

Ácido tranexámico endovenoso en el reemplazo total de rodilla sin manguito hemostático

Estudio prospectivo aleatorizado

FERNANDO M. BIDOLEGUI, SEBASTIÁN P. PEREIRA, ALFONSO LUGONES y GABRIEL I. VINDVER

Hospital Sirio Libanés, E.CI.CA.RO., Ciudad Autónoma de Buenos Aires

RESUMEN

Introducción: La artroplastia de rodilla se asocia a grandes pérdidas de sangre perioperatorias y posoperatorias (600-1500 ml), y a porcentajes de transfusión de sangre hasta del 50%. El objetivo es estudiar el efecto del ácido tranexámico en la artroplastia primaria de rodilla sin manguito hemostático, valorando la pérdida sanguínea en el posoperatorio.

Materiales y Métodos: Los pacientes fueron asignados, en forma aleatoria, a dos grupos: Grupo A, con ácido tranexámico, 25 pacientes (71,5 años) y Grupo B, sin ácido tranexámico, 25 pacientes (72 años). Se determinó la hemoglobina y el hematocrito antes de la cirugía, y a las 24, 48 y 72 h. Se midió el débito del succionador a las 24 h.

Resultados: El hematocrito posoperatorio a las 24, 48 y 72 h fue del 33,4%; 31,5% y 30,8%, respectivamente, en el grupo A, y del 28,5%; 27,9% y 27%, en el grupo B ($p < 0,001$ en los 3 registros). Los valores de hemoglobina fueron 11, 10,3 y 10 g/dl en el grupo A y 9,4; 9,3 y 9 g/dl, en el grupo B, respectivamente ($p < 0,001$; $p = 0,004$ y $p = 0,002$). La colección del drenaje a las 24 h en el grupo A fue de 363,4 ml (± 141 ml) y, en el grupo B, fue de 626 ml (± 260 ml) ($p < 0,001$). Se transfundió al 32% de los pacientes del grupo B y a ninguno del grupo A. No se registraron casos de enfermedad tromboembólica.

Conclusión: El uso de ácido tranexámico disminuye la pérdida de sangre posoperatoria asociada a la artroplastia de rodilla; esto se refleja en menores porcentajes de transfusión de sangre sin un aumento en el riesgo de complicaciones.

PALABRAS CLAVE: Ácido tranexámico. Artroplastia de rodilla. Manguito hemostático.

INTRAVENOUS TRANEXAMIC ACID IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY WITHOUT TOURNIQUET

ABSTRACT

Background: Total knee arthroplasty is associated with peri- and postoperative blood loss (600 to 1500 mL) and with blood transfusion rates of up to 50%. The objective is to study the effect of tranexamic acid in total knee arthroplasty without tourniquet, taking into account the blood loss in the postoperative period.

Method: Patients were randomized into two groups: Group A, with tranexamic acid, 25 patients (71.5 years old) and Group B, without tranexamic acid, 25 patients (72 years old). Hemoglobin and hematocrit were evaluated prior to surgery and after 24, 48 and 72 hours. Drainage was evaluated after 24 hours.

Results: The postoperative hematocrit after 24, 48 and 72 hours was 33.4%, 31.5% and 30.8%, respectively, in Group A, and 28.5%, 27.9% and 27%, respectively, in Group B ($p < 0.001$ in the 3 registers). Hemoglobin values were 11, 10.3 and 10 g/dL, respectively, in Group A and 9.4, 9.3 and 9 g/dL, in Group B ($p < 0.001$, $p = 0.004$ and $p = 0.002$). Drainage after 24 hours in Group A was 363.4 mL (± 141 mL) and 626 mL (± 260 mL) in Group B ($p < 0.001$). Thirty two patients in Group B underwent transfusion, while none in group A. No cases of thromboembolic disease were detected.

Conclusion: Tranexamic acid use decreases postoperative bleeding associated with total knee arthroplasty, resulting in lower transfusion rates without an increase in complication risks.

KEY WORDS: Tranexamic acid. Total knee arthroplasty. Tourniquet.

Recibido el 4-4-2013. Aceptado luego de la evaluación el 28-6-2013.

Correspondencia:

Dr. FERNANDO M. BIDOLEGUI
fbidolegui@gmail.com

Introducción

El reemplazo total de rodilla es un procedimiento frecuente y con buenos resultados a largo plazo. Sin embargo, se asocia a grandes pérdidas de sangre perioperatorias y posoperatorias (de 600 a 1500 ml) y a porcentajes de transfusión de sangre posoperatoria de hasta un 50%.¹⁻³ Se han desarrollado diferentes estrategias para disminuir los índices de transfusión en el posoperatorio del reemplazo total de rodilla.^{4,5} El ácido tranexámico (Artotran®) inhibe la cadena fibrinolítica y, de esta manera, disminuye la pérdida de sangre perioperatoria.⁶⁻¹⁰ Su uso en las artroplastias de cadera y de rodilla comenzó a mediados de la década de 1990¹¹⁻¹⁴ y, en los últimos años, ha resurgido el interés por su aplicación en las artroplastias de rodilla.^{6,15-17} Basados en estas publicaciones, comenzamos a utilizar el ácido tranexámico en los reemplazos totales de rodilla unilaterales sin el uso de manguito hemostático. El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad del ácido tranexámico endovenoso en la artroplastia total de rodilla para disminuir el sangrado perioperatorio y, en consecuencia, el requerimiento de transfusiones.

Materiales y Métodos

Durante el período de septiembre de 2011 a julio de 2012, se incluyó a 50 pacientes con diagnóstico de gonartrosis primaria en un estudio prospectivo, comparativo y aleatorizado. En todos

los casos, se realizó un reemplazo total de rodilla primario unilateral. Se excluyó a pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica, de infarto agudo de miocardio en los últimos 6 meses, retinopatía y alergia a la medicación en estudio. Los pacientes fueron divididos en: Grupo A (con ácido tranexámico) 25 pacientes y Grupo B (sin ácido tranexámico) 25 pacientes. Se determinaron los valores de hemoglobina y hematocrito antes de la cirugía, y a las 24, 48 y 72 horas del posoperatorio. El promedio de edad fue de 71,5 años (43-90 años) en el grupo A y de 72 años (61-84 años) en el grupo B. No se observaron diferencias estadísticas entre los grupos (prueba de Student: $p = 0,823$) (Tabla 1). El grupo A estaba formado por 15 mujeres y 10 varones; y el grupo B, por 20 mujeres y 5 varones. No se observaron diferencias estadísticas entre los grupos (prueba de ji cuadrado: $p = 0,123$) (Tabla 2). En el grupo A, se realizó artroplastia en 12 rodillas izquierdas y 13 derechas, y en el grupo B, en 10 rodillas izquierdas y 15 derechas. El riesgo quirúrgico preoperatorio según el ASA (American Society of Anesthesiologists) indicó que había 47 pacientes con ASA II y solo 3 pacientes con ASA III. De estos 3 pacientes, uno se encontraba en el grupo A y 2 pertenecían al grupo B. No se observaron diferencias estadísticas entre los grupos (prueba de ji cuadrado: $p = 0,552$) (Tabla 3).

Los valores de hemoglobina antes de la cirugía fueron: 13,0 g/dl y 13,1 g/dl para los grupos A y B, respectivamente. El hematocrito previo fue del 39,8% y 39,7% para el grupo A y el grupo B, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticas entre los grupos, tanto para el hematocrito prequirúrgico (prueba de Student: $p = 0,913$) como para la hemoglobina prequirúrgica (prueba de Student: $p = 0,791$) (Tabla 4).

Los pacientes del grupo A recibieron una dosis de ácido tranexámico de 15 mg/kg, diluida en 100 cm³ de solución salina,

Tabla 1. Datos estadísticos de edad por grupo

Grupo	Media	n	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Con ATX	71,56	25	9,434	43	90
Sin ATX	72,08	25	6,849	61	84
Total	71,82	50	8,163	43	90

ATX = ácido tranexámico.

Tabla 2. Distribución porcentual de sexo por grupo

		Sexo		Total
		Masculino	Femenino	
Grupo con ATX	Recuento	10	15	25
	% dentro del grupo	40%	60%	100%
Grupo sin ATX	Recuento	5	20	25
	% dentro del grupo	20%	80%	100%
Total	Recuento	15	35	50
	%	30%	70%	100%

ATX = ácido tranexámico.

Tabla 3. Riesgo quirúrgico (ASA) por grupo

		ASA		Total
		II	III	
Grupo con ATX	Recuento	24	1	25
	% dentro del grupo	96%	4%	100%
Grupo sin ATX	Recuento	23	2	25
	% dentro del grupo	92%	8%	100%
Total	Recuento	47	3	50
	%	94%	6%	100%

ATX = ácido tranexámico.

Tabla 4. Valores preoperatorios de hematocrito y hemoglobina, por grupo

Variable	Grupo	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	n (%)
Hematocrito	Con ATX	39,8	3,4	33	46	25
	Sin ATX	39,7	3,5	34	46	25
	Total	39,7	3,4	33	46	50
Hemoglobina	Con ATX	13,0	1,1	11,3	15,4	25
	Sin ATX	13,0	1,1	10,4	15,4	25
	Total	13,0	1,2	10,4	15,4	50

ATX = ácido tranexámico.

administrada en 10 minutos durante la inducción anestésica y una segunda dosis igual 3 horas después.⁸

Todos recibieron anestesia raquídea y 2 g de cefazolina como profilaxis antibiótica. Como en nuestra práctica habitual, no utilizamos manguito hemostático. En el grupo A, había 18 casos de genu varo y 7 casos de genu valgo. En el grupo B, había 20 casos de genu varo y 5 casos de genu valgo. No se observaron diferencias estadísticas entre ambos grupos (prueba de ji cuadrado:

$p = 0,508$) (Tabla 5). En los pacientes con genu varo, se practicó una capsulotomía pararrotuliana interna y, en los casos de genu valgo, se realizó una capsulotomía pararrotuliana externa. Se implantaron componentes cementados con base tibial modular (19 casos: PFC® Sigma®, Depuy, EE.UU., 8 en el grupo A y 11 en el grupo B; 19 casos: Scorpio®, Stryker, EE.UU., 8 en el grupo A y 11 en el grupo B; 5 casos: NexGen® High Flex, Zimmer, EE.UU., 3 en el grupo A y 2 en el grupo B; 3 casos del grupo A:

Tabla 5. Distribución varo/valgo por grupo

		Valgo	Varo	Total
Grupo con ATX	Recuento	7	18	25
	% dentro del grupo	28%	72%	100%
Grupo sin ATX	Recuento	5	20	25
	% dentro del grupo	20%	80%	100%
Total	Recuento	12	38	50
	%	24%	76%	100%

ATX = ácido tranexámico.

Advanced® Medial-Pivot, Wright Medical, EE.UU.; 1 caso del grupo A: Tc3-PFC®, Sigma®, Depuy, EE.UU.; 1 caso del grupo B: Vanguard®, Biomet, EE.UU.; 1 caso del grupo A: Raven®-Implantes Fico, Argentina; 1 caso del grupo A: Kinetron III®, Ortosintese, Brasil). En ningún paciente, se reemplazó la rótula. Siempre se utilizó cemento con antibiótico. Se colocó un drenaje intraarticular, que se retiró a las 24 horas, y se cuantificó la pérdida sanguínea en brocal. Los criterios de transfusión fueron: hemoglobina <8 g/dl y 9 g/dl en pacientes con antecedentes cardíacos, pacientes sintomáticos o según criterio clínico. Todos recibieron enoxaparina 40 mg/día, durante 30 días, a partir de las 12 horas de concluir la cirugía. Se les indicó comenzar ejercicios isométricos lo antes posible, y deambulación con andador a las 48 horas.

Análisis estadístico

Para describir las variables cualitativas se calcularon las frecuencias y los porcentajes. En el caso de variables cuantitativas, se calculó el promedio, la desviación estándar, el mínimo y el máximo.

Para comparar relación entre variables cualitativas, se utilizó la prueba de independencia (χ^2 cuadrado) y, para estudiar el grado de asociación, el coeficiente V de Cramer o el coeficiente Phi. Para las comparaciones de variables dicotómicas y, en caso de encontrar frecuencias esperadas <5, se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se calcularon las razones de posibilidades (*odds ratios*) y su intervalo de confianza del 95%.

Cuando se compararon variables cuantitativas con factores o grupos, se utilizó la prueba de Student para muestras independientes. Para contrastar la evolución de la hemoglobina y del hematocrito a las 24, 48 y 72 horas de la cirugía y su diferencia entre los grupos se usó el análisis de la varianza de medidas repetidas.

En todos los casos, las pruebas estadísticas aplicadas fueron para muestras independientes y se utilizó un nivel de significación <5% para rechazar la hipótesis nula.

Resultados

El tiempo de cirugía fue de 91,8 minutos en el grupo A y de 93,2 minutos en el grupo B. No se observaron diferencias estadísticas entre ambos grupos (prueba de Student: $p = 0,629$) (Tabla 6). La estadía hospitalaria posoperatoria fue de 4,12 días (de 3 a 7 días) para el grupo A, mientras que, para el grupo B, fue de 3,84 días (de 3 a 7 días). No se observaron diferencias estadísticas entre los grupos (prueba de Student: $p = 0,271$) (Tabla 7).

El valor del hematocrito posoperatorio a las 24, 48 y 72 horas fue del 33,4%; 31,5% y 30,8%, respectivamente, en el grupo A, y del 28,5%; 27,9% y 27%, respectivamente, en el grupo B. Se observaron diferencias estadísticas entre los grupos estudiados a las 24, 48 y 72 horas (prueba de Student: $p < 0,001$ en los 3 registros) (Fig. 1, Tabla 8).

En cuanto a los valores de hemoglobina, los resultados fueron 11; 10,3 y 10 g/dl, a las 24, 48 y 72 horas, respectivamente, para el grupo A y, en el grupo B, 9,4; 9,3 y 9 g/dl para cada control. Se observaron diferencias estadísticas entre los grupos estudiados a las 24 horas (prueba de Student: $p < 0,001$), a las 48 horas (prueba de Student: $p = 0,004$) y a las 72 horas (prueba de Student: $p = 0,002$) (Fig. 2, Tabla 8).

La pérdida sanguínea posoperatoria recolectada y medida en el brocal del drenaje a las 24 horas fue menor en el grupo A (363 ml \pm 141 ml) que en el grupo B (626 ml \pm 260 ml). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (prueba de Student: $p < 0,001$) (Fig. 3).

Tabla 6. Tiempo de cirugía

Grupo	Media	n	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Con ATX	91,80	25	10,886	80	120
Sin ATX	93,20	25	9,452	80	120
Total	92,50	50	10,114	80	120

ATX = ácido tranexámico.

Tabla 7. Días de internación

Grupo	Media	n	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Con ATX	4,12	25	0,833	3	7
Sin ATX	3,84	25	0,943	3	7
Total	3,98	50	0,892	3	7

ATX = ácido tranexámico.

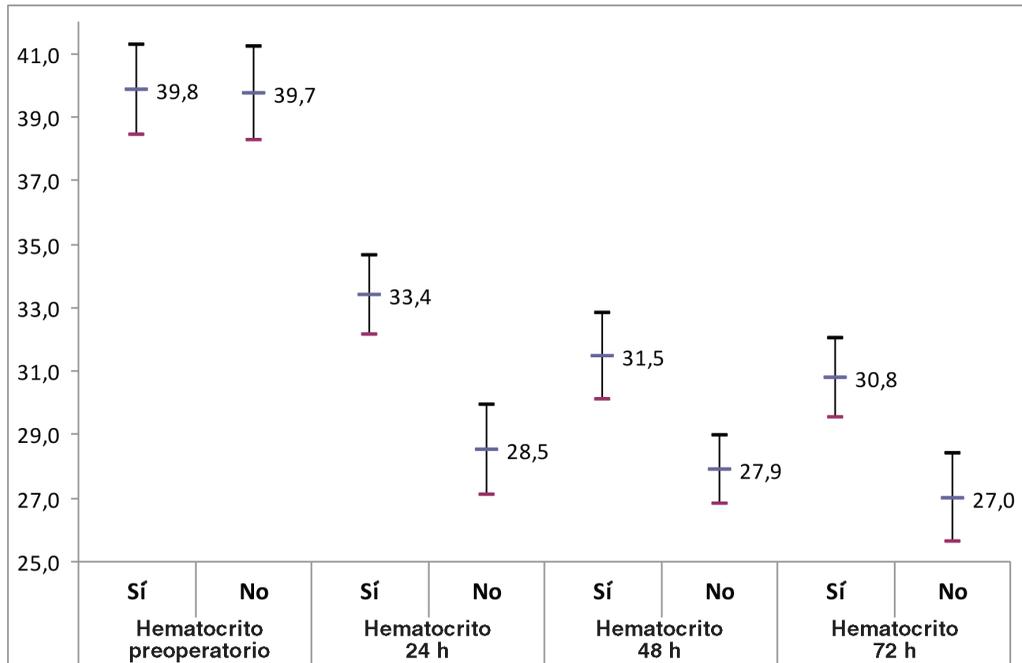


Figura 1. Hematocrito preoperatorio y posoperatorio (24, 48 y 72 horas).

Tabla 8. Hemoglobina y hematocrito a las 24, 48 y 72 horas

		n	Media	Desviación estándar	Intervalo de confianza para la media al 95%		p
					Límite inferior	Límite superior	
Hemoglobina preoperatoria	Con ATX	25	13,0	1,1	12,6	13,5	0,791
	Sin ATX	25	13,1	1,3	12,6	13,7	
24 horas	Con ATX	25	11,0	1,0	10,5	11,4	<0,001
	Sin ATX	25	9,4	1,3	8,8	9,9	
48 horas	Con ATX	25	10,3	1,2	9,8	10,8	0,004
	Sin ATX	21	9,3	0,9	8,9	9,7	
72 horas	Con ATX	25	10,0	1,1	9,6	10,5	0,002
	Sin ATX	20	8,9	1,1	8,4	9,4	
Hematocrito preoperatorio	Con ATX	25	39,8	3,4	38,4	41,3	0,913
	Sin ATX	25	39,7	3,5	38,3	41,2	
24 horas	Con ATX	25	33,4	3,0	32,2	34,6	<0,001
	Sin ATX	25	28,5	3,4	27,1	29,9	
48 horas	Con ATX	25	31,5	3,3	30,1	32,8	<0,001
	Sin ATX	21	27,9	2,4	26,8	28,9	
72 horas	Con ATX	25	30,8	3,0	29,5	32,0	<0,001
	Sin ATX	20	27,0	2,9	25,6	28,4	

ATX = ácido tranexámico.

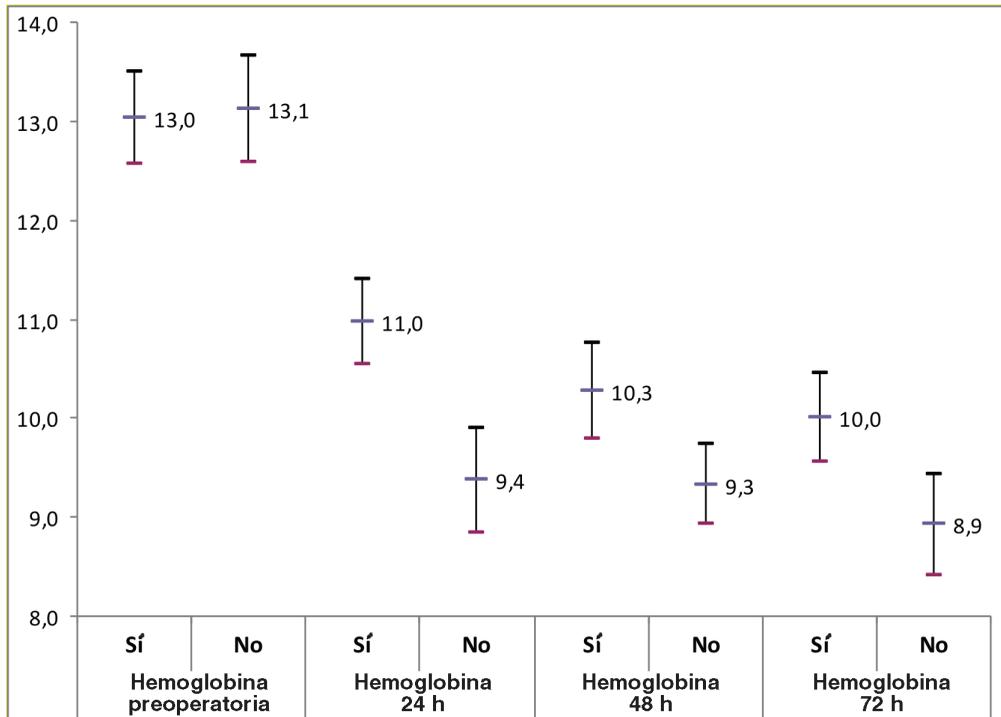


Figura 2. Hemoglobina preoperatoria y posoperatoria (24, 48 y 72 horas).

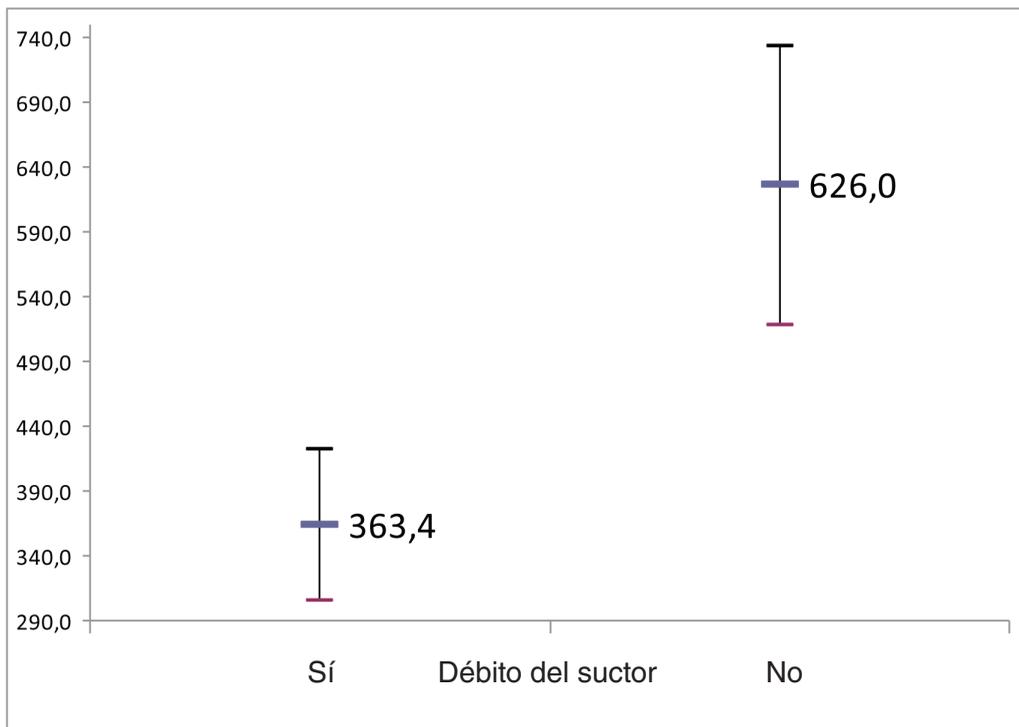


Figura 3. Débito del hemocultivo de 24 horas, por grupo.

Ningún paciente del grupo A requirió transfusión de unidades de glóbulos rojos desplasmatisados. En el grupo B, 8 pacientes (32%) recibieron transfusiones. Se ob-

servaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (prueba exacta de Fisher: $p = 0,002$) (Tabla 9). El promedio de transfusión por paciente fue de 2,12

Tabla 9. Transfusiones por grupos

			Transfusión		Total
			Sí	No	
Grupo	Con ATX	Frecuencia	0	25	25
		%	0%	100%	100%
	Sin ATX	Frecuencia	8	17	25
		%	32%	68%	100%
Total	Frecuencia	8	42	50	
	%	16%	84%	100%	

ATX = ácido tranexámico.

unidades de glóbulos rojos desplasmatisados (rango: 1-4). De los 8 pacientes transfundidos, 5 recibieron la transfusión a las 24 horas; uno, a las 48 horas y los 2 restantes, a las 72 horas. El análisis estadístico arroja que el riesgo de transfusión de un paciente sin ácido tranexámico es de 2,32 (*odds ratio*) mayor que el del paciente que recibió ácido tranexámico (Tabla 10).

Ningún paciente de ambos grupos tuvo signos de trombosis venosa profunda ni de tromboembolismo pulmonar. Tampoco, hubo infecciones. El seguimiento mínimo fue de 6 meses y el máximo, de 12 meses.

Discusión

El reemplazo total de rodilla está asociado a grandes pérdidas de volumen sanguíneo (de 600 a 1200 ml).¹⁻³ Asumiendo los riesgos asociados (reacciones inmunológicas, transmisión de enfermedades, infección posoperatoria) y el aumento de costos económicos, muchos pacientes requieren transfusiones.^{6,15,17} Se han comunicado porcentajes de transfusión hasta del 46%.^{1-3,18,19} Se han diseñado diferentes estrategias para disminuir estos índices.^{4,5} El uso del manguito hemostático, la transfusión de sangre autóloga, la recuperación de sangre posoperatoria, elevar los valores de hematocrito preoperatorio con tratamiento con hierro y eritropoyetina, la administración de ácido aminocaproico y ácido tranexámico.

El ácido tranexámico es un sintético que pertenece al grupo de los análogos de lisina, al igual que el ácido ami-

nocaproico. Inhibe la fibrinólisis al establecer un bloqueo competitivo con el ligando de lisina del plasminógeno retardando la conversión de plasmina. De esta manera, evita la acción proteolítica de la plasmina sobre los monómeros de fibrina, estabilizando la formación del coágulo sanguíneo y disminuyendo la pérdida de sangre.^{2,7,11,12,20}

Mucho se ha discutido acerca de la dosis y del momento de administración del ácido tranexámico. Se puede administrar por vía endovenosa, intramuscular, oral y tópica.^{7,11,12,16,20-22} La vía endovenosa alcanza los máximos valores en sangre entre los 5 y 15 minutos.^{9,22} Ahlberg reportó que la difusión a la membrana sinovial del ácido tranexámico administrado por vía endovenosa ocurre rápidamente, por lo que no hay razón para su aplicación tópica.²³ Algunos autores han informado que el ácido tranexámico disminuye la pérdida de sangre y los requerimientos transfusionales con una dosis al momento de liberar el manguito y otra durante el posoperatorio.²⁴ Otros proponen una dosis en la inducción anestésica y otra dosis minutos después de liberar el manguito,²¹ y otros, una única dosis de 15 mg/kg en el momento del cementado.¹⁹ También se han reportado esquemas de una dosis de 15 mg/kg en la inducción y dosis consecutivas cada 8 horas, hasta 3 días después de la cirugía.¹⁰ Los que utilizan una dosis antes de liberar el manguito fundamentan que el ácido tranexámico atenúa el pico de fibrinólisis que se produce en ese momento.¹⁵ Tanaka sugiere que una supresión de la fibrinólisis desde el comienzo es más eficaz que solo en el momento del pico de fibrinólisis.¹⁰ Nosotros no utilizamos manguito hemostático y, siguiendo a Camarasa,⁸ decidimos administrar una dosis en la inducción anestésica y una segunda a las 3 horas para asegurarnos una disminución de la fibrinólisis durante todo el procedimiento y en el posoperatorio inmediato.

En numerosos artículos, se ha publicado una disminución en el volumen de pérdida sanguínea asociada al reemplazo total de rodilla, menores descensos de los valores de hemoglobina posoperatorios y, en consecuencia, disminución de los requerimientos transfusionales con el

Tabla 10. Razón de posibilidades (*odds ratio*) entre grupos

Razón de posibilidades (<i>odds ratio</i>)	Valor	IC95%	
Ácido tranexámico No/Sí	2,32	1,56	3,44

uso del ácido tranexámico.^{1,6,8,11,13,14,17-20,24,25} Coincidiendo con la literatura, nuestra serie muestra un requerimiento transfusional significativamente menor en los pacientes que recibieron ácido tranexámico. Si bien todas eficaces, estas series difieren en la dosis, la forma y el tiempo de administración del ácido tranexámico, pero coinciden en el uso de manguito hemostático. Nuestro protocolo de administración de 15 mg/kg durante la inducción anestésica y 3 horas después en una artroplastia de rodilla realizada sin manguito hemostático es un aporte original a este grupo de posibilidades eficaces en el uso de ácido tranexámico.

La posibilidad de un aumento en los índices de trombosis venosa profunda ha sido cuestionada. Sin embargo, en numerosos trabajos, no se ha comunicado un aumento en el riesgo.^{11,13,14,16,17,19} Es más, al descender los porcentajes de transfusión de sangre, algunos autores sugieren un efecto protector contra la trombosis venosa profunda.⁶

Zhi-Gao y cols,¹⁷ en un metanálisis que incluyó a 722 pacientes, no encontraron diferencias entre el grupo que recibió ácido tranexámico y el que no. En nuestra serie, ningún paciente de ambos grupos sufrió trombosis venosa profunda, aunque reconocemos que solo el seguimiento clínico y por 6 meses puede ser insuficiente para diagnosticar esta complicación.

Conclusión

Sobre la base de los resultados del estudio, concluimos que el uso de ácido tranexámico por vía endovenosa en el reemplazo total de rodilla efectuado sin manguito hemostático disminuye la pérdida de sangre posoperatoria, lo que se refleja en menores porcentajes de transfusión de sangre sin un aumento de las complicaciones.

Bibliografía

1. **Cushner FD, Friedman RJ.** Blood loss in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1991;269:98-101.
2. **Goodnough LT, Verbrugge D, Marcus RE.** The relationship between hematocrit, blood lost and blood transfused in total knee replacement. *Am J Knee Surg* 1995;8:83-7.
3. **Mylod AG Jr, France MP, Muser DE, Parsons JR.** Perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. A comparison of procedures performed with and without cementing. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72:1010-2.
4. **Burkart BC, Bourne RB, Rorabeck CH, Kirk PG, Nott L.** The efficacy of tourniquet release in blood conservation after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1994;(299):147-52.
5. **Lemaire R.** Strategy for blood management in orthopedics and trauma surgery. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(9):1128-36.
6. **Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason JM.** Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:1577-85.
7. **Benoni G, Bjorkman S, Fredin H.** Application of pharmacokinetic data from healthy volunteers for the prediction of plasma concentrations of tranexamic acid in surgical patients. *Clin Drug Invest* 1995;10(5):280-7.
8. **Camarasa MA, Olle G, Serra-Prat M, Martín A, Sánchez M, Ricós P, et al.** Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth* 2006;96:576-82.
9. **Longstaff C.** Studies on the mechanisms of action of aprotinin and tranexamic acid as plasmin inhibitors and antifibrinolytic agents. *Blood Coag Fibrinol* 1994;5:537-42.
10. **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;83:702-5.
11. **Benoni G, Fredin H.** Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:434-40.
12. **Dunn CJ, Goa KL.** Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57(6):1005-32.
13. **Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, Arvela JV, Niemelä HM, Mäntylä SK, et al.** Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997;84:839-44.
14. **Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M, Arvela V, Mäntylä S, Ylinen J, et al.** Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1995;74(5):534-7.
15. **Ralley FE, Berta D, Binns V, Howard J, Naudie DD.** One intraoperative dose of tranexamic acid for patients having primary hip or knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(7):1905-11. Epub 2010 Jan 9. Erratum in: *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(5):1447.
16. **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(15):2503-13.

17. **Zhi-Gao Y, Wei-Ping C, Li-Dong W.** 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.
18. **Good L, Peterson E, Lisander B.** Tranexamic acid decrease external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth* 2003;90:596-9.
19. **Orpen NM, Little C, Walker G, Crawford EJ.** Tranexamic acid reduces early post-operative blood loss after total knee arthroplasty: a prospective randomised controlled trial of 29 patients. *Knee* 2006;13:106-10.
20. **Benoni G, Lethagen S, Fredin H.** The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty. *Thromb Res* 1997;85(3):195-206.
21. **Molloy DO, Archbold HA, Ogonda L, McConway J, Wilson RK, Beverland DE.** Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: a prospective, randomised controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:306-9.
22. **Sano M, Hakusi H, Kojima C, Akimoto T.** Absorption and excretion of tranexamic acid following intravenous, intramuscular, and oral administrations in healthy volunteers. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 1976;7:375 -82.
23. **Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H.** Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand* 1976;47:486-8.
24. **Cid J, Lozano M.** Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2005; 45(8):1302-7.
25. **Hynes M, Calder P, Scott G.** The use of tranexamic acid to reduce blood loss during total knee arthroplasty. *Knee* 2003;10:375-7.