



Revista de la Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología

ISSN: 1852-7434

publicaciones@aaot.org.ar

Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología
Argentina

Costantini, Julián; Esteves, Tomás A.; Nicolino, Tomás I.; Carbó, Lisando; Costa Paz, Matías

¿Es seguro el ácido tranexámico en la cirugía de reemplazo total de rodilla de pacientes con enfermedad coronaria?

Revista de la Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología,
vol. 87, núm. 5, 2022, Septiembre-Octubre, pp. 660-666

Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología
Argentina

DOI: <https://doi.org/10.15417/issn.1852-7434.2022.87.5.1602>

- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org



¿Es seguro el ácido tranexámico en la cirugía de reemplazo total de rodilla de pacientes con enfermedad coronaria?

Julián Costantini, Tomás A. Esteves, Tomás I. Nicolino, Lisando Carbó, Matías Costa Paz

Sector de Rodilla, Instituto de Ortopedia y Traumatología "Prof. Dr. Carlos E. Ottolenghi", Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Introducción: El ácido tranexámico reduce la pérdida sanguínea y los requerimientos de transfusiones luego de un reemplazo total de rodilla. Una de sus contraindicaciones relativas son los antecedentes de colocación de prótesis intravasculares coronarias, por un supuesto aumento de eventos tromboembólicos. **Materiales y Métodos:** Análisis retrospectivo de pacientes sometidos a un reemplazo total de rodilla primario y de revisión que recibieron ácido tranexámico y tenían antecedente de colocación de prótesis intravascular coronaria. Se los comparó con un grupo sin estas prótesis. Se analizó la presencia de cualquier cambio clínico o electrocardiográfico de oclusión coronaria aguda, eventos tromboembólicos, el requerimiento de transfusión sanguínea y el nivel de hemoglobina pre y posoperatorio. **Resultados:** 57 pacientes (59 cirugías, 56 reemplazos primarios y 3 revisiones) con colocación de prótesis intravascular coronaria, al menos, un año antes de la artroplastia. Un paciente tuvo síntomas de síndrome coronario agudo y cambios en el electrocardiograma. No hubo diferencias en la cantidad de eventos tromboembólicos. Solo un paciente del grupo de control recibió una transfusión de glóbulos rojos. El sangrado relativo fue menor en el grupo coronario independientemente del uso crónico de aspirina y clopidogrel antes de la cirugía (2,09 vs. 3,06 grupo de control; $p = 0,01$). En pacientes del alto riesgo, el ácido tranexámico no se asoció con más eventos tromboembólicos. **Conclusiones:** El ácido tranexámico impresionó ser seguro y efectivo en nuestro grupo de pacientes con prótesis intravasculares coronarias; sin embargo, se necesita un estudio prospectivo con más casos para confirmar estos resultados.

Palabras clave: Ácido tranexámico; reemplazo total de rodilla; coronariopatía.

Nivel de Evidencia: IV

Is Tranexamic Acid Safe in Total Knee Replacement Surgery in Patients with Coronary Artery Disease?

ABSTRACT

Introduction: Tranexamic acid (TXA) reduces blood loss and need for a transfusion after total knee arthroplasty (TKA). However, patients with a history of coronary artery (CA) stent placement might be at increased risk for thromboembolic complications. **Materials and Methods:** We performed a retrospective analysis of patients with a history of coronary stenting who had undergone primary and revision TKA and received preoperative TXA. A comparison was made with a group of patients without coronary stenting. The presence of any clinical or electrocardiographic changes of acute coronary occlusion, thromboembolic events (TEE), blood transfusion, and pre- and postoperative hemoglobin levels were analyzed. **Results:** 57 patients underwent 59 TKA surgeries (56 primary and 3 revisions) with a history of coronary stenting at least 1 year before arthroplasty. One patient presented symptoms of acute coronary syndrome and electrocardiogram (ECG) changes. There were no differences in the number of thromboembolic events. Only 1 patient received red blood cell transfusion in the control group. Relative bleeding was lower in the coronary group regardless of chronic use of aspirin and clopidogrel before surgery (2.09 vs 3.06 in the control group; $p=0.01$). In high-risk patients, TXA was not associated with higher TEEs. **Conclusions:** Although TXA seemed safe and effective in this database review of patients with previous placement of CAS; a larger prospective trial is warranted to confirm these results.

Key words: Tranexamic acid; total knee arthroplasty; coronary disease.

Level of Evidence: IV

Recibido el 12-6-2022. Aceptado luego de la evaluación el 5-8-2022 • Dr. JULIÁN COSTANTINI • julian.costantini@hospitalitaliano.org.ar  <https://orcid.org/0000-0001-8900-6254>

Cómo citar este artículo: Costantini J, Esteves TA, Nicolino TI, Carbó L, Costa Paz M. ¿Es seguro el ácido tranexámico en la cirugía de reemplazo total de rodilla de pacientes con enfermedad coronaria? *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2022;87(5):660-666. <https://doi.org/10.15417/issn.1852-7434.2022.87.5.1602>

INTRODUCCIÓN

El sangrado posoperatorio es una complicación común luego de un reemplazo total de rodilla (RTR) que, a menudo, requiere de transfusión de glóbulos rojos concentrados. Históricamente, el sangrado estimado luego de un RTR era de 2 litros, lo que obligaba, en muchas ocasiones, a realizar transfusiones en un porcentaje muy alto de pacientes.^{1,2} En la actualidad, se han desarrollado múltiples protocolos para el manejo de la pérdida sanguínea en la cirugía de reemplazos articulares. Muchos de estos protocolos incluyen la administración de fármacos que disminuyen el sangrado actuando a nivel de la cascada de coagulación.³⁻⁵

El ácido tranexámico (ATX) empezó a utilizarse en la cirugía cardíaca, durante la década de 1980, junto con otros agentes antifibrinolíticos, y su uso ha ganado popularidad en las cirugías ortopédicas, durante los últimos años, con buenos resultados. Se trata de un derivado sintético de la lisina con actividad antifibrinolítica pura que frena el sistema de la fibrinólisis, evitando la degradación de la fibrina (Figura 1).⁵⁻⁷

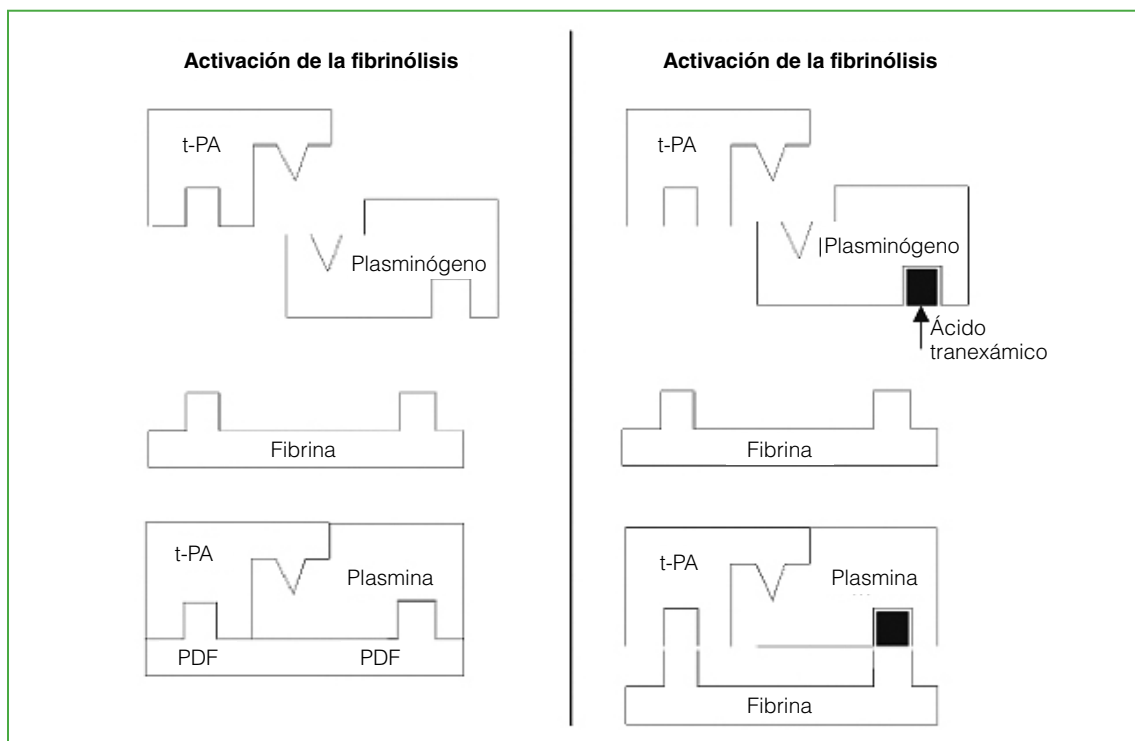


Figura 1. Esquema que muestra el mecanismo de acción del ácido tranexámico en la cascada de la coagulación. t-PA = activador del plasminógeno tisular, PDF = productos de degradación de la fibrina.

La semivida del ATX por vía intravenosa es de 2 horas. 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 horas. Por otro lado, el ATX penetra fácilmente en las grandes articulaciones; en el líquido articular, alcanza una concentración comparable con la plasmática a los 15 min de su administración intravenosa. Se metaboliza por vía renal. La única contraindicación absoluta a la administración del ATX es la alergia.⁷

Múltiples estudios prospectivos con pacientes sometidos a un RTR han demostrado una reducción en la pérdida sanguínea y las tasas de transfusión de glóbulos rojos concentrados con el ATX y esto ha sido corroborado posteriormente por varios metanálisis, como un estudio reciente que analiza la eficacia y la seguridad del ATX en el RTR.^{5,8} No se ha logrado demostrar un aumento de las complicaciones tromboembólicas o cardiovasculares en ensayos sobre ATX, pero esos estudios suelen excluir pacientes con múltiples comorbilidades o factores de riesgo conocidos que podrían incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos.⁸⁻¹⁰

Como resultado de esas limitaciones, todavía no está claro si el ATX aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos posoperatorios en pacientes con enfermedad coronaria conocida y con antecedente de colocación de prótesis intravasculares de arteria coronaria.

Este estudio tuvo como objetivo principal determinar si el uso de ATX en pacientes sometidos a un RTR primario o de revisión con antecedentes de enfermedad coronaria aumenta la incidencia de eventos cardíacos isquémicos agudos dentro de los 30 días de la cirugía. Como objetivo secundario, se evaluó el riesgo de sangrado en pacientes con antecedentes de prótesis intravasculares de arteria coronaria comparados con un grupo de control.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión retrospectiva en nuestra base de datos institucional de la historia clínica de pacientes sometidos a un RTR primario o de revisión entre marzo de 2012 y abril de 2015, a quienes se les administró ATX. Se registraron, de manera electrónica, cuestionarios, como el *Knee Society Score* (KSS) funcional y objetivo, el *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS), además de la escala analógica visual de dolor para evaluar los resultados quirúrgicos, así como la satisfacción de los pacientes. Además, se consignaron los datos demográficos (edad, sexo, talla, peso e índice de masa corporal), la fecha de operación, el cirujano, el lado de la cirugía (derecha, izquierda o bilateral), el tipo de cirugía (primaria o de revisión) y los factores de riesgo, como diabetes, tabaquismo y antecedentes patológicos de relevancia (enfermedad cardiovascular, renal u oncológica).

Para evaluar el objetivo principal se registró la incidencia de eventos coronarios agudos dentro de los 30 días de la operación de rodilla en aquellos pacientes con antecedentes de colocación de prótesis intravascular coronaria con más de un año de evolución. Se definió como evento coronario cualquier presentación con cuadro clínico, internación o intervención por evento de oclusión coronaria aguda.

Se registró la pérdida estimada de sangre durante la operación, se comparó el nivel de hemoglobina preoperatorio con el de los controles a las 24 y 48 h de la intervención en pacientes sometidos a un reemplazo primario. Estos resultados fueron comparados con los de un grupo de control pareado de pacientes sin antecedentes de prótesis intravascular coronaria. Se indicó una transfusión de glóbulos rojos concentrados a los pacientes con niveles de hemoglobina <8 g/dl o <10 g/dl y síntomas clínicos de anemia.

Antes de la operación, todos los pacientes tomaban, de forma reglada, ácido acetilsalicílico y no lo suspendieron para la cirugía. Se suspendió cualquier otro agente anticoagulante por vía oral 10 días antes de la intervención. Las cirugías se realizaron por un abordaje pararrotoaliano medial sin manguito hemostático. El protocolo estándar de administración del ATX es la infusión de 1000 mg en 50 cc de solución fisiológica, 30 min antes de la incisión. Todos los pacientes fueron monitorizados clínicamente durante 48 h para detectar cualquier evidencia clínica relacionada con una oclusión arterial aguda.

Como todos estaban tomando ácido acetilsalicílico y clopidogrel, y ninguno tenía antecedentes tromboembólicos, se les administró, como trombopprofilaxis, 100 mg de ácido acetilsalicílico, cada 12 h, durante 4 semanas y luego retomaron su dosis habitual de ambos agentes.

El análisis estadístico incluyó una prueba T estándar para comparar ambos grupos. El cálculo del sangrado relativo se realizó sobre la base de la caída de los valores de hemoglobina y hematocrito pre y posoperatorios a las 48 h de cada grupo por separado y se los comparó entre sí.

RESULTADOS

Durante el período del estudio, se realizaron 56 RTR primarios en 54 pacientes y tres revisiones en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria y colocación de prótesis intravascular coronaria. El grupo de control incluyó 51 pacientes con 51 RTR primarios. En la [Tabla 1](#), se detallan las características de los grupos.

Un paciente había acudido con síntomas coronarios agudos al Servicio de Urgencia del hospital antes de los 30 días de la operación. Se trató de un hombre con una prótesis intravascular en la coronaria circunfleja colocada dos años antes del RTR, con controles periódicos y sin otros antecedentes de importancia. Antes del procedimiento, el nivel de hemoglobina era de 12,7 mg/dl, con un control posoperatorio de 10,7 mg/dl a las 24 horas. Consultó con dolor anginoso a los siete días de la operación, se realizaron estudios que revelaron cambios electrocardiográficos compatibles con isquemia. Durante la angiografía, se constató la permeabilidad de la prótesis intravascular previa y la oclusión aguda de otro vaso (arteria coronaria derecha), en la que se efectuó la recanalización con una nueva prótesis intravascular ([Figura 2](#)). Evolucionó favorablemente y fue dado de alta a las 48 h, sin intercurencias con la recuperación de su rodilla.

Tabla 1. Datos demográficos

	Grupo Coronario	Grupo de Control	p
Sexo femenino	17	20	0,625
Sexo masculino	37	31	0,225
Edad (promedio), años	71.8	70.9	0,874
IMC	30,12	29,7	0,945

IMC = índice de masa corporal. No se evidencia diferencia entre ambos grupos.

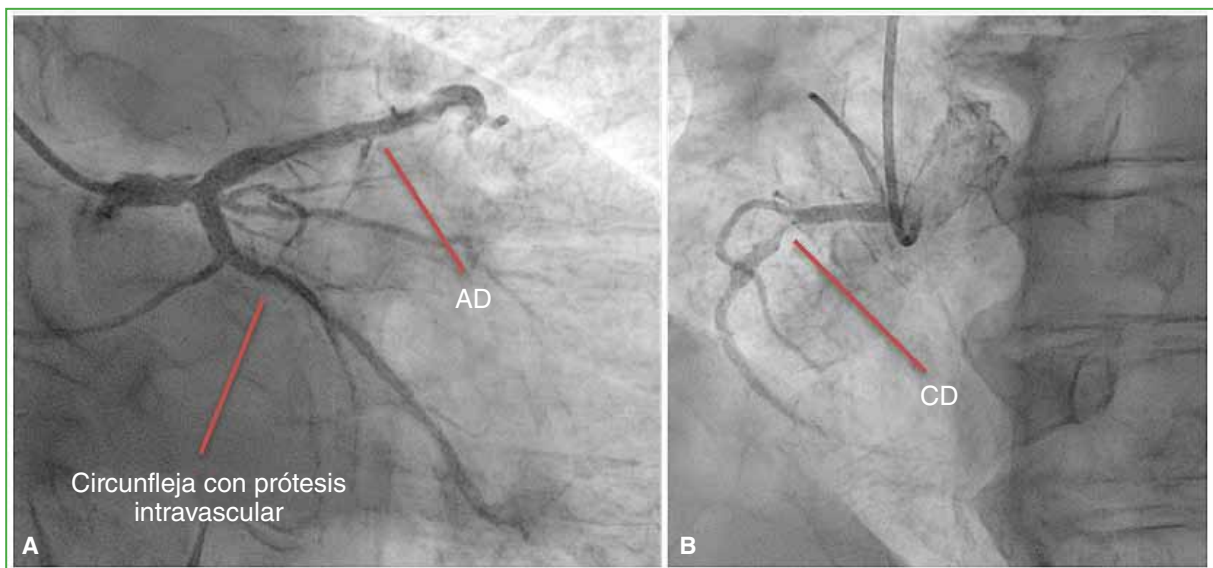


Figura 2. Imágenes de la coronariografía con prótesis intravasculares coronarias en la arteria circunfleja (A) y la obstrucción de la arteria coronaria derecha (B).

En cuanto a la evaluación del objetivo secundario del estudio, el sangrado relativo se midió con los niveles de hemoglobina y hematocrito, y su caída a las 48 h de la cirugía (Tabla 2).

Tabla 2. Niveles de hemoglobina y hematocrito antes de la cirugía y a las 48 h

	Grupo Coronario	Grupo de Control	p
Hemoglobina prequirúrgica, mg/dl	13,19	13,25	0,96
Hematocrito prequirúrgico, %	40	39,9	0,89
Hemoglobina día 2, mg/dl	11,1	10,19	0,01
Hematocrito día 2, %	32,8	30,53	0,03

El sangrado relativo fue significativamente menor en el grupo coronario.

DISCUSIÓN

El ATX ha sido un gran aporte, porque disminuye la necesidad de transfusiones de sangre en pacientes sometidos a un reemplazo articular. Su uso se popularizó a partir de 2010 con múltiples estudios en el campo de la ortopedia tanto en cirugía de reemplazos articulares, como en el trauma agudo.^{10,11} Su administración rutinaria está avalada por varias sociedades, como la *American Association of Hip and Knee Surgeons* (AAHKS) y la *American Academy of Orthopedics Surgeons* (AAOS), así como *The Hip Society* y *The Knee Society*.^{8,11,12} En el ámbito nacional, algunos estudios, como el de Bidolegui y cols., también han proporcionado datos sobre la seguridad del ATX en el RTR sin manguito hemostático.⁹

En ensayos, como el CRASH-2 (*Clinical Randomisation of Antifibrinolytic in Significant Head Injury*), se halló una diferencia significativa en la tasa de mortalidad por eventos hemorrágicos en los pacientes que habían recibido ATX comparado con un placebo en el contexto de politraumas.¹³ En el campo de los reemplazos articulares, estudios de la Clínica Mayo demostraron la seguridad y los beneficios del ATX en pacientes con antecedentes de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, así como en pacientes ASA III y IV.^{10,12,14,15} Sin embargo, sigue siendo una contraindicación relativa la administración de agentes antifibrinolíticos a pacientes con coronariopatía.

No se observaron eventos isquémicos sobre prótesis intravasculares previas en nuestro grupo de estudio. El ATX fue eficaz para prevenir el sangrado relativo reduciendo, al mínimo, el riesgo de eventos coronarios por anemia.

Ciertos factores de estrés hemodinámico (efecto de la anestesia en el sistema cardiovascular, sangrado, arritmias e hipoxia) pueden aumentar el riesgo de eventos coronarios agudos en este tipo de cirugías. El riesgo de sufrir un evento coronario agudo en el contexto de un reemplazo articular de rodilla es bajo (entre el 0,25% y el 0,18%).¹⁶⁻²⁰ Este riesgo es más alto en las primeras dos semanas luego de la operación.

Es importante destacar que este grupo de pacientes de mayor riesgo recibe una profilaxis más agresiva para eventos tromboembólicos que la población general, debido a sus terapias antiagregantes habituales y es fundamental que restablezcan su antiagregación completa lo antes posible tras la operación.¹⁷

Otro factor importante es conocer la dosificación y las distintas vías de administración del ATX. Se puede administrar no solo por vía intravenosa, sino también por las vías oral y tópica. La dosis por vía intravenosa es de 15 mg/kg de peso o directamente 1 g, 30 min antes del abordaje. Cuando se lo utiliza por vía oral, se administran 2 g, 2 h antes de la operación y 1 g, a las 3 y 9 h poscirugía. En cuanto a su uso como tópico, se lo aplica a una concentración de 3 g diluidos en 50 cc de solución fisiológica, se lo deja actuar durante 5 min y luego se lava con solución fisiológica.^{4,21-26} Según la evidencia científica publicada, no existen diferencias en cuanto a los niveles terapéuticos alcanzados en sangre, al margen de la vía de administración. Estos resultados sugieren que los efectos sistémicos del ATX no parecieran ser peligrosos, como se pensaba, en este grupo de pacientes y que es potencialmente seguro en pacientes con prótesis intravascular coronaria.

Este estudio tiene varias limitaciones, como su diseño retrospectivo y su limitado número de pacientes.

CONCLUSIONES

Muchos cirujanos y anestesiistas se muestran cautos ante el uso del ATX en pacientes considerados de alto riesgo, debido a sus propiedades farmacológicas. Sin embargo, nuestros resultados muestran que su administración es segura y no genera mayor riesgo de oclusión de las prótesis intravasculares coronarias. Consideramos que los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria deben ser sometidos a una evaluación preoperatoria extensa y minuciosa, ya que su riesgo de sufrir lesiones ateroscleróticas en otros vasos es alto. En el futuro, estudios prospectivos aleatorizados podrán aportar datos sobre los beneficios de su uso y garantizar la seguridad del ATX en estos pacientes.

Conflicto de intereses: Los autores no declaran conflictos de intereses.

ORCID de T. A. Esteves: <https://orcid.org/0000-0002-4092-8562>
ORCID de T. I. Nicolino: <https://orcid.org/0000-0002-9550-3713>

ORCID de L. Carbó: <https://orcid.org/0000-0002-8053-0890>
ORCID de M. Costa Paz: <https://orcid.org/0000-0002-8217-1086>

BIBLIOGRAFÍA

1. Mandl LA. Determining who should be referred for total hip and knee replacements. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(6):351-7. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.27>
2. Park JH, Rasouli MR, Mortazavi SMJ, Tokarski AT, Maltenfort MG, Parvizi J. Predictors of perioperative blood loss in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(19):1777-83. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01335>
3. 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(11):1480-2. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.87B11.16474>
4. Themistoklis T, Theodosia V, Konstantinos K, Georgios DI. Perioperative blood management strategies for patients undergoing total knee replacement: where do we stand now? *World J Orthop* 2017;8(6):441-54. <https://doi.org/10.5312/wjo.v8.i6.441>
5. 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. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01518>
6. Stansfield R, Morris D, Jesulola E. The use of tranexamic acid (TXA) for the management of hemorrhage in trauma patients in the prehospital environment: literature review and descriptive analysis of principal themes. *Shock* 2020;53(3):277-83. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001389>
7. Dai L, Bevan D, Rangarajan S, Sørensen B, Mitchell M. Stabilization of fibrin clots by activated prothrombin complex concentrate and tranexamic acid in FVIII inhibitor plasma. *Haemophilia* 2011;17(5):e944-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02491.x>
8. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Bini SA, Clarke HD, et al. Tranexamic acid in total joint arthroplasty: the endorsed clinical practice guides of the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society. *Reg Anesth Pain Med* 2019;44(1):7-11. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-000024>
9. Bidolegui FM, Pereira SP, Lugones A, Vindver GI. Ácido tranexámico endovenoso en el reemplazo total de rodilla sin manguito hemostático. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2014;79(3):154-62. <https://doi.org/10.15417/242>
10. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The safety of tranexamic acid in total joint arthroplasty: a direct meta-analysis. *J Arthroplasty* 2018;33(10):3070-82. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.03.031>
11. Sabbag OD, Abdel MP, Amundson AW, Larson DR, Pagnano MW. Tranexamic acid was safe in arthroplasty patients with a history of venous thromboembolism: A matched outcome study. *J Arthroplasty* 2017;32(9S):S246-50. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.02.008>
12. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Oppere M, et al. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4829>
13. CRASH-2 trial collaborators; Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo controlled trial. *Lancet* 2010;376(9734):23-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60835-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60835-5)
14. Duncan CM, Gillette BP, Jacob AK, Sierra RJ, Sanchez-Sotelo J, Smith HM. Venous thromboembolism and mortality associated with tranexamic acid use during total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2015;30(2):272-6. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.08.022>
15. Maniar RN, Kumar G, Singhi T, Nayak RM, Maniar PR. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(9):2605-12. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2310-y>
16. Jules-Elysee KM, Tseng A, Sculco TP, Baaklini LR, McLawhorn AS, Pickard AJ, et al. Comparison of topical and intravenous tranexamic acid for total knee replacement: a randomized double blinded controlled study of effects on tranexamic acid levels and thrombogenic and inflammatory marker levels. *J Bone Joint Surg Am* 2019;101(23):2120-8. <https://doi.org/10.2106/JBJS.19.00258>
17. Curtis GL, Newman JM, George J, Klika AK, Barsoum WK, Higuera CA. Perioperative outcomes and complications in patients with heart failure following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2018;33(1):36-40. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.07.043>

18. Menendez ME, Memtsoudis SG, Opperer M, Boettner F, Gonzalez Della Valle A. A nationwide analysis of risk factors for in-hospital myocardial infarction after total joint arthroplasty. *Int Orthop* 2015;39(4):777-86. <https://doi.org/10.1007/s00264-014-2502-z>
19. Gillette BP, DeSimone LJ, Trousdale RT, Pagnano MW, Sierra RJ. Low risk of thromboembolic complications with tranexamic acid after primary total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(1):150-4. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2488-z>
20. Smilowitz NR, Beckman J, Sherman SE, Berger JS. Hospital readmission after perioperative acute myocardial infarction associated with noncardiac surgery. *Circulation* 2018;137(22):2332-39. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032086>
21. Whiting DR, Gillette BP, Duncan C, Smith H, Pagnano MW, Sierra RJ. Preliminary results suggest tranexamic acid is safe and effective in arthroplasty patients with severe comorbidities. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(1):66-72. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3134-0>
22. Fillingham YA, Darrih B, Calkins TE, Abdel MP, Malkani AL, Schwarzkopf R, et al; Hip Society Research Group. Mark Coventry Award: a multicentre randomized clinical trial of tranexamic acid in revision total knee arthroplasty: does the dosing regimen matter? *Bone Joint J* 2019;101-B(7_Supple_C):10-6. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B7.BJJ-2018-1451.R1>
23. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The efficacy of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a network meta-analysis. *J Arthroplasty* 2018;33(10):3090-98.e1. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.04.043>
24. Hong C, Zhu F, Du D, Pilgram TK, Sicard GA, Bae KT. Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism. *Atherosclerosis* 2005;183(1):169-74. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.047>
25. Zhou KD, Wang HY, Wang Y, Liu ZH, He C, Feng JM. Is topical or intravenous tranexamic acid preferred in total hip arthroplasty? A randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *PLoS One* 2018;13(10):e0204551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204551>
26. Dauria A, Depetris H. Uso tópico de ácido tranexámico en el reemplazo total de rodilla primario. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2018;83(1):5-11. <https://doi.org/10.15417/697>