

TEMA DE ACTUALIZACIÓN

Ácido tranexámico en cirugía ortopédica

X. Aguilera-Roig^{a,*}, M. Jordán-Sales^a, L. Natera-Cisneros^a, J.C. Monllau-García^a
y M.J. Martínez-Zapata^b

^a Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau, CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España

Recibido el 5 de junio de 2013; aceptado el 28 de agosto de 2013
Disponibile en Internet el 12 de octubre de 2013

PALABRAS CLAVE

Ácido tranexámico;
Cirugía protésica;
Transfusión;
Alternativas a la
transfusión

KEYWORDS

Tranexamic acid;
Prosthetic surgery;
Transfusion;
Alternatives
to transfusion

Resumen El sangrado perioperatorio en ocasiones conduce a transfusiones sanguíneas no exentas de complicaciones y riesgos, con un alto gasto sanitario. Entre otros métodos de prevención, el tratamiento con ácido tranexámico (TXA) ha mostrado ser efectivo en la disminución de las pérdidas sanguíneas quirúrgicas y especialmente en el postoperatorio inmediato. Al respecto, los estudios que lo han evaluado en cirugía ortopédica muestran su eficacia y seguridad, administrado por vía tanto intravenosa como intraarticular. Las dosis habituales por vía intravenosa evaluadas oscilan entre 10 y 20 mg/kg, o en dosis fijas de 1 a 2 g, mientras por vía intraarticular varía entre 250 mg y 3 g. El TXA como antifibrinolítico tiene un potencial efecto trombótico y está contraindicado en aquellos pacientes con riesgo o antecedentes de trombosis. Su administración por vía tópica podría ser más segura aunque se precisan estudios que lo confirmen.

© 2013 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Tranexamic acid in orthopedic surgery

Abstract Perioperative bleeding may require blood transfusions, which are sometimes not without complications and risks, with the subsequent increase in health care costs. Among other prevention methods, treatment with tranexamic acid (ATX) has shown to be effective in reducing surgical blood loss, especially in the immediate postoperative period. In this regard, studies evaluating ATX in orthopedic surgery show that it is effective and safe when administered intravenously or intra-articularly. The usual evaluated intravenous doses range between 10 mg/Kg and 20 mg/kg or a fixed dose of 1 g to 2 g; while intra-articularly, it varies between 250 mg and 3 g. ATX, as an anti-fibrinolytic has a potential thrombotic effect, thus it is contraindicated in those patients at risk or with a history of thrombosis. Its topical administration may be safer, but studies are needed to confirm this.

© 2013 SECOT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xaguilera@santpau.cat (X. Aguilera-Roig).

Introducción

El envejecimiento progresivo de la población en las sociedades occidentales ha comportado un aumento de la patología degenerativa articular. Como consecuencia de ello, el número de cirugías protésicas de sustitución ha aumentado considerablemente, sobre todo en pacientes de edad avanzada¹. Asimismo, en la última década se ha producido un incremento significativo de cirugías protésicas en pacientes jóvenes, debido a la adquisición de una mayor experiencia quirúrgica del cirujano y del personal sanitario implicado, así como a la mejora en las técnicas utilizadas y a una mayor supervivencia del implante protésico². Sin embargo, la cirugía protésica es un procedimiento que no está exento de complicaciones³. Entre las complicaciones inmediatas más habituales de la cirugía protésica destaca el sangrado perioperatorio, el cual comporta a menudo la necesidad de transfusión sanguínea.

En la artroplastia total de cadera las pérdidas sanguíneas intraoperatorias pueden llegar a ser de entre 1.000 y 2.000 mL. En cambio, en la artroplastia total de rodilla el sangrado intraoperatorio es escaso por el uso del manguito de isquemia. No obstante, la liberación de la isquemia al final del procedimiento quirúrgico en la cirugía de rodilla da lugar a un aumento de la actividad fibrinolítica⁴, que provoca en el postoperatorio inmediato el efecto contrario o de rebote con un aumento importante del sangrado. Así pues, al igual que en la prótesis total de cadera, la implantación de una prótesis total de rodilla puede provocar una pérdida postoperatoria de hasta 2.000 mL de sangre⁵, lo que obliga en muchas ocasiones a realizar transfusiones en un porcentaje muy alto de los pacientes⁶. Aunque la tendencia actual por parte de los especialistas sanitarios sea la de restringir el número de transfusiones⁷, en muchas ocasiones estas son inevitables, especialmente en los casos en los que se interviene con unas cifras de hemoglobina preoperatoria inadecuadas. En un estudio retrospectivo⁸, en pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla y cadera, el 69% de los pacientes transfundidos presentaron una concentración plasmática de hemoglobina preoperatoria inferior a 13 g/dL, mientras que solo fueron transfundidos el 13% cuando la concentración plasmática de hemoglobina preoperatoria fue superior a 15 g/dL.

Actualmente se prefiere individualizar la atención al paciente y minimizar la indicación de la transfusión sanguínea alogénica en ortopedia, lo que se denomina «patient blood management»⁹. Así, se considera el uso de diferentes opciones terapéuticas para obtener los mejores resultados clínicos y una menor dependencia de los productos sanguíneos alogénicos, con la finalidad de reducir los riesgos que conllevan¹⁰, ya que ello se asocia con un aumento de la incidencia de infecciones nosocomiales de la herida quirúrgica y o de neumonía, produciendo un aumento de la estancia hospitalaria y de los costes por paciente¹¹.

La importante variabilidad en las tasas transfusionales entre diferentes centros lleva a afirmar que todavía hay margen para optimizar el empleo de los hemoderivados¹².

Una de las posibles opciones farmacológicas preventivas del sangrado quirúrgico es el uso perioperatorio del ácido tranexámico (ATX). El objetivo de este trabajo es realizar una revisión global del uso del ATX como profiláctico del sangrado en cirugía ortopédica.

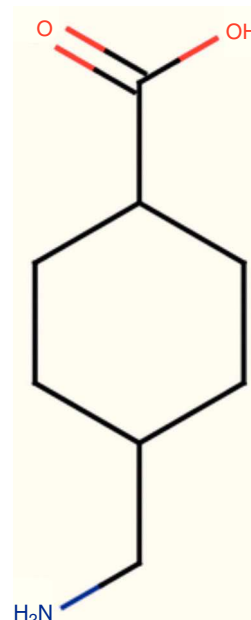


Figura 1 Estructura molecular del ácido tranexámico.

Ácido tranexámico: estructura

El ATX es un derivado sintético de la lisina con actividad antifibrinolítica pura (fig. 1).

Ácido tranexámico: mecanismo de acción

El ATX frena el sistema fisiológico de la fibrinólisis, evitando la degradación de la fibrina. El ATX actúa uniéndose al enlace de la lisina del plasminógeno, esencial para la unión con la fibrina¹³. Con ello el ATX impide que la fibrina se una al complejo formado por el activador tisular del plasminógeno-plasmina y se degrade la fibrina¹⁴. Otro posible efecto es de protección de las plaquetas, basado en su efecto antiplasmina y en la inhibición del factor de activación plaquetario¹⁵.

En la cirugía protésica de rodilla el uso de ATX puede ser de utilidad, ya que la fibrinólisis es estimulada por el trauma quirúrgico y además se potencia por el uso del torniquete durante la intervención⁴.

Indicaciones y dosificación autorizadas

El ATX está comercializado en España con el nombre de Amchafibrin® (Rottapharm, Italia). Las indicaciones de uso autorizadas son el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias asociadas a una fibrinólisis excesiva como intervenciones quirúrgicas de próstata o del tracto urinario, cirugía ginecológica o trastornos de origen ginecológico u obstétrico. El ATX también está indicado en la cirugía dental, de nariz o de garganta, cirugía torácica, cardiovascular y abdominal, en la hemorragia gastrointestinal y en las indicadas por un fármaco fibrinolítico. No se incluye entre las indicaciones autorizadas el uso de ATX en la cirugía ortopédica y traumatología¹⁶.

Las dosis autorizadas vía intravenosa son de 0,5-1 g (1-2 ampollas), entre 2 y 4 veces al día¹⁶.

Datos farmacocinéticos

En los estudios publicados, la vía de administración más usada del ATX en cirugía ortopédica y traumatología es la intravenosa. Otras especialidades quirúrgicas como obstetricia-ginecología, cirugía cardíaca, otorrinolaringología, maxilofacial y estomatología, han evaluado también el ATX por vía oral e incluso por vía tópica, consiguiendo una reducción de las pérdidas hemáticas cercanas al 50%¹⁷⁻²¹.

Los parámetros farmacocinéticos del ATX son conocidos cuando se administra por vía intravenosa, aunque no ocurre así cuando se administra por vía tópica a nivel intraarticular y/o en tejidos blandos periarticulares. No obstante, se está desarrollando un ensayo clínico en cirugía protésica de rodilla con el objetivo secundario de establecer la farmacocinética del ATX tópico²².

La vida media del ATX por vía intravenosa es de 2 h²³. Después de una dosis de 15 mg/kg, su concentración plasmática permanece por encima de la concentración plasmática eficaz necesaria para inhibir la fibrinólisis (13 µg/mL) de 4 a 6 h^{24,25}. Por otro lado, el ATX penetra fácilmente en las grandes articulaciones, alcanzando en el líquido articular una concentración comparable a la plasmática a los 15 min de su administración intravenosa²⁶. Su eliminación se produce por vía renal.

Interacción con otros medicamentos

El ATX puede interferir con otros medicamentos que influyen en la hemostasia, potenciando sus efectos o disminuyéndolos. Especialmente se ha de evitar asociar su administración con estrógenos y anticoagulantes¹⁶.

Ácido tranexámico en la cirugía ortopédica y traumatología: eficacia y posología

En el ámbito de la traumatología, se han realizado numerosos ensayos clínicos que prueban que el ATX, a las dosis evaluadas, es eficaz y seguro. Un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 274 hospitales en 40 países, y que incluyó a 20.000 pacientes que sufrieron un traumatismo con una pérdida sanguínea importante, mostró que 1 g de ATX administrado en 10 min seguido de una perfusión de ATX de 120 mg/h durante 8 h reducía de manera significativa la mortalidad por todas las causas y las muertes debidas al sangrado en comparación con placebo²⁷.

Los resultados de los trabajos publicados tanto en cirugía de prótesis de cadera²⁸⁻³³ como en reemplazamientos primarios^{34,35} como en revisiones de prótesis totales de rodilla³⁶, y de escoliosis de columna^{37,38} junto con algunos metaanálisis^{30,39-42} sugieren que la aplicación del ATX disminuye significativamente las pérdidas hemáticas y el número de pacientes transfundidos.

La eficacia de la administración vía tópica o intraarticular del ATX también se ha evaluado en cirugía ortopédica, a dosis que han oscilado entre 250 mg y 3 g⁴³⁻⁴⁶. Los estudios muestran que igualmente el ATX tópico disminuye las

pérdidas sanguíneas intraoperatorias, con un efecto dosis dependiente.

Se ha publicado recientemente una actualización de la guía de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica, denominada «Documento Sevilla»⁴⁷. Este documento sugiere el empleo de ATX en cirugía ortopédica, con una recomendación débil apoyada por evidencias de calidad alta (2A). La guía de la Sociedad de Anestesiología Europea mantiene esta misma recomendación del uso del ATX en la cirugía ortopédica y establece la pauta de dosificación del ATX intravenoso de 20 a 25 mg/kg de peso corporal¹¹.

Sin embargo, los ensayos clínicos que han evaluado el ATX son heterogéneos en cuanto a la pauta de dosificación. Las dosis evaluadas en los estudios publicados en cirugía protésica tanto de rodilla como de cadera según los autores oscilan entre 10 y 25 mg/kg en una, 2 o 3 dosis intravenosas. Algunos autores, con el fin de evitar errores de cálculo y una posible iatrogenia de la administración del ATX según el peso corporal del paciente, aconsejan dosis intravenosas fijas de 1 a 2 g de ATX.

Seguridad del ácido tranexámico

El ATX está contraindicado en pacientes con antecedentes de trombosis arterial o venosa, condiciones fibrinolíticas que siguen a una coagulopatía de consumo, insuficiencia renal grave, historia de convulsiones y/o en casos de hipersensibilidad al mismo. El ATX no se debe administrar por vía intraventricular, intratecal o intracerebral. Además, la administración intravenosa debe realizarse lentamente, y su dosificación debe ajustarse según los niveles en sangre de creatinina en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Por último, siempre deben ser investigados los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica en el paciente para valorar el uso del ATX¹⁶.

Debido al potencial efecto protrombótico del ATX por vía intravenosa, en los estudios de investigación publicados hasta el presente, en general, se excluyen los pacientes con antecedentes de episodios tromboembólicos o con un riesgo de tales eventos. No obstante, en el ensayo clínico CRASH^{27,48}, que incluyó a pacientes con traumatismo grave y riesgo de sangrado amenazante para la vida, no se excluyó a los pacientes con riesgo de trombosis. Los resultados de las variables de seguridad de este estudio mostraron que el ATX reducía significativamente los eventos trombóticos fatales y no fatales (razón de riesgos: 0,69; intervalo de confianza al 95%: 0,53 y 0,89; p=0,005) y la incidencia de trombosis arterial (razón de riesgos:0,58; intervalo de confianza al 95%: 0,40 y 0,83; p=0,003). El número de eventos trombóticos venosos fue similar al grupo tratado con placebo (razón de riesgos:0,83; intervalo de confianza al 95%: 0,59 y 1,17; p=0,295).

Dos metaanálisis recientes, uno centrado en la eficacia y seguridad de pacientes sometidos a cirugía ortopédica y otro que evalúa la seguridad en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, muestran que el uso del ATX no aumenta las complicaciones trombóticas^{49,50}.

Por otro lado, es necesario un tratamiento alternativo en los pacientes que presentan contraindicación para recibir ATX por vía intravenosa. La aplicación intraarticular del ATX

es segura y eficaz según algunos estudios⁴³. No obstante, no hay estudios farmacocinéticos que muestren las concentraciones plasmáticas en sangre cuando se administra por esta vía. En el supuesto de que los niveles en sangre fuesen mínimos, probablemente el riesgo de trombosis también lo sería y se podrían ampliar sus indicaciones. Por tanto, queda un campo abierto para futuros estudios.

Costes

El coste de la administración de 2 g de ATX es significativamente inferior al coste de la administración de una sola unidad de sangre, ya que representa unos 2€ frente a unos 300€ de la transfusión sanguínea.

Estudios publicados recientemente muestran que el ATX es coste-efectivo, especialmente porque disminuye el número de transfusiones sanguíneas y el gasto en farmacia⁵¹⁻⁵³.

Conclusiones

Los estudios realizados con ATX en cirugía ortopédica muestran que es eficaz y seguro si se utiliza adecuadamente. Extender su indicación a cirugía ortopédica es una medida útil de ahorro transfusional y de costes.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia v.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

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

Conflicto de interés

El Dr. Aguilera, el Dr. Jordán y la Dra. Martínez, participan o han participado como investigadores principales en varios ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad del ácido tranexámico en la prevención del sangrado perioperatorio de la cirugía ortopédica. Dichos estudios han recibido financiación de convocatorias competitivas del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Bibliografía

- Urban MK. Anestesia para la cirugía ortopédica. En: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. Elsevier; 2010.
- Saleh KJ, Santos ER, Ghomrawi HM, Parvizi J, Mulhall KJ. Socioeconomic issues and demographics in total knee arthroplasty revision. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;446:15-21.
- Paxton EW, Furnes O, Namba RS, Inacio MC, Fenstad AM, Havelin LI. Comparison of the Norwegian knee arthroplasty register and a United States arthroplasty registry. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93:20-30.
- Petäjä J, Myllynen P, Myllylä G, Vahtera E. Fibrinolysis after application of a pneumatic tourniquet. *Acta Chir Scand*. 1987;153:647-51.
- Kalairajah Y, Simpson D, Cossey AJ, Verrall GM, Spriggins AJ. Blood loss after total knee replacement: effects of computer-assisted surgery. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2005;87:1480-2.
- Calvo R, Martínez-Zapata MJ, Urrútia G, Gich I, Jordán M, del Arco A, et al. Low-vs. high pressure suction drainage after total knee arthroplasty: A double blind randomized controlled trial. *J Adv Nurs*. 2012;68:758-66.
- Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD002042.
- Salido JA, Marín LA, Gómez LA, Zorrilla P, Martínez C. Preoperative haemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: Analysis of predictive factors. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2002;84:216-20.
- Spahn DR, Moch H, Hofmann A, Isbister JP. Patient blood management: The pragmatic solution for the problems with blood transfusions. *Anesthesiology*. 2008;109:951-3.
- Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br J Surg*. 1995;82:582-7.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, de Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:270-382.
- Frank SM, Savage WJ, Rothschild JA, Rivers RJ, Ness PM, Paul SL, et al. Variability in blood and blood component utilization as assessed by an anesthesia information management system. *Anesthesiology*. 2012;117:99-106.
- Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999;57:1005-32.
- De la Puerta E. Farmacoterapia para la reducción del sangrado perioperatorio. En: Diez Lobo AI, editor. *Medicina transfusional perioperatoria*. Madrid: Ergon; 2005.
- O'Brien JG, Batistini B, Zaharia F, Plante GE, Sirois P. Effects of tranexamic acid and aprotinin, two antifibrinolytic drugs, on PAF-induced plasma extravasation in unanesthetized rats. *Inflammation*. 2000;24:411-29.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ácido tranexámico (AMCHAFIBRIN), ficha técnica revisada en diciembre de 2012 [consultado 26 Ago 2013]. Disponible en: <http://aemps.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=53939&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: Randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ*. 1996;313:579-82.
- Athanasias T, Beule AG, Wormald PJ. Effects of topical antifibrinolytics in endoscopic sinus surgery: A pilot randomized controlled trial. *Am J Rhinol*. 2007;21:737-42.
- Sekhavat L, Tabatabaie A, Dalili M, Farajkhoda T, Tafti AD. Efficacy of tranexamic acid reducing blood loss after cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22:72-5.
- Carter G, Goss A, Lloyd J, Tocchetti R. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: Randomised prospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1432-5.
- Abrishami A, Chung F, Wong J. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2009;56:202-12.
- Tranexamic acid for unilateral total knee arthroplasty (TRANEXTOP). Última modificación en diciembre de 2012 [consultado 26 Ago 2013]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01594671?term=Tranexamic&rank=4>

23. Eriksson O, Kjellman H, Pilbrant A, Schannong M. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1974;7:375–80.
24. Anderson L, Nilsson IM, Nihehn JE, Hedner U, Granstrand B, Melander B. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminoethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scand J Haematol.* 1965;2:230–47.
25. Isseta C, Susen S, Charpentier F, May MA, Albadalejo P. Comment prévenit et traite les complications hémorragiques induites par certains AAP per- et postopératoires? Agents antiplaquettaires et période périopératoire. (Conférence d'experts). La collection de la SFAR. Paris: Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS; 2002.
26. Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand.* 1976;47:486–8.
27. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:23–32.
28. Benoni G, Fredin H, Knebel R, Nilsson P. Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: A randomized, double-blind study in 40 primary operations. *Acta Orthop Scand.* 2001;72:442–8.
29. Yamasaki S, Masuhara K, Fuji T. Tranexamic acid reduces postoperative blood loss in cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:766–70.
30. Rajesparan K, Biant LC, Ahmad M, Field RE. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91:776–83.
31. Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. A meta-analysis. *Anaesth Intensive Care.* 2003;31:529–37.
32. Brian J, Chase E, Rosenstein AD. The use of tranexamic acid in revision total hip arthroplasty: A pilot study. *Curr Orthop Prac.* 2009;20:152–6.
33. Yamasaki S, Masuhara K, Fuji T. Tranexamic acid reduces blood loss after cementless total hip arthroplasty-prospective randomized study in 40 cases. *Int Orthop.* 2004;28:69–73.
34. Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, Vela E, Puig L, Escolano F. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. *Transfusion.* 2008;48:519–25.
35. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *B J Anaesth.* 2003;90:595–9.
36. Aguilera X, Videla S, Almenara M, Fernandez JA, Gich I, Celaya F. Effectiveness of tranexamic acid in revision total knee arthroplasty. *Acta Ortopedica Belga.* 2012;78:68–74.
37. Neilipovitz DT, Murto K, Hall L, Barrowman NJ, Splinter WM. A randomized trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery. *Anaesth Analg.* 2001;93:82–7.
38. Sethna NF, Zurakowski D, Brustowicz RM, Bacsik J, Lorna J, Sullivan, et al. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery. *Anaesthesiology.* 2005;102:727–32.
39. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: A systematic review of randomized trials. *Thromb Res.* 2009;123:687–96.
40. Lozano M, Basora M, Peidro L, Merino I, Segur JM, Pereira A, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid administration during total knee arthroplasty. *Vox Sang.* 2008;95:39–44.
41. Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion.* 2005;45:1302–7.
42. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD001886.
43. 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;92:2503–13.
44. Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2011;35:1639–45.
45. Sa-Ngasoongsong P, Channoom T, Kawinwonggowit V, Woratanarat P, Chanplakorn P, Wibulpolprasert B, et al. Postoperative blood loss reduction in computer-assisted surgery total knee replacement by low dose intra-articular tranexamic acid injection together with 2-hour clamp drain: a prospective triple-blinded randomized controlled trial. *Orthop Rev.* 2011;3:51–6.
46. Mutsuzaki H, Ikeda K. Intra-articular injection of tranexamic acid via a drain plus drain-clamping to reduce blood loss in cementless total knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2012;7:32.
47. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, et al. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2013;60:263.e1–25.
48. Roberts I, Perel P, Prieto-Merino D, Shakur H, Coats T, Hunt BJ, et al. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: Prespecified analysis of data from randomised controlled trial. *BMJ.* 2012;11:345–52.
49. Yang Z-G, Chen W-P, Wu L-D. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:1153–9.
50. Hutton B, Joseph L, Fergusson D, Mazer D, Shapiro S, Timmouth A. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: Systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ.* 2012;345:e5798. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e5798>.
51. Vigna-Taglianti F, Basso L, Rolfo P, Brambilla R, Vaccari F, Lanci G, et al. Tranexamic acid for reducing blood transfusions in arthroplasty interventions: A cost-effective practice. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013 [Epub ahead of print] PMID: 23633085.
52. Irisson E, Hémon Y, Pauly V, Parratte S, Argenson JN, Kerbaul F. Tranexamic acid reduces blood loss and financial cost in primary total hip and knee replacement surgery. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012;98:477–83.
53. Gillette BP, Maradit Kremers H, Duncan CM, Smith HM, Trousdale RT, Pagnano MW, et al. Economic impact of tranexamic acid in healthy patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2013.04.054>, pii: S0883-5403(13)00491-9.