 143
14.8 Anexo 8. Congresos Internacionales.....	Pág. 144
14.9 Anexo 9. Constancias y Premios.....	Pág. 145
14.10 Anexo 10. Poster.....	Pág. 148

CAPÍTULO 14**ANEXOS****14.1 Anexo 1. Formato de Consentimiento Informado**

 	
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN	
FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Título del Estudio	Estudio comparativo de la eficacia del uso de ácido tranexámico contra ácido aminocapróico por vía oral para la disminución del sangrado post-operatorio y el índice de transfusión en el remplazo total de rodilla. Ensayo clínico controlado, aleatorizado y ciego.
Nombre del Investigador Principal	Dr. med. José Félix Vilchez Cavazos
Servicio / Departamento	Ortopedia y Traumatología
Teléfono de Contacto	8116543223
Persona de Contacto	Dr. Rodolfo Morales Avalos
Versión de Documento	1.0
Fecha de Documento	15/Septiembre/2017
<p>Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.</p> <p>¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?</p> <p>El propósito o lo que se busca hacer en este estudio es comparar la eficacia de dos medicamentos (ácido aminocapróico y ácido tranexámico), administrados ambos por vía oral (tomado por la boca) en pacientes que serán operados de una prótesis de rodilla por problemas y dolor en la rodilla (osteoartritis o desgaste). La función de estos medicamentos es disminuir la pérdida sanguínea así como la necesidad de transfusión sanguínea en pacientes que son sometidos a este tipo de cirugía.</p> <p>Es sabido que en este tipo de cirugías existe la posibilidad de que se pierda sangre al momento de estar operando y a veces es necesario transfundir paquetes de sangre; por lo que actualmente la búsqueda de estrategias para disminuir la pérdida sanguínea y la necesidad de transfusión (administrar sangre) es relevante. Por lo tanto se hizo este estudio en el cual se intentará bajar (disminuir) la cantidad de sangre perdida durante la cirugía, aplicando el procedimiento que en detalle se explica más adelante.</p> <p>La investigación en la que usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera establecer cuál de los dos tratamientos es el que tiene mejores resultados.</p> <p>¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?</p> <p>La duración del estudio será de 18 meses. Se incluirán 40 sujetos (pacientes que serán operados de prótesis de rodilla) en este estudio de participación voluntaria.</p>	
1 Formato de Consentimiento Informado V. 1.0 15 SEPT 17	

14.2 Anexo 2. Machote de Documentos

CUARTO Y CAMA: _____	NUMERO CONSECUTIVO: _____
----------------------	---------------------------

MACHOTE DE DOCUMENTOS
Investigación Clínica
Servicio de Ortopedia y Traumatología
Hospital Universitario, U.A.N.L.

**“Estudio comparativo de la eficacia del uso de Acido Tranexámico
contra el Acido Epsilon (E) Aminocapróico por vía oral para la
disminución del sangrado post-operatorio y el índice de transfusión
en el remplazo total primario de rodilla. Ensayo clínico controlado,
aleatorizado y doble ciego”.**

NOMBRE: _____

GENERO: _____

REGISTRO: _____

EDAD: _____

LADO RODILLA: _____

FECHA DE INTERNAMIENTO: _____

GRUPO (ATX O AAC): _____

Hora de administración del medicamento:

1^{ra} dosis (pre-ope): _____


2^{da} dosis (+6 hrs): _____

3^{ra} dosis (+12 hrs): _____

14.3 Anexo 3. Formato para captura de datos

Versión 1.0 Fecha: 15 de Agosto del 2017

PROTOCOLO DE INVESTIGACION CIENTIFICA
ANEXO 1. Formato de Registro de datos
 Universidad Autónoma de Nuevo León
 Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
 Servicio de Ortopedia y Traumatología



**Servicio de Ortopedia
y Traumatología**
 Hospital Universitario
 "Dr. José Eleuterio González"
 U.A.N.L.

Protocolo: Estudio Comparativo de la Eficacia del uso de Ácido Tranexámico contra el Ácido Epsilon [E]Aminocapróico por vía oral para la Disminución del sangrado Post-Operatorio y el Índice de Transfusión en el Reemplazo Total de Rodilla Primario. Ensayo Clínico Controlado, Aleatorizado Y Doble Ciego.

CEL: _____ TEL: _____ CUARTO Y CAMA: _____

Nombre: _____ Edad: _____ Genero: _____

Grupo: _____ Registro protocolo: _____ Registro HU: _____

Fecha de cirugía: _____ Peso: _____ Talla: _____ Cirujano: _____

IMC: _____ Diagnostico actual: _____ Tiene cuidador?: _____ ASA: _____ LEE: _____

APP: _____
 DM. HTA. AR. DISLIPIDEMIA. OBESIDAD RTC PREVIO

OTRO APP: _____ Alergias: _____ Fx: _____ Cirugías: _____ Alcohol/Tabaco: _____

LABS PRE: INR: _____ Cr: _____ CPK: _____ TP: _____ TTP: _____ PLAQUETAS: _____

RANGOS MOVILIDAD RODILLA
 Afectada: Fle: _____ Ext: _____
 Sana: Fle: _____ Ext: _____

<i>Zeloxor</i>	<i>Zeloxor</i>	<i>Zeloxor</i>	<i>Zeloxor</i>	<i>Zeloxor</i>	<i>Zeloxor</i>
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 10
Hemoglobina					
Hematocrito					
Gasto sangre	----			-----	-----
eVA					
Transfusión		Fecha	Número de Paquetes	Causa	

Anestesiologo: _____ Sangrado Anestesia: _____
 Tipo de Anestesia: 1. General 2. Espinal 3. Epidural
 Peso de las compresas: _____ Solucion irrigada: _____ Sangrado intra-ope: _____
 US: _____
 Complicaciones intra ope o circunstancia especial: _____
 Complicaciones o Efectos Adversos: _____

14.4 Anexo 4. Escala Visual Análoga (E.V.A.)

Version 1.0 del 15 de SEPTIEMBRE del 2017

PROTOCOLO DE INVESTIGACION CIENTIFICA
ANEXO. Escala Visual Análoga (EVA)
Universidad Autónoma de Nuevo León
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Servicio de Ortopedia y Traumatología

Servicio de Ortopedia y Traumatología
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
U.A.N.L.

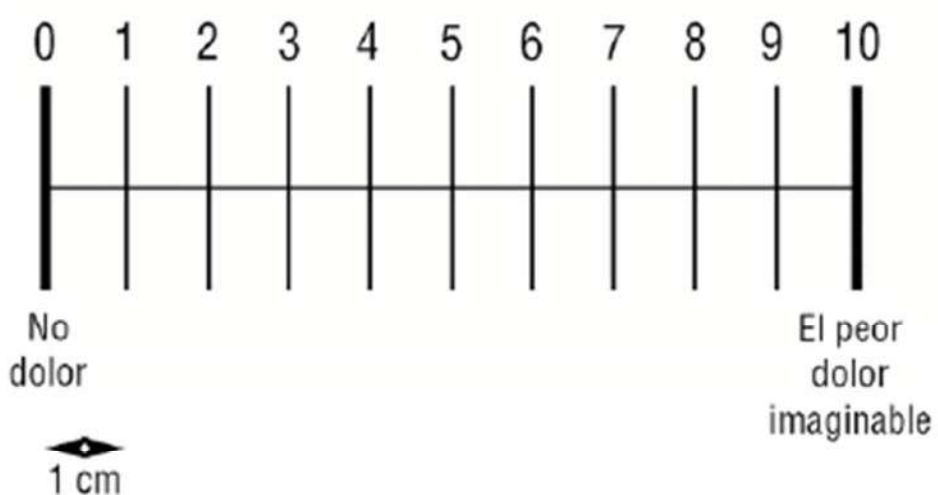
Protocolo: Estudio comparativo de la eficacia del uso de Acido Tranexámico contra el Acido Epsilon (E) Aminocapróico por vía oral para la disminución del sangrado post-operatorio y el índice de transfusión en el remplazo total primario de rodilla. Ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego".

Instrucciones: Coloque una marca sobre la línea horizontal donde corresponda al dolor que siente en su rodilla en este momento.

FECHA: _____

● — ● Escala visual analógica

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



No dolor El peor dolor imaginable


1 cm

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN APLICA LA ESCALA: _____

14.5 Anexo 5. Cuestionario de Salud SF-12

Version 1.0 del 15 de Septiembre del 2017

PROTOCOLO DE INVESTIGACION CIENTIFICA
ANEXO 2. Cuestionario SF-12
 Universidad Autónoma de Nuevo León
 Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
 Servicio de Ortopedia y Traumatología



**Servicio de Ortopedia
y Traumatología**
 Hospital Universitario
 "Dr. José Eleuterio González"
 U.A.N.L.

Protocolo: Estudio comparativo de la eficacia del uso de ácido tranexámico contra ácido aminocapróico por vía oral para la disminución del sangrado post-operatorio y el índice de transfusión en el remplazo total de rodilla. Ensayo clínico controlado, aleatorizado y ciego.

CUESTIONARIO DE SALUD SF-12

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está segura de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	1	2	3
	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
2. Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Subir varios pisos por la escalera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	1	2
	Sí	No
4. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

	1	2
	Sí	No
6. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho

Version 1.0 del 15 de Septiembre del 2017


Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo...

	1	2	3	4	5	6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
9. ...se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ...tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ...se sintió desanimado y triste?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

	1	2	3	4	5
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14.6 Anexo 6. Formato de nota de evolución de reclutamiento al protocolo.



HOSPITAL UNIVERSITARIO
“Dr. José Eleuterio González”
*Francisco I. Madero pte. y Av. Gonzalitos sin
Col. Mitrás Centro, C.P. 64460
Monterrey, N.L. Tel: (81) 83-89-11-11*

NOMBRE: XXXXXXXXXXXXXXXX
 REGISTRO: XXXXXXXXXX EDAD: XXX SEXO: F ▼
 DIAGNOSTICO: GONARTROSIS XXXXXX
 DEPTO. Y/O SERV.: TRAUMATOLOGIA
 CUARTO: XXXXXX CAMA: XXXXXX

Favor de escribir la nota de acuerdo a la NOM-004-SSA3-2012, numerales 6.2 al 6.2.6 (sin abreviaciones, sin faltar fecha, hora, nombre completo y firma de quien realiza)

NOTA DE EVOLUCION

Fecha: 25-mar-2018 Hora: 00:00 am

Evolución y actualización del cuadro clínico (Tabaquismo, alcoholismo, adicciones) - SOAP
 Resumen del Interrogatorio y Estado mental (\$):
PACIENTE DE SEXO XX DE XX AÑOS CON DIAGNOSTICO DE GONARTROSIS XXX DE XX AÑOS DE EVOLUCION QUIEN NO HA RESPONDIDO AL TRATAMIENTO CONSERVADOR. TAMBIEN TIENE XXX EN TRATAMIENTO. SE INGRESA EL DIA DE HOY PARA REALIZACION DE REMPLAZO TOTAL DE RODILLA XXXX.

Exploración física (O):
SE INVITA AL PACIENTE A FORMAR PARTE DEL PROTOCOLO AH17-004 "ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DEL ACIDO TRANEXAMICO VS ACIDO AMINOCAPROICO POR VIA ORAL PARA LA DISMINUCION DEL SANGRADO POST OPERATORIO Y EL INDICE DE TRANSFUSION EN PACIENTES SOMETIDOS A REMPLAZO TOTAL DE RODILLA. ENSAYO CLINICO CONTROLADO, ALEATORIZADO Y CIEGO. COMO TESTIGOS AL XXXXXXXXXX Y A LA XXXXXXXXXX Y COMO ENCARGADO DEL ESTUDIO A DR. FELIX VILCHEZ Y EL DR. RODOLFO MORALES AVALOS. SE EXPLICAN POR MENORES DEL ESTUDIO Y SE ACLARAN DUDAS DEL MISMO.

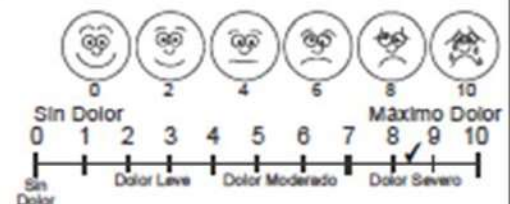
Interpretación de Estudios Auxiliares (O):	Diagnóstico (A):	Signos Vitales:
<u>RX: ARTROSIS TRICOMPARTIMENTAL DE PREDOMINIO XXX Y CON OSTEOFITOS MARGINALES ASI COMO DISMINUCION DEL ESPACIO ARTICULAR</u>	<u>1. GONARTROSIS XXXXXXXXXX</u>	TA <u>XXXX</u> FR <u>XXXX</u>
	<u>2.</u>	FC <u>XXXX</u> Temp <u>XXXX</u>
	<u>3.</u>	Peso (kg) <u>XXX</u>
	<u>4.</u>	Evaluación del Dolor:

Susan Givens Bell: NA
(escala del dolor neonatos)

FLACC (0 a 5 años): NA

Tratamiento e Indicaciones Médica (P):
(Indicar: dosis, vía y periodicidad)

1. INGRESO A SME
2. SOLICITAR ESTUDIOS PREOPERATORIOS
3. VANCOMICINA 1 GR IV COMENZAR 5 AM
4. PASA A QUIROFANO AL SOLICITAR
5. SE ANEXA NOTA A EXPEDIENTE DE PROTOCOLO



Pronostico: RESERVADO, LIGADO A EVOLUCION

Médico Tratante (Nombre Completo y Firma): DR. RODOLFO MORALES AVALOS, CED. PROF. 9481443

Profesor Responsable: DR. md. JOSE FELIX VILCHEZ CAVAZOS, INVESTIGADOR PRINCIPAL

000-005-R-01/17

14.7 Anexo 7. Artículo publicado en "*Journal of Knee Surgery*"

Original Article

First Comparative Study of the Effectiveness of the Use of Tranexamic Acid against ϵ -Aminocapróic Acid via the Oral Route for the Reduction of Postoperative Bleeding in TKA: A Clinical Trial

Rodolfo Morales-Avalos, MD¹ Tomas Ramos-Morales, MD, PhD¹
 Ana María Espinoza-Galindo, MD, PhD² Domingo Garay-Mendoza, MD, PhD¹
 Víctor M. Peña-Martínez, MD, PhD¹ Luis Javier Marfil-Rivera, MD³ Lourdes Garza-Ocañas, MD, PhD⁴
 Carlos Acosta-Olivo, MD, PhD¹ Jessica K. Cerda-Barbosa, MD¹ Nancy L. Valdés-González, MD¹
 Félix Vilchez-Cavazos, MD, PhD¹

¹Knee Unit, Department of Orthopaedics and Traumatology, University Hospital "Dr. José Eleuterio González," Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, Nuevo León, México
²Department of Anesthesiology, University Hospital "Dr. José Eleuterio González," Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, Nuevo León, México

³Department of Hematology, University Hospital "Dr. José Eleuterio González," Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, Nuevo León, México

⁴Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, Nuevo León, México

Address for correspondence Félix Vilchez-Cavazos, MD, PhD, Knee Unit, Department of Orthopaedics and Traumatology, Faculty of Medicine and University Hospital "Dr. José Eleuterio González" University Autonomous of Nuevo León (UANL), Ave. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño, s/n Col. Mitrás Centro, C.P.64460, Monterrey, Nuevo León, México (e-mail: rodolfot59@hotmail.com).

J Knee Surg

received
 February 5, 2019
 accepted after revision
 July 22, 2019

Copyright © by Thieme Medical
 Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue,
 New York, NY 10001, USA.
 Tel: +1(212) 584-4662.

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696722>.
 ISSN 1538-8506.

14. 8 Anexo 8. Congresos Internacionales en los que se presento la tesis.

12th Biennial
ISAKOS CONGRESS 2019
Cancun, Mexico • May 12-16, 2019

International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine

Program Interactive Agenda Awards Exhibits Travel Registration myCongress

Agenda Home > Congress Faculty > Abstract Author Details

2019 ISAKOS Biennial Congress Abstract Author

Rodolfo Morales-Avalos, MD

Orthopedics and Traumatology Service, University Hospital "Dr. Jose Eleuterio Gonzalez", UANL
Monterrey, NL MEXICO

ePosters

E-Poster #941	Knee - Arthroplasty E-Poster First Comparative Study of the Effectiveness of the Use of Tranexamic Acid Against Aminocapróic Acid in Multiple Doses by Oral Route for the Reduction of Post-Operative Bleeding and Transfusion Rate on Total Primary Knee Replacement Author
---------------	---

Disclosures

No Financial Conflicts to Disclose

Presentación del estudio en el 12 Congreso ISAKOS 2019, Cancún, México.

19th **ESSKA CONGRESS**
6-9 May 2020
MiCo, Milan, Italy

www.esska-congress.org

REGISTRATION ACCOMMODATION ABSTRACT SUBMISSION MY AREA

ABSTRACT SUBMISSION

Abstract submission is now closed.
Please note that any abstracts in draft mode will not be considered for review.

You have submitted an abstract.
Any abstracts in draft mode will not be considered. The abstract submission deadline is 17 September 2019.

Number	Title	Status
A-1112-0001-00083	First comparative study of the effectiveness of the use of tranexamic acid against epsilon-aminocapróic acid via the oral route for the reduction of post-operative bleeding in total knee arthroplasty: a double blinded, randomized clinical trial	Submitted

[VIEW/PRINT ABSTRACT](#)

Presentación del estudio en el 19 Congreso ESSKA 2020, Glasgow.

14.9 Anexo 9. Constancias y premios congresos nacionales.



XXX Congreso Nacional de Investigación en Medicina
Presentación en Poster.



VI Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de N.L.
Presentación Oral.

Anexo 9. Constancias y premios congresos nacionales (continuación...).



Constancia del XXXIII Congreso del Aniversario del Hospital Metropolitano, 2018.

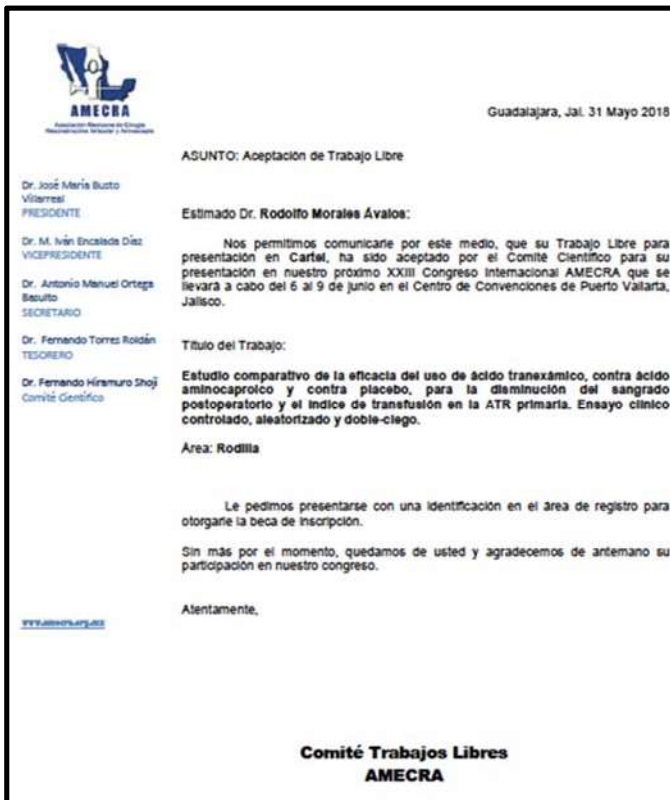


Constancia del Congreso de la Academia Nacional de Medicina, 2018


Anexo 9. Constancias y premios congresos nacionales (continuación...)



Constancia de Aceptación, Presentación y Primer Lugar en el Congreso A.M.E.C.R.A., (2018).




14. 10 Anexo 10. Poster del trabajo de tesis.




UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



Servicio de Ortopedia y Traumatología



30º CONGRESO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN EN MEDICINA
"Knowledge and Innovation Transforming Medicine"

No. C-184

Estudio comparativo de la eficacia del uso de Ácido Tranexámico contra Ácido Aminocapróico por vía oral para la disminución del sangrado post-operatorio y el índice de transfusión en la artroplastia total de rodilla primaria. Ensayo clínico controlado, aleatorizado y ciego.

Rodolfo Morales-Avalos¹, Félix Vilchez-Cavazos¹, Lourdes Garza-Ocañas², Luis Javier Marfil-Rivera³, Ana María Espinosa-Galindo⁴, Tomas Ramos-Morales¹, Victor Peña-Martínez¹, Domingo Garay-Mendoza¹, Jessica Karina Cejda-Barbosa¹, Nancy Valdés-González¹
 1. Servicio de Traumatología y Ortopedia, 2. Departamento de Farmacología y Toxicología, 3. Servicio de Hematología, 4. Servicio de Anestesiología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León (U.A.N.L.), Monterrey, Nuevo León, México.

INTRODUCCIÓN

El reemplazo total de rodillas frecuentemente resulta en una pérdida significativa de sangre de manera post-operatoria. Ha sido reportado que cerca del 20 al 50% de los pacientes bajo un RTR requieren una transfusión de sangre la cual es asociada a muchas complicaciones por lo que el uso de estrategias para disminuir el sangrado es justificado.

El uso de antifibrinolíticos por vía oral se está convirtiendo en la forma más popular para su administración y previamente no se ha comparado el uso de los dos fármacos más comúnmente utilizados como agentes antifibrinolíticos.

METODOLOGÍA

Ensayo clínico controlado. 74 pacientes (previa aplicación de consentimiento informado) los cuales fueron sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla debido a artrosis primaria de rodilla. 2 grupos aleatorizados a los cuales se les administro vía oral 3 dosis de medicamento: 2 horas antes de la cirugía y 6 y 12 horas después de la cirugía).

- 1) Ácido aminocapróico (2000 mg por dosis)
- 2) Ácido tranexámico (1300 mg por dosis)

Se evaluaron las siguientes variables:

- Pérdida sanguínea total y pérdida oculta de sangre
- Pérdida externa de sangre
- Sangrado intraoperatorio e índice de transfusión
- Gasto del drenaje quirúrgico
- Escala (SF-12) y dolor (EVA)
- Complicaciones (Ultrasonido)
- Valores de hemoglobina a las 24, 48 y 72 horas.
- Valores del hematocrito a las 24, 48 y 72 horas


Se evaluaron al día 1, 2, 3 y 7

OBJETIVO

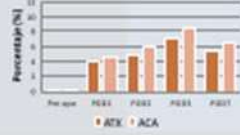
Comparar los efectos del ácido aminocapróico oral como un agente homeostático contra el uso de ácido tranexámico oral administrado en múltiples dosis pre y post quirúrgica en pacientes sometidos a reemplazo total primario de rodilla.

RESULTADOS

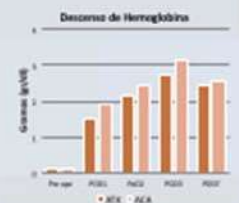
Pérdida de Sangre



Descenso del Hto



Descenso de Hemoglobina



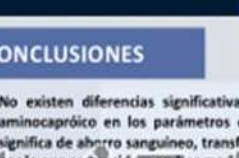
EVA 3er Día




EVA 7mo Día




SF12 3er Día



SF12 7mo Día





CONCLUSIONES

No existen diferencias significativas entre el uso del ácido tranexámico y ácido aminocapróico en los parámetros evaluados, sin embargo si existe una diferencia significativa de ahorro sanguíneo, transfusión y complicaciones respecto al grupo control, por lo que se consideran a ambos medicamentos como buenos agentes hemostáticos.

CONTACTO

DR. RODOLFO MORALES AVALOS
 Servicio de Traumatología
 Hospital Universitario, UANL
 rodolfo59@hotmail.com

REFERENCIAS

1. Abdel MP, Chaudhry BI, Toubani AH, Feghaly SM, Tawfik H, Elmaghrabi A, et al. Blood loss in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2018; 12(1):1-10.
 2. Aguilera A, Martínez-Castaño M, Martínez J, Jordán M, Izal J, González R, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2018; 12(1):1-10.

**Monterrey, Nuevo León a
12 de Noviembre del 2019.**

R.M.A.

TESIS_DR._RODOLFO_MORALES_AVALOS.pdf

INFORME DE ORIGINALIDAD

25%

INDICE DE SIMILITUD

20%

FUENTES DE INTERNET

11%

PUBLICACIONES

9%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Heather J Ipema, Maria G Tanzi. "Use of Topical Tranexamic Acid or Aminocaproic Acid to Prevent Bleeding After Major Surgical Procedures", Annals of Pharmacotherapy, 2012 Publicación	3%
2	Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León Trabajo del estudiante	2%
3	netmd.org Fuente de Internet	1%
4	eprints.uanl.mx Fuente de Internet	1%
5	bcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com Fuente de Internet	1%
6	icmphilly.com Fuente de Internet	1%
7	appswl.elsevier.es Fuente de Internet	1%



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, UANL.
Presente.-

Por medio de la presente me permito enviarle un cordial saludo, así mismo hacer de su conocimiento que el Dr. Rodolfo Morales Avalos, ex residente de esta Especialidad realizó su tesis de manera satisfactoria bajo la dirección del Dr. med. Carlos Alberto Acosta Olivo, Coordinador de Investigación del Servicio.

Así mismo se hace constar que obtuvo el 25% de similitud en la "Plataforma Turnitin".

Sin otro particular por el momento, quedo a sus distinguidas órdenes.

Atentamente
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, N.L., a 20 de abril del 2021

Dr. med. Santiago de la Garza Castro
Coordinador de Posgrado del Servicio

SERVICIO DE ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA

Av. Francisco I. Madero Pte.s/n. y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. Mexico Apartado Postal 1-4469 Tels.: 8347-6698 y 8333-5456
E-mail: serviciotraumatologiahu@gmail.com