



**Universidad de
Sevilla**

EN LA LÍNEA DE BIOLOGÍA MOLECULAR, BIOMEDICINA E INVESTIGACIÓN
CLÍNICA POR LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA:
2018-2020:

**Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y
doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad del Ácido
Tranexámico tópico en ahorro de pérdidas sanguíneas en
pacientes sometidos a cirugía protésica de rodilla**

**Tesis Doctoral
Fernando Oliva Moya**

**Tutor: Dr Pablo Parra Membrives
Sevilla, Marzo de 2020**

TÍTULO:

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO Y DOBLE CIEGO
PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO TÓPICO
EN AHORRO DE PÉRDIDAS SANGUÍNEAS EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA
PROTÉSICA DE RODILLA

AUTOR:

FERNANDO OLIVA MOYA

TUTOR:

Dr PABLO PARRA MEMBRIVES

DIRECTORES:

Dra MAGDALENA MARÍA CASAS RUIZ
Dr PABLO ANDRÉS CANO

CÓDIGO DE PROTOCOLO: APS-TAT-2016
Nº EUDRACT: 2016-003290-17
CLINICALTRIALS IDENTIFIER: NCT03386656

*Este trabajo **NO** ha recibido ningún tipo de ayuda económica,
ya que es un **Ensayo Clínico Independiente**.*

*Ha sido realizado por el Servicio de Cirugía Ortopédica y
Traumatología del Hospital Universitario Puerta del Mar,
Cádiz.*

Para ello ha recibido la autorización de: (Anexos 1 y 2)

*- **Agencia Española de Medicamentos y Productos
Sanitarios***

habiéndose asignado el N^o de Eudract: 2016-003290;

*-**Comité de Ética del Hospital Universitario Puerta del Mar.***

Dr. Pablo Parra Membrives, Doctor en Medicina y Cirugía. Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla.

INFORMA:

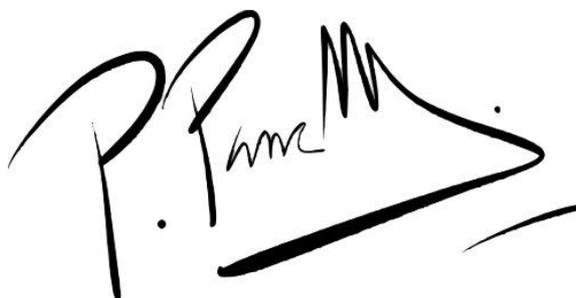
Que el estudio denominado: **“Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad del Ácido Tranexámico tópico en ahorro de pérdidas sanguíneas en pacientes sometidos a cirugía protésica de rodilla”** presentado por D. Fernando Oliva Moya, como trabajo para la obtención del grado de Doctor, ha sido realizado bajo mi tutorización desde su planteamiento inicial hasta su escritura final.

Todo el trabajo ha sido riguroso y acorde con los principios de la Metodología de la Investigación y sus resultados son originales y congruentes con la hipótesis de trabajo.

Por todo ello y a mi juicio el doctorando cumple los criterios del método científico para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente documento en Sevilla, a 30 Marzo de 2020.

Fdo.: Dr Pablo Parra Membrives

A handwritten signature in black ink, consisting of the letters 'P.P.' followed by 'Membrives' and a large, stylized flourish that extends to the right.

Magdalena María Casas Ruiz, Doctora en Medicina y Cirugía. Facultativo Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Pablo Andrés Cano, Doctor en Medicina y Cirugía. Facultativo Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología.

INFORMAN:

Que D. Fernando Oliva Moya ha realizado el trabajo de investigación que ha llevado a la redacción de la presente memoria de tesis doctoral, titulada **“Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad del Ácido Tranexámico tópico en ahorro de pérdidas sanguíneas en pacientes sometidos a cirugía protésica de rodilla”**, considerando que cumple los criterios necesarios para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente documento en Sevilla, a 30 de Marzo de 2020.

Fdo.: Dra Magdalena M Casas Ruiz

Fdo.: Dr Pablo Andrés Cano



José Antonio Andrés García, Director de la Unidad de Gestión Clínica de Cirugía Ortopédica, Traumatología y Reumatología del Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz) e Investigador Principal del Ensayo Clínico promovido por la Fundación Progreso y Salud de Sevilla

INFORMA:

Que D. Fernando Oliva Moya ha desarrollado el Protocolo del **“Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad del ácido tranexámico tópico en ahorro de pérdidas sanguíneas en pacientes sometidos a cirugía protésica de rodilla”** con Código: APS-TAT-2016 y con N^o EudraCT: 2016-003290-17.

Que ha participado de forma activa en el desarrollo clínico del mismo en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz.

Por tanto, creo legítima la utilización de los resultados finales para la redacción de la presente memoria de tesis doctoral, titulada **“Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad del Ácido Tranexámico tópico en ahorro de pérdidas sanguíneas en pacientes sometidos a cirugía protésica de rodilla”**.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente documento en Sevilla, a 30 de Marzo de 2020.

Fdo.: José Antonio Andrés García



JOSÉ ANTONIO ANDRÉS GARCÍA
DIRECTOR UGC DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA,
TRAUMATOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA

A mi pequeña, Cristina, que es la nueva luz que ilumina mi existencia.

A mi mujer, Cristina, que ha sido, es y será mi faro, el motor por el que me levanto todas las mañanas, en la que confío más que en mí mismo, sin su ayuda nada de esto habría sido posible.

Agradecimientos:

A todos los **investigadores colaboradores** de este trabajo.

A **todos mis compañeros** del Servicio de Traumatología del Hospital Puerta del Mar, en especial:

A **Magdalena Casas**, por su organización, por su calidad humana y su paciencia conmigo.

A **Nico Cachero y José Vilches**, por la idea, por ayudarme todos los días.

A, **Javi Tallón**, por motivarme desde que llegué, por enseñarme a ser mejor profesional.

A mi jefe, **José Antonio Andrés**, por darme la oportunidad de ponerme al frente de este proyecto, por confiar en mí.

A mi madre, mi padre y mis dos hermanos.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La cirugía protésica de rodilla tiene como objetivo sustituir la articulación artrósica por un elemento que imita la anatomía original. Durante la misma se produce una pérdida de sangre cuantiosa. Los esfuerzos de investigación actuales se centran en intentar mejorar las complicaciones postquirúrgicas, así como mejorar la satisfacción del paciente con respecto a la cirugía.

HIPÓTESIS Y OBJETIVO PRINCIPAL

El ácido tranexámico es un fármaco antifibrinolítico que intenta disminuir el sangrado postoperatorio.

El objetivo principal del ensayo es evaluar la eficacia y seguridad del ácido tranexámico tópico en pacientes diagnosticados de artrosis de rodilla severa que van a ser sometidos a cirugía protésica de rodilla primaria, en términos de ahorro de pérdidas sanguíneas.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Ensayo clínico aleatorizado, fase III, unicéntrico, nacional, doble ciego, controlado con placebo. Se incluyeron a 150 pacientes en dos grupos paralelos de tratamiento (ácido tranexámico vs placebo) sometidos a cirugía primaria de prótesis de rodilla en el Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz) desde enero de 2018 hasta Mayo de 2019.

Se analizaron variables demográficas y antropométricas; variables clínicas como inicio de deambulación, días de ingreso hospitalario, Escala Visual Analógica al mes, y variables analíticas prequirúrgicas y postquirúrgicas; así como variables de seguridad

(dehiscencia de herida quirúrgica, infección superficial o profunda, aparición de hematoma).

RESULTADOS:

Se intervinieron 106 mujeres (70,7%) y 44 hombres (29,3%), con una edad media de 69 años, peso medio de 82,88 kg, talla media 1,59 m e IMC medio de 32,73.kg/m².

Los resultados analíticos prequirúrgicos y postquirúrgicos (hemoglobina y hematocrito previo) siguieron una distribución normal. La pérdida total de sangre para el grupo placebo fue de 831,5 ml y de 662,3 ml en el grupo de ácido tranexámico, con una diferencia de 169,2 ml (IC95 de -264 ml – 71,48 ml), lo que supone una disminución de las pérdidas totales de sangre del 20,4%; estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto al inicio de la deambulación ($p=0,55$), días de ingreso ($p=0,14$) o EVA al mes postquirúrgico ($p=0,9$).

Se produjeron 10 pérdidas por los siguientes motivos: ITU prequirúrgica, alergia a metales, 3 fallos de selección, debilitamiento rotuliano, inestabilidad protésica, fractura tibial intraquirúrgica, cambio de indicación a unicompartmental y ausencia de analítica de control postquirúrgica.

Hubo una única complicación no relacionada con el fármaco en investigación (globo vesical).

CONCLUSIÓN:

Desde el punto de vista del cirujano ortopédico en la cirugía protésica de rodilla, la administración tópica de 3 gramos de ácido tranexámico en una única dosis tras la colocación de los componentes protésicos, es una forma segura y eficaz de reducir las pérdidas de sangre.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Justificación	5
2. HIPÓTESIS	7
3. OBJETIVOS DEL ENSAYO	9
3.1 Objetivos del Ensayo	9
3.1.1 Objetivo principal	9
3.1.2 Objetivos secundarios	9
4. MATERIALES Y MÉTODOS:	11
4.1. Título del Estudio	11
4.2 Seguro del Ensayo Clínico	11
4.3 Monitorización del Ensayo	12
4.4 Centro de desarrollo del Ensayo	12
4.5 Medicamento en Investigación	12
4.5.1 Fabricación, envasado y etiquetado de los medicamentos en investigación	13
4.6 Financiación	13
4.7 Diseño del Ensayo	14

4.8 Población a Estudio y Número total de Pacientes	16
4.9 Criterios de Inclusión	16
4.10 Criterios de Exclusión	17
4.11 Tratamientos Concomitantes permitidos y prohibidos	18
4.12 Tratamientos permitidos	18
4.13 Tratamientos prohibidos	18
4.14 Interrupción o discontinuación del tratamiento	19
4.15 Criterios de retirada y análisis previsto de las retiradas	19
4.16 Criterios de interrupción del Ensayo	21
4.17 Identificación de sujetos	22
4.18 Variables	23
4.18.1 Variable principal	23
4.18.2 Variables secundarias	23
4.18.3 Variables de Seguridad	24
4.19 Duración del Ensayo	24
4.20 Calendario y fecha de finalización	25
4.21 Tratamiento de Acontecimientos Adversos	25
4.22 Desarrollo del Ensayo	25
4.22.1 Visita de screening o de selección	26

4.22.2 Extracción de sangre previa a la intervención	26
4.22.3 Intervención quirúrgica	27
4.22.4 Extracción de analítica postquirúrgica	28
4.22.5 Visita médica 1	28
4.22.6 Visita médica 2	29
4.22.7 Visita médica 3	30
4.22.8 Visitas de seguimiento cada 24 horas	31
4.22.9 Visita médica 4 semanas tras la intervención	32
4.23 Muestras de sangre	32
4.24 Finalización del estudio	33
4.25 Muertes	34
4.26 Análisis estadístico poblacional	34
4.26.1 Población	34
4.26.2 Tamaño muestral	35
4.27 Análisis estadístico	35
4.27.1 Análisis de eficacia	35
4.27.2 Análisis de seguridad	37

5. RESULTADOS	39
5.1 Análisis de pérdidas	40
5.2 Análisis descriptivo	42
5.2.1 Variables demográficas	42
5.2.2 Variables de tipo de prótesis	43
5.3 Descripción Variables Clínicas	43
5.3.1 Número de días de ingreso	44
5.3.2 Escala EVA	45
5.4 Variables de eficacia	45
5.4.1 Contraste de Kolmogorov-Smirnov	45
5.4.2 Hemoglobina previa	46
5.4.3 Hematocrito previo	48
5.4.4 Pérdida total de sangre (Variable Principal):	49
5.5 Resultados de seguridad	51
6. DISCUSIÓN	53
6.1 Discusión	53
6.1.1 Beneficios en la aplicación de ácido tranexámico	55
6.1.2 Perfil de seguridad del ácido tranexámico	58
6.1.3 Dosis, vía de administración y número de dosis	59

6.1.4 Cirugía protésica de cadera y ácido tranexámico	61
6.2 Dificultades y limitaciones del Ensayo Clínico	62
6.3 Puntos fuertes del ensayo clínico	63
7. Conclusión	65
BIBLIOGRAFÍA	67
ANEXOS	81
A. Autorización del ensayo clínico por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios	81
B. Dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos de Cádiz	83
C. Cronograma de visitas	85
D. Contraste de hipótesis	86
E. Gráficas de distribución Edad, Peso, Talla e IMC:	89
F. Consentimiento Informado	90
G. Cuaderno de Recogida de Datos	101

LISTAS

Lista de tablas

1. Escala de Kellgren and Lawrence	3
2. Motivo de retirada	41
3. Distribución de variables demográficas	42
4. Distribución protésica	43
5. Tipo de prótesis según tratamiento	43
6. Momento de inicio de bipedestación	44
7. Categorías del número de evoluciones	44
8. Reparto de puntuaciones en la Escala de EVA	45
9. Prueba de Normalidad	46
10. Distribución hemoglobina previa	46
11. Test de Levene	47
12. Comparación de tratamientos mediante t^*	47
13. Hemoglobina previa media entre grupos	48
14. Hematocrito previo	48
15. Prueba U de Mann Whitney	48
16. Media de la variable hematocrito previo	49
17. TBL	49
18. Comparación de TBL mediante t^*	49
19. Resultado obtenido prueba t-Student	50
20. Pérdida de sangre	50

Lista de figuras

1. Diseño del estudio	33
2. Diagrama de flujo de pacientes	41
3. Distribución hemoglobina previa	47
4. Pérdida de sangre total	50
5. Publicaciones por año	55

INTRODUCCIÓN

La artrosis es una enfermedad que lesiona el cartílago articular (tejido que recubre los dos extremos de los huesos que forman una articulación) y origina dolor, rigidez e incapacidad funcional. Habitualmente, se localiza en la columna cervical y lumbar, rodillas, caderas y articulaciones de los dedos de las manos. El inicio de las alteraciones se debe generalmente a un proceso mecánico, aunque con la edad aumenta su aparición [1]. La rodilla es una de las articulaciones que con más frecuencia se ve afectada. Tanto es así que la prevalencia de artrosis sintomática de rodilla es del 10,2% en la población general, afectando a un 14% en mujeres y un 5,7% en hombres.

Actualmente se pueden diferenciar dos situaciones para explicar la artrosis de rodilla: artrosis primaria y artrosis secundaria. En la primera de ellas no se evidencia ninguna causa que justifique su aparición, mientras que la artrosis de rodilla secundaria es aquella que ha presentado algún tipo de evento que haya podido afectar a la mecánica o deterioro de la rodilla. Algunos ejemplos son traumatismos (fracturas de tibia, fémur, rótula, lesiones de menisco, etc.) o alteraciones en la alineación de la pierna, como rodillas en valgo o varo, desviaciones de la rótula y anomalías de pie o cadera.

El síntoma principal que se manifiesta es un dolor sordo, insidioso, profundo que en fases iniciales aparece con el uso de la articulación y disminuye e, incluso,

desaparece tras el reposo (características mecánicas). En estados más avanzados el dolor es continuo, de tal forma que conlleva a una limitación de la movilidad secundaria y a la presencia de fibrosis y adherencias, producidas por la inflamación intraarticular provocando así rigidez matutina o de reposo que suele durar unos minutos [2].

La exploración física consiste en:

- Inspección: se pueden encontrar alteraciones en el eje de los miembros inferiores debido a la deformidad, flexo de rodilla (contractura en flexión debido a la contractura de las partes blandas) y edema de la articulación.
- Palpación: dolor a nivel de la línea articular, signo del cepillo, signo del peloteo rotuliano.
- Balance articular: flexo-extensión activa y pasiva dolorosa, rango de flexo-extensión disminuido.

Como prueba complementaria puede realizarse una radiografía simple en dos proyecciones: anteroposterior y lateral. No obstante, para hacer un diagnóstico con mayor precisión y que sirva para plantear el tratamiento, sería conveniente la telemetría de miembros inferiores, en la que sea posible encontrar distintos signos como pinzamiento articular, esclerosis subcondral, quistes subcondrales, osteofitos e incluso, en estadios avanzados, incongruencia articular o subluxaciones. Con estas pruebas de imagen se clasifica la gonartrosis. La escala validada actualmente más utilizada es la de Kellgren and Lawrence [3], representada en la Tabla 1:

Estadio	Hallazgos
0	Sin hallazgos radiográficos
1	Mínima aparición de osteofitos
2	Aparición osteofitaria con disminución leve del espacio articular
3	Aparición osteofitaria con disminución moderada del espacio articular
4	Aparición osteofitaria con disminución severa del espacio articular y esclerosis subcondral

Tabla 1: Escala de Kellgren and Lawrence

Una vez diagnosticada y clasificada dicha artropatía se debe decidir el tratamiento más adecuado para el paciente. Actualmente existe para el tratamiento de la Artrosis de Rodilla una escalera terapéutica:

- Primer escalón terapéutico: disminuir peso corporal, reposo en fases de reagudización, modificación de la actividad habitual (uso de bastón de apoyo), realización de fisioterapia para disminuir la contractura y reequilibrar la musculatura.
- Segundo escalón terapéutico: analgesia habitual para aliviar el dolor y disminuir la inflamación sinovial: para el dolor leve, Paracetamol; para el moderado, se añade un Antiinflamatorio No Esteroideo (AINES); y para el grave, un opioide menor [4].

Cuando estos dos escalones comunes para cualquier estadio de la enfermedad no funcionan, se plantean dos posibilidades: administración de una infiltración intraarticular [5], con corticoides y anestésico, y/o la viscosuplementación con ácido hialurónico [6]. Si a pesar de esto no se consigue la mejoraría de la situación clínica del paciente, se lleva a cabo el tratamiento quirúrgico; lo que responde a distintos objetivos.

Por un lado, existe la opción inicialmente de presentar en pacientes jóvenes un lavado articular o desbridamiento artroscópico [7, 8], con el objetivo de retrasar el máximo tiempo posible el tratamiento definitivo. Por otro lado, la siguiente opción de tratamiento quirúrgico es intentar modificar las condiciones de carga si hay alteración de los ejes mediante osteotomías, perforaciones subcondrales o injertos de cartílago. Por último, como tratamiento de carácter definitivo, existen dos opciones alternativas: artroplastia o artrodesis [9].

El tratamiento de cirugía protésica primaria de rodilla tiene como objetivo principal sustituir la articulación por un elemento que imita la anatomía original [10]. Actualmente la indicación para la colocación de una prótesis total de rodilla está indicada en aquellos pacientes que presentan un dolor diario que limite las actividades básicas de la vida cotidiana y que no mejora con un tratamiento conservador. Además, debe presentar hallazgos radiográficos grado 2, según la clasificación de Kellgren.

Cuando se plantea una cirugía protésica se debe tener en cuenta que no existe punto de retorno y que, además, no está exenta de complicaciones tanto precoces, tal como infección superficial, infección profunda, sangrado abundante, enfermedad tromboembólica, lesión neurovascular, daño en el aparato extensor, fractura periprotésica [11]; como tardías, aflojamiento aséptico, osteolisis, fibrosis, mal alineamiento [12].

Debe destacarse que, en los últimos años, la tendencia de los trabajos publicados se centra más en el estudio de la disminución de las complicaciones postquirúrgica y el aumento de la satisfacción del paciente con respecto a la cirugía, que en la búsqueda de un nuevo de implante [13].

1.1 Justificación

El ácido tranexámico es un fármaco con una larga trayectoria y ampliamente utilizado por los anestesistas y los médicos de UCI para controlar el sangrado activo de los pacientes [14, 15], ya sea debido a causas vitales como politraumatizados y sangrado activo no controlable con evidencia 1ª; como en pacientes que van a ser sometidos a cirugía programada, como la perteneciente a Otorrinolaringología, Ginecología, Urología o Cirugía General o Torácica. En el Hospital Puerta del Mar, concretamente, se ha aprobado el protocolo de transfusión masiva en el paciente traumatizado, en el que el ácido tranexámico juega un papel fundamental, ya que el estudio CRASH2 [16] demostró que la utilización precoz de este agente en las primeras tres horas tras el accidente disminuyó la mortalidad en pacientes con hemorragia grave, sin demostrarse un aumento de complicaciones trombóticas.

En la actualidad, los distintos campos de investigación que se están llevando a cabo en el campo de la Cirugía Ortopédica y Traumatología se basan en mejorar la satisfacción de los pacientes, disminuir los efectos adversos o iniciar de forma rápida una recuperación activa no limitante. Uno de los temas con más proyección es el intento de disminuir las pérdidas sanguíneas, que pueden llegar a ser de unos 2000 ml en la cirugía protésica de rodilla primaria [17]; ya sea por acúmulo en el lecho quirúrgico y la necesidad de colocación de distintos sistemas de drenaje o que conlleven la necesidad de transfundirse. Algunos estudios hablan de 39 y 67% [18] con la limitación en la recuperación funcional que ello conlleva [19].

Las distintas publicaciones que se han encontrado actualmente refieren que la utilización de ácido tranexámico de forma intravenosa disminuye el sangrado postquirúrgico y la necesidad de transfusión en cirugía programada [14,15]. Estos hallazgos, y teniendo en cuenta la utilización en cirugía oral del ácido tranexámico

administrado de forma tópica, surge la idea de la utilización de este fármaco en cirugía protésica primaria, tanto en caderas [20] como en rodillas, al igual que en cirugía correctora de columna. En distintos estudios publicados en revistas indexadas se ha visto que la administración tópica alcanza dosis altas de concentración a nivel de la articulación [21] y muy poca distribución en sangre, con la consiguiente disminución de los efectos adversos que puede llevar la utilización de este fármaco de forma intravenosa, con los mismos resultados con respecto a ahorro de pérdidas sanguíneas [22]. De la misma manera, en la literatura actual revisada se han encontrado estudios retrospectivos y prospectivos en los que se demuestra que el ácido tranexámico, tanto tópico como intravenoso, disminuye las pérdidas sanguíneas estimadas [23] y la necesidad de transfusión [24].

Debido a esta evidencia, se pretende hacer esta propuesta para realizar un ensayo clínico aleatorizado con grupo control, doble ciego, para evaluar la eficacia y seguridad del ácido tranexámico tópico frente a placebo. No hay evidencia de que exista ningún estudio publicado que haya realizado un ensayo clínico fase III en la comunidad andaluza.

El objetivo del ensayo es, entonces, comprobar que la aplicación del ácido tranexámico tópico en cirugía protésica primaria de rodilla es seguro y que tiene efectos satisfactorios en los pacientes: menor pérdida sanguínea [25], no colocación de drenaje con la consiguiente disminución de tasa de infección, recuperación precoz y menor tiempo de hospitalización [26 - 28].

HIPÓTESIS

Teniendo en cuenta la justificación, la hipótesis propuesta consiste en que la administración tópica de ácido tranexámico en el momento de la cementación en la cirugía protésica de rodilla disminuye las pérdidas sanguíneas. Se parte entonces de la pregunta: ¿El uso de ácido tranexámico de forma tópica en el momento de la cementación de las prótesis primarias de rodilla consigue disminuir las pérdidas sanguíneas?

OBJETIVOS DEL ENSAYO

3.1 Objetivos del Ensayo

3.1.1 Objetivo principal

El objetivo principal del ensayo es comparar la eficacia y seguridad del ácido tranexámico tópico con respecto a placebo en pacientes diagnosticados de artrosis de rodilla severa que han sido sometidos a cirugía protésica de rodilla primaria, en términos de ahorro de pérdidas sanguíneas (pérdida de sangre estimada, disminución de hemoglobina y disminución de hematocrito).

3.1.2 Objetivos secundarios

Aparte de nuestro objetivo principal, hemos propuesto varios objetivos secundarios:

- Evaluar comparativamente la eficacia y seguridad de ácido tranexámico tópico con respecto a placebo en pacientes diagnosticados de artrosis de rodilla severa sometidos a prótesis total de rodilla primaria, en términos de necesidad de transfusión de concentrados de hematíes
- Evaluar el tiempo de recuperación funcional en pacientes tratados con ácido tranexámico tópico con respecto a placebo

- Evaluar distintos indicadores de utilización hospitalaria, como puede ser el tiempo de estancia hospitalaria

MATERIALES Y MÉTODOS:

4.1. Título del Estudio

Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad del ácido tranexámico tópico en ahorro de pérdidas sanguíneas en pacientes sometidos a cirugía protésica de rodilla.

El Código de Protocolo es FPS-TRA-2017-02. Número EudraCT: 2017-002480-17.

4.2 Seguro del Ensayo Clínico

Dado que los fármacos en investigación que se usan en este estudio, ácido tranexámico y suero fisiológico 0,9%, ya están comercializados y su uso se ajusta a las condiciones de uso autorizadas, la intervención a la que serán sometidos los pacientes por su participación en el ensayo no supone un riesgo superior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

Según el Real Decreto 1090/2015 del 4 de diciembre, artículo 9, punto 4, los daños y perjuicios sobre el sujeto de estudio que pudieran resultar como consecuencia de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención, no precisarán estar cubiertos por un contrato de seguro o garantía financiera si los mismos están cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo o garantía financiera equivalente del centro sanitario donde se lleve a cabo el ensayo clínico.

La póliza de responsabilidad del Servicio Andaluz de Salud cubre los ensayos clínicos con medicamentos de bajo nivel de intervención (ECBNI) en los centros sanitarios del SAS, liderados por profesionales con relación jurídica con dichos centros.

4.3 Monitorización del Ensayo

La monitorización del estudio se realizará según las recomendaciones establecidas en la ICH Topic E6. Guideline for Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95. El monitor del ensayo monitorizará el estudio de forma periódica para asegurar que se salvaguardan los derechos y el bienestar de los pacientes, que se cumple tanto el protocolo como la normativa aplicable y los requisitos éticos, y para asegurar que la documentación necesaria está disponible y que los datos recogidos reflejan exactamente los datos del CRD.

4.4 Centro de desarrollo del Ensayo

El Ensayo se ha realizado en el Hospital Puerta del Mar situado en la Avenida Ana de Viya, 21, 11009 Cádiz, España.

4.5 Medicamento en Investigación

- Medicamento experimental:

Ácido Tranexámico (Amchafibrin ©)

Forma Farmacéutica: 3g en solución

Vía de administración: tópica

Grupo Terapéutico: antihemorrágicos, antifibrinolíticos

Código ATC: B02AA02

- Medicamento placebo:

Solución Salina Fisiológica 0,9%

Forma farmacéutica: 3g en una solución acuosa de 30 cc

Vía de administración: tópica

Grupo Terapéutico: Soluciones que afectan el balance electrolítico.

Código ATC: B05BB

De acuerdo con la bibliografía publicada, la dosis utilizada con más frecuencia de ácido tranexámico tópico posteriormente al momento de la cementación ha sido de 3g. Dicha dosis ha demostrado la disminución de pérdidas sanguíneas con el mínimo riesgo de complicaciones tromboembólicas.

4.5.1 Fabricación, envasado y etiquetado de los medicamentos en investigación

Los medicamentos en investigación, ácido tranexámico y placebo, fueron envasados, etiquetados y suministrados al área de quirófano por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Puerta del Mar, de acuerdo con los requisitos reguladores del país, las Normas de Correcta Fabricación (NCE) y en conformidad con las directrices ICH.GCP E6.

Toda la medicación del estudio fue adecuadamente etiquetada. El etiquetado incluyó los datos del promotor, código del protocolo y nº EudraCT, código del centro y del paciente, forma farmacéutica, vía de administración, número de unidades por envase, lote, condiciones de conservación, fecha de caducidad, fecha de dispensación y la inscripción “EXCLUSIVAMENTE PARA USO EN ENSAYO CLÍNICO”, según lo establecido en la normativa vigente en España en materia de Ensayos Clínicos.

4.6 Financiación

Se trata de un Ensayo Clínico Independiente. Por tanto, ni el estudio ni ninguno de los miembros han recibido financiación alguna.

4.7 Diseño del Ensayo

Este es un ensayo clínico fase III, unicéntrico, nacional, doble ciego, controlado con placebo y con dos grupos paralelos de tratamiento para comparar la eficacia y seguridad de ácido tranexámico tópico con respecto a placebo en pacientes sometidos a cirugía primaria de prótesis de rodilla en términos de ahorro de pérdidas sanguíneas.

Se ha propuesto un ensayo clínico en el que se va a comparar la eficacia del ácido tranexámico frente a placebo en el momento de la cementación; es decir, cemento óseo radiopaco con tobramicina, con el fin de evaluar la disminución de pérdidas sanguíneas.

Se estimó un tamaño muestral de 150 pacientes, esto es, 75 en cada grupo de tratamiento. Se realizó una aleatorización por bloques a los grupos de tratamiento, 15 bloques de 10 pacientes cada uno.

Tanto el ácido tranexámico como el placebo son soluciones acuosas incoloras, por lo que el enmascaramiento resultó sencillo y ni el paciente ni el cirujano pudieron conocer el fármaco administrado según lo establecido en el diseño doble ciego del estudio.

Durante el ensayo se realizó por sujeto: visita de selección previa a la intervención quirúrgica, analítica previa a la intervención quirúrgica, intervención quirúrgica (cirugía abierta de rodilla: prótesis total de rodilla primaria), analítica de control 24 horas después de la intervención, radiografía, visita médica a las 24 horas de la intervención, visita médica a las 48 horas, visita médica a las 72 horas y tantas visitas de seguimiento cada 24 horas hasta que se produjera el alta hospitalaria. Finalmente se realizó una visita médica en consulta externa en unidad de miembro inferior al mes del alta hospitalaria.

Para la intervención estuvo previsto que un total de 75 pacientes recibiera 3g de ácido tranexámico vía tópica y un total de 75 pacientes recibiera 3g de placebo (suero fisiológico 0,9%) vía tópica. La asignación se hizo de forma aleatoria correspondiente a la lista de aleatorización generada por la aplicación informática gratuita www.randomization.com.

La lista generada fue custodiada en el archivo del promotor y en el servicio de farmacia del Hospital Universitario Puerta del Mar. En el centro, el acceso a la lista de aleatorización estuvo restringido a la farmacéutica y a la farmacóloga hasta el análisis de los datos.

El desenmascaramiento de la medicación se consideró únicamente cuando se creyó que era esencial conocer la asignación del tratamiento para el cuidado del paciente por parte de su médico o de un organismo regulador. En general, no estuvo permitido el desenmascaramiento de los participantes durante el desarrollo del ensayo clínico, a menos que hubiera razones médicas o de seguridad urgentes para hacerlo. El desenmascaramiento de emergencia se realizó identificando la pertenencia de los pacientes a los grupos activos o control mediante la apertura de sobres de emergencia por parte del investigador implicado en el estudio. Estos sobres de emergencia contenían información referente al grupo al que había sido aleatorizado (tratamiento o placebo) y estuvieron custodiados en el archivo del investigador del centro.

En el caso de que se produjera un acontecimiento adverso grave que exigiera para su manejo conocer el producto administrado al paciente, el investigador principal o el miembro del equipo investigador en quien delegue, procedió a la apertura del sobre correspondiente al paciente en cuestión y tuvo que enviar en la mayor brevedad posible cumplimentado y firmado el formulario correspondiente a la apertura de ciego, justificando debidamente el motivo de su apertura.

4.8 Población a Estudio y Número total de Pacientes

La muestra de este estudio está constituida por pacientes diagnosticados de artrosis severa de rodilla que tienen indicación de cirugía protésica primaria de rodilla, en seguimiento por la unidad de miembro inferior, cirugía ortopédica y traumatología del Hospital Universitario Puerta del Mar a fecha del inicio del estudio.

Estuvo previsto incluir un total de 150 pacientes (75 pacientes en cada grupo de tratamiento). Todos los sujetos tuvieron que proporcionar su consentimiento informado por escrito antes de realizar cualquier evaluación o procedimiento específico del ensayo. Fueron incluidos en el estudio, de forma prospectiva, los pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión y que aceptaron participar de forma voluntaria en el mismo.

4.9 Criterios de Inclusión

- Pacientes de ambos sexos, pertenecientes al grupo de edad comprendido entre 18 y 80 años.
- Pacientes con diagnóstico de confirmación de artrosis severa de rodilla según los criterios de Kellgren (igual o mayor de 2) y EVA mayor de 7, que van a ser sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla.
- Pacientes que firmen el consentimiento informado, aceptando participar en el estudio.

4.10 Criterios de Exclusión

- Pacientes con patología cardíaca concomitante: angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular, flutter auricular, antecedentes de muerte súbita, insuficiencia valvular severa.
- Pacientes con enfermedad tromboembólica previa concomitante: trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, embolismo arterial de características trombóticas, accidente cerebral vascular isquémico, enfermedades fibrinolíticas después de coagulopatía de consumo.
- Hipersensibilidad al ácido tranexámico.
- Enfermedad sistémica grave: cardio-pulmonar, neurológica, renal, infecciosa o de cualquier otro tipo que pueda impedir el desarrollo del estudio o evaluación de los resultados.
- Antecedentes de convulsiones.
- Pacientes con trastorno mental grave (trastorno psicótico, riesgo de autolisis, episodio maniaco), dependencia de sustancias tóxicas y/o alguna limitación física o psíquica para contestar.
- Pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales.
- Pacientes en litigio por reclamación de invalidez relacionado o no con la enfermedad.
- Pacientes que no puedan acudir a las visitas necesarias para llevar a cabo el estudio.
- Pacientes que se nieguen a participar o a firmar el consentimiento informado.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.

4.11 Tratamientos Concomitantes permitidos y prohibidos

Se define tratamiento concomitante como cualquier medicamento o tratamiento no farmacológico distinto de los medicamentos en investigación del ensayo clínico.

4.12 Tratamientos permitidos

En general, todo tratamiento concomitante que recibiera el paciente debía seguir administrándose durante el período de tratamiento del estudio, excepto los que estuvieron considerados como tratamientos prohibidos (indicados en el siguiente apartado 4.13) que tuvieron que ser debidamente registrados por el investigador en el cuaderno de recogida de datos (CRD), incluyendo la siguiente información:

- Principio activo
- Vía
- Dosis
- Pauta
- Indicación
- Fecha fin de tratamiento

4.13 Tratamientos prohibidos

Los medicamentos que se enumeran a continuación estuvieron prohibidos en todo momento durante el ensayo clínico:

- Anticonvulsivantes
- Procoagulantes
- Anticoagulantes orales

4.14 Interrupción o discontinuación del tratamiento

Se consideró que si el paciente sufría una complicación intraquirófono durante la intervención, tanto derivada de la anestesia como que fuera necesario desviarse de la técnica habitual de la cirugía protésica de rodilla, se procedía a la interrupción o no administración del tratamiento.

4.15 Criterios de retirada y análisis previsto de las retiradas

Se consideró que un sujeto había completado el estudio cuando realizase la visita de seguimiento 4 semanas después del alta hospitalaria. Se define como retirada la situación en que un paciente incluido finaliza su participación en el ensayo clínico antes de completar el protocolo, independientemente de las circunstancias. Los pacientes que hayan sido incluidos (hayan firmado el consentimiento informado), hayan sido o no aleatorizados, interrumpieron su participación en el ensayo clínico (retirada del estudio) en los siguientes casos:

- Retirada del consentimiento informado del paciente.
- Desviación del protocolo que a criterio del investigador coordinador y el promotor haya comprometido la seguridad del sujeto.
- Si los investigadores lo considerasen oportuno desde el punto de vista clínico por empeoramiento de los síntomas o cuando el investigador considerase que la salud del paciente estuviera comprometida debido a reacciones adversas, enfermedades concomitantes o cualquier otra circunstancia que se presentara durante el estudio.
- Decisión administrativa tomada por los investigadores, promotor o una autoridad reguladora.
- Pérdida de contacto durante el seguimiento.

- Acontecimiento adverso grave (AAG) o clínicamente relevante que a criterio del investigador coordinador y el promotor hubiera comprometido la seguridad del sujeto.
- Resultados anómalos en la analítica preoperatoria que, a juicio del investigador supusiera la no intervención definitiva del sujeto.
- Incumplimiento de algunos de los criterios de inclusión o cumplimiento de alguno de los criterios de exclusión durante el desarrollo del estudio.

En el CRD se documentó la información relevante para la retirada. El investigador indicó si la decisión de retirada del estudio la tomó el mismo paciente o el investigador y señaló cuál de las posibles razones siguientes motivó la retirada.

Se registró en el CRD la fecha y el motivo por el que un sujeto interrumpió su participación en el ensayo clínico. Igualmente se tuvo que notificar en 24 horas la circunstancia de la discontinuación si ésta había sido un acontecimiento adverso grave que a criterio del investigador coordinador hubiera comprometido la seguridad del mismo. En caso de causar baja en el estudio, los pacientes fueron tratados según los protocolos para el seguimiento de pacientes intervenidos de cirugía protésica, a criterio del investigador, los cuales facilitaron o programaron un seguimiento adecuado (si fuera necesario) de estos sujetos, documentando la evolución del estado del sujeto. También se registró todas las medicaciones administradas hasta el momento de la discontinuación en el apartado de medicación concomitante del Cuaderno de Recogida de Datos.

Se analizaron los motivos de la retirada con un total avenimiento a los principios de Bioética, en cuanto a garantía de los derechos de los pacientes y decisión autónoma e informada. Los pacientes pudieron retirarse en cualquier momento a lo largo de todo el estudio, por el motivo que sea y sin que ello perjudicara el tratamiento médico que recibiera en el futuro. Aunque los pacientes pudieron retirarse sin tener que explicar el

motivo, tan pronto como un paciente hubiera decidido hacerlo, los investigadores trataron de establecer contacto con los sujetos que no regresaran a las visitas o a las revisiones programadas y establecer que la decisión del paciente fue una elección informada, así como de comprobar hasta qué punto el paciente podría estar dispuesto a continuar participando en el estudio de forma limitada, p.ej. si estaría dispuesto a que siguieran contactando con él o a que lo viesen, con objeto de obtener información sobre el seguimiento.

4.16 Criterios de interrupción del Ensayo

Si el promotor o investigador principal considerasen que por motivos de seguridad el paciente corre mayor riesgo que el propio que el paciente adquiere una vez decide someterse a una cirugía protésica de rodilla en la práctica clínica habitual, se interrumpiría la realización del ensayo clínico. De igual forma, si el ensayo finalizara prematuramente o se suspendiese, el promotor tendría que informar rápidamente al investigador y a las autoridades reguladoras de la finalización o suspensión y de la razón para ello. El promotor tendría que informar rápidamente al CEIm y facilitarle la razón de la finalización o suspensión, tal y como especifiquen los requisitos reguladores pertinentes.

Tanto el promotor como el investigador se reservaron el derecho a terminar su participación en el estudio en las circunstancias acordadas en el contrato con el centro. Si esto fuera necesario, ambas partes decidirían los procedimientos de forma individual, tras su revisión y consulta. A la hora de terminar el estudio, el promotor y el investigador tendrían que asegurar que se presta la debida consideración a la protección de los intereses de los pacientes.

4.17 Identificación de sujetos

Una vez se confirmaron los criterios de selección y se consideró que el paciente fue apto para participar en el estudio, y una vez se realizó todas las evaluaciones requeridas, fue asignado aleatoriamente para recibir ácido tranexámico o placebo. Todo paciente incluido en el ensayo, es decir, que haya firmado el consentimiento informado del estudio, fue identificado con un código alfanumérico de identificación secuencial, el cual fue asignado a cada paciente según orden correlativo de inclusión cuando otorgó su consentimiento informado. Este código tiene tres letras correspondientes al centro y dos o tres números en función del orden de inclusión. Ejemplo: HPM-01. En el caso de que un paciente que discontinuase el ensayo tras la firma del consentimiento informado, pero antes de ser aleatorizado, siempre conservó su número de paciente que debió ser registrado en la historia clínica. Al siguiente paciente a incluir en el estudio le correspondió el siguiente número correlativo.

En el caso de pacientes que fueron retirados del ensayo tras la firma del consentimiento informado, y tras haber sido aleatorizados, por los motivos de retirada que contempla este protocolo o por cualquier otro motivo, conservaron su código de paciente y de aleatorización que le hubiera sido asignado. Así tiene que constar en la historia clínica junto con el motivo de retirada.

El promotor solo pudo identificar a los sujetos por el código que les ha sido asignado, su fecha de nacimiento, sexo y fecha de firma del consentimiento informado. El investigador documentó en el CRD el cumplimiento de los criterios de selección de los sujetos considerados para participar en el estudio y debe mantener un registro con los nombres de los pacientes y el código de identificación asignado. En el centro, solo el Servicio de Farmacia puede asociar este código con la identidad del paciente.

4.18 Variables

4.18.1 Variable principal

La variable principal es la pérdida de sangre total estimada medida gracias a la fórmula descrita por Nadler [29]. Se determinaron los valores de hemoglobina y hematocrito en una analítica pre y postquirúrgica y se consideró clínicamente relevante una diferencia en la pérdida sanguínea estimada mayor o igual de 245 ml.

La fórmula para la estimación de pérdidas descrita por Nadler es la siguiente:

$$\text{Pérdida total sanguínea (ml)} = 100 \text{ ml/dl} \times \text{Hbloss} / \text{Hb previa}$$
$$\text{Hbloss} = \text{BV} \times (\text{Hb previa} - \text{Hb post}) \times 10 \text{ dl/L} + \text{Hb post-transfusional}$$
$$\text{BV} = \text{volumen sanguíneo estimado total en litros}$$
$$= 0,3669 \times \text{H}^3 + 0,03219 \times \text{W} + 0,6041 \text{ (para hombres)}$$
$$= 0,3561 \times \text{H}^3 + 0,03308 \times \text{W} + 0,1833 \text{ (para mujeres)}$$

H = altura

W = peso

Hbpost-transfusional = Total de hemoglobina transfundida (g). Si no ha requerido transfusión, esta variable es eliminada.

Para la evaluación, se ha considerado que la aplicación tópica del ácido tranexámico es eficaz si hay una diferencia en la pérdida de sangre total estimada mayor de 245 ml entre los pacientes que reciben ácido tranexámico y los que reciben placebo.

4.18.2 Variables secundarias

Existen a su vez varias variables consideradas secundarias:

- Necesidad de transfusión de concentrado de hematíes, cuando los pacientes a estudio presenten una Hb menor de 8g/dl medido en la analítica postquirúrgica a las 24 horas.

- Tiempo de inicio a la deambulaci3n en ambos grupos.
- Tiempo transcurrido al alta hospitalario.
- Sociodemogr3ficas: g3nero (hombre; mujer), edad (años).
- Antropom3tricas: peso (kg), altura (cm), Índice de Masa Corporal (kg/m²).
- Tratamiento farmacol3gico concomitante.
- Terapias alternativas (plantas medicinales, ejercicio f3sico, terapia cognitiva conductual, acupuntura, etc.).
- Comorbilidades.

4.18.3 Variables de Seguridad

Toda intervenci3n quir3rgica puede presentar complicaciones tales como infecci3n de herida quir3rgica, hematoma, dehiscencia de herida, etc. Esta evaluaci3n de la seguridad consisti3 en analizar si existe una mayor incidencia de estos sucesos en los pacientes a los que se les administra 3cido tranex3mico. A su vez se analiz3 efectos adversos propios de la administraci3n del 3cido tranex3mico intravenoso tales como: eventos tromboemb3licos (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, accidente cerebro vascular) y episodios epil3pticos.

4.19 Duraci3n del Ensayo

La duraci3n total prevista del ensayo fue de 18 meses desde la inclusi3n del primer paciente. Este se incluy3 una vez obtenida la autorizaci3n de la AEMPS y del Comit3 de 3tica de la Investigaci3n con medicamentos (CEIm). Fue previsto aproximadamente 15 meses para el reclutamiento de los pacientes y 2 meses adicionales para el cierre definitivo del ensayo.

4.20 Calendario y fecha de finalización

La fecha de autorización del estudio tuvo lugar en septiembre de 2017. Desde ese momento y hasta abril 2019 se procedió al reclutamiento de pacientes. Después de 4 semanas tras la administración del tratamiento se llevó a cabo el periodo de seguimiento de los pacientes y la recolección de los datos siendo la fecha de finalización del estudio mayo de 2019. Finalmente, durante el segundo trimestre del mismo año tuvo lugar el análisis de los resultados obtenidos.

4.21 Tratamiento de Acontecimientos Adversos

En caso de Acontecimiento Adverso (AA), se valoró su repercusión en el paciente y la relación con el producto en investigación administrado. En AA bien tolerados por el paciente, se continuó con la administración de la medicación prescrita. Si por el contrario el AA fue mal tolerado o cumple criterios de gravedad, se le retiró inmediatamente del estudio.

Al finalizar la participación del sujeto en el estudio, se realizó un seguimiento hasta su resolución o hasta que se encontrase una explicación alternativa o fuera imposible realizar un seguimiento del sujeto de los acontecimientos siguientes:

- Acontecimiento Adverso Grave (AAG) y Reacción Adversa Grave (RAG) aún presentes.
- AA no graves relacionados con el producto en investigación o con los procedimientos del ensayo aún presentes.

4.22 Desarrollo del Ensayo

La duración total prevista de cada paciente en el estudio fue de un máximo de dos meses. Los pacientes que participaron en este estudio clínico están diagnosticados de artrosis severa de rodilla según la escala de Kellgren y

un EVA mayor de 7, en seguimiento por la unidad de miembro inferior del Hospital Universitario Puerta del Mar y fueron reclutados en las consultas rutinarias de la unidad anteriormente citada.

4.22.1 Visita de screening o de selección (24 horas previas a la intervención +/- 6 horas)

Esta visita tuvo varios objetivos. Principalmente se llevó a cabo para evaluar los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los pacientes. Una vez seleccionados se obtuvo su consentimiento informado por escrito, firmado y fechado al igual que sus datos tanto sociodemográficos (edad y género) como antropométricos (peso, altura e índice de masa corporal).

Seguidamente se llevó a cabo el registro del tratamiento farmacológico concomitante; es decir, el principio activo, la vía de administración y la dosis. Igualmente se realizó un registro de comorbilidades. Además, en todas las mujeres potencialmente fértiles y en todas aquellas que no cumplieran la definición de postmenopausia y no hubieran sido esterilizadas quirúrgicamente se les realizaría una prueba de gonadotrofina β coriónica humana (β -HCG) en suero o test de embarazo en orina.

4.22.2 Extracción de sangre previa a la intervención (60-120 minutos previos al quirófano)

En esta fase se llevó a cabo la recogida de una muestra de sangre entre 60-120 minutos previo a quirófano para realizar una analítica general de control: hemograma, coagulación, bioquímica, PCR. Si tras la visita de screening o tras la extracción de sangre previa a la intervención se produjese alguna incidencia clínica o no clínica que impidiera temporalmente la intervención del sujeto en la fecha prevista, se reprogramó una nueva fecha de intervención, realizándose de nuevo la visita de screening y extracción sanguínea según los plazos previos a la

intervención establecidos en el presente protocolo. En estos casos, los sujetos mantendrían su código de sujeto y de aleatorización.

4.22.3 Intervención quirúrgica

El paciente que cumpliera los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión fue tratado quirúrgicamente con la colocación de una prótesis total de rodilla según procedimiento y técnica habitual, cirugía abierta de la rodilla. Una vez se hubiera procedido a la cementación de los componentes protésicos definitivos, se administró el fármaco a estudio, ácido tranexámico o placebo, para posteriormente procederse a la retirada de isquemia y cierre quirúrgico.

4.22.3.1 Metodología de aplicación del medicamento en investigación o de placebo

La aplicación de la medicación se realizó una vez se hubieron colocado los componentes definitivos de la prótesis (componente femoral, tibial y/o rotuliano), y una vez el proceso de cementación hubo finalizado. Para ello, se siguió de forma protocolaria el mismo procedimiento:

- Colocar la rodilla en extensión máxima, creándose así una cavidad virtual a nivel de la rodilla.
- Aplicar la medicación a estudio constituida por el Servicio de Farmacia: ácido tranexámico o placebo; cubriéndose así los componentes protésicos y hueso mediante la solución acuosa.
- Aproximar manualmente los bordes de la incisión y cubrir con compresas la herida quirúrgica.
- Aplicar un vendaje compresivo con venda elástica de crepé.
- Retirar el manguito de isquemia.
- Esperar tres minutos con el vendaje elástico colocado.

- Retirar el vendaje elástico y aspirar el medicamento administrado.
- Realizar hemostasia local con bisturí eléctrico a conciencia por campos.
- Cerrar por planos: cápsula articular, tejido subcutáneo con vycril o similar (multifilamento reabsorbible) y piel con grapas.
- Aplicar el vendaje algodonado inguinopédico y nuevo vendaje elástico de crepé compresivo.

4.22.4 Extracción de analítica postquirúrgica (24 horas tras la intervención +/-6 horas)

A las 24 horas de la intervención (+/-6 horas), se extrajo una analítica de control postquirúrgico, con hemograma, bioquímica y coagulación, tal como se realiza en todos los pacientes intervenidos de cirugía protésica, ya sea de rodilla o cadera, así como radiografía de control.

4.22.5 Visita médica 1 (24 horas de la intervención +/-6 horas)

A la visita médica a las 24 horas postintervención (+/-6 horas) pudo acudir cualquier investigador participante en el ensayo que tuviera la función asignada para evaluar clínicamente al paciente, donde se le informó de los resultados de la radiografía de control postquirúrgica y de los valores hematológicos. A su vez, se indicó la deambulacion ese mismo día, donde se le facilitó la receta ortopédica oportuna para bastones / andador. Se le explicó la realización de ejercicios de fortalecimiento y movilización precoz.

Las variables que se evaluaron fueron las siguientes:

- Resultados radiografía: se valoró la colocación y tamaño de los componentes; si eran adecuados se autorizó la carga sobre la rodilla intervenida, si no lo fueron, reintervención. Si el paciente presentó una fractura periimplante, no se autorizó la carga hasta la reevaluación por el cirujano que intervino a la paciente.

- Analítica: se valoró la Hemoglobina. Si fue menor a 8 gr/dl se transfundió dos bolsas de concentrados de hematíes. Por el contrario, si fue mayor a 8 gr/dl, se le comunicó al paciente la no necesidad de transfusión.
- Dolor: se valoró por un miembro de la Unidad de Dolor Agudo, valorando la necesidad de mantener o modificar el tratamiento.
- Capacidad para caminar (deambulación): se autorizó la carga al paciente en función de la radiografía. Se puso al paciente de pie y si presentó hipotensión ortostática durante el procedimiento, no se insistió hasta el día siguiente.
- Balance articular: si era pasivo se inicia artromotor con rango de 0-90° según tolerancia; pero si era activo se midió el rango articular mediante goniómetro.
- Herida quirúrgica: si se encontró demasiado manchado del apósito, se limpió la herida quirúrgica y se colocó uno nuevo. Si no se encontraba manchado, se mantuvo.
- Fortalecimiento: se hizo de forma conjunta con el paciente los ejercicios flexo-extensión activa y contrarresistencia.

4.22.6 Visita médica 2 (48 horas tras la intervención +/-6 horas)

A las 48 horas de la intervención (+/-6 horas), cualquier investigador participante en el ensayo que tuviera la función asignada acudió a evaluar clínicamente al paciente. Se reevaluó la herida quirúrgica. Se corroboró que el paciente realizara correctamente los ejercicios de fortalecimiento y movilización precoz y que hubiera iniciado la deambulación.

Las variables que se evaluaron fueron las siguientes:

- Dolor: el paciente se valoró por un miembro de la Unidad de Dolor Agudo, valorando la necesidad de mantener o modificar el tratamiento.

- Capacidad para caminar (deambulaci3n): si la tuvo se valor3 cu3nto pudo caminar, si no, se puso al paciente en pie y se le hizo que caminar.
- Balance articular: si fue pasivo se inici3 artromotor con rango de 0-90° seg3n tolerancia y se registr3 rango tolerado. Si fue activo se midi3 el rango articular mediante goni3metro.
- Herida quir3rgica: si el ap3sito estuvo muy manchado se limpi3 la herida quir3rgica y se coloc3 uno nuevo. Si no se encontraba manchado, se mantuvo.
- Fortalecimiento: se repiti3 mismo procedimiento que la visita anterior. Se explic3 y, de forma conjunta con el paciente, se llevaron a cabo los ejercicios flexo-extensi3n activa y contrarresistencia.

4.22.7 Visita m3dica 3 (72 horas tras la intervenci3n +/- 6 horas)

A las 72 horas de la intervenci3n (+/- 6 horas), cualquier investigador participante en el ensayo que tuviera la funci3n asignada acudi3 a evaluar al paciente. Se comprob3 la herida quir3rgica, la realizaci3n adecuada de ejercicios de movilizaci3n precoz y la deambulaci3n. Si no existi3 contraindicaci3n cl3nica, se procedi3 a dar el alta hospitalaria.

Las variables que se evaluaron fueron las siguientes:

- Dolor: el paciente se valor3 por un miembro de la Unidad de Dolor Agudo. Valorando la necesidad de mantener o modificar el tratamiento.
- Capacidad para caminar (deambulaci3n): si la tuvo se valor3 cu3nto pudo caminar, si no, se puso al paciente en pie y se le hizo que caminar.
- Balance articular: si fue pasivo, se inici3 artromotor con rango de 0-90° seg3n tolerancia y se registr3 el dolor valorado. Si fue activo, se midi3 el rango de dolor mediante goni3metro.

- Herida quirúrgica: si el apósito estaba muy manchado se limpió la herida quirúrgica y se colocó uno nuevo. Si no se encontraba manchado, se mantuvo.

4.22.8 Visitas de seguimiento cada 24 horas (+/-6 horas hasta alta hospitalaria)

Si existiera cualquier incidencia, por ejemplo, que el paciente no deambulara, no obtuviera un rango adecuado de movilización de la rodilla (balance articular <60°) o de cualquier otra índole que comprometiera el estado clínico del paciente, permanecería los días necesarios de ingreso hospitalario, siendo visitado cada 24 horas o cuando se precisara hasta el alta, registrándose en todo momento el motivo de una mayor estancia hospitalaria.

Las variables que se evaluaron fueron las siguientes:

- Dolor: el paciente se valoró por un miembro de la Unidad de Dolor Agudo, valorando la necesidad de mantener o modificar el tratamiento.
- Capacidad para caminar (deambulación): si la tuvo, se valoró cuánto puede caminar, si no, se puso al paciente en pie y se le hizo que caminara.
- Balance articular: si fue pasivo, se inició artromotor con rango de 0-90° según tolerancia y se registró el rango tolerado. Si fue activo se midió el rango articular mediante goniómetro.
- Herida quirúrgica: si el apósito estaba muy manchado se limpió la herida quirúrgica y se colocó uno nuevo. Si no se encontraba manchado, se mantuvo.
- Fortalecimiento: se repitió el mismo procedimiento que la visita anterior. Se explicó y se hizo de forma conjunta con el paciente los ejercicios flexo-extensión activa y contrarresistencia.

4.22.9 Visita médica 4 semanas tras la intervención (+/- 1 semana)

Revisión a las 4 semanas (+/- una semana) del alta en consultas externas de Unidad de Miembro Inferior del Hospital Puerta del Mar por un participante en el ensayo, donde se reevaluó la situación clínica del paciente registrando cualquier posible AA, anotándose el balance articular, EVA y seguridad del fármaco. Las variables que se evaluaron fueron las siguientes:

- Dolor: se valoró con la Escala Visual Analógica (EVA).
- Capacidad para caminar (deambulación): independiente, con bastones, andador.
- Balance articular: se midió el rango articular mediante goniómetro
- Herida quirúrgica: si estaba o no cicatrizada.
- Programa de Rehabilitación habitual: si no, se entregó informe y hoja de consulta para iniciar circuito.

4.23 Muestras de sangre

Durante el estudio se han recogido dos muestras de sangre entera (10 ml), en los momentos siguientes:

- Una hora previa a la intervención quirúrgica.
- Al día siguiente de la intervención quirúrgica.

En la visita de selección se recogió una muestra que fue analizada en el Hospital Universitario Puerta del Mar para confirmar que el paciente era hematológicamente apto para la intervención mediante las siguientes pruebas de rutina: hemograma completo, glucosa, urea, creatinina, GOT, GPT, Fosfatasa alcalina, iones, LDH, PCR. Además, en todas las mujeres potencialmente fértiles y en todas aquellas que no cumplían la definición de postmenopausia y no

hubieran sido esterilizadas quirúrgicamente, se realizó una prueba de B-HCG en suero (o test de embarazo en orina).

Si tras la intervención se observó una disminución significativa de la hemoglobina (menor de 8 gr/dl), se le administró 2 concentrados de hemoglobina. Tras la administración de los concentrados se volvió a obtener una muestra post-transfusional para volver a analizar.

4.24 Finalización del estudio

Como se muestra en la Figura 1, el estudio se dio por finalizado cuando el último paciente incluido en el ensayo hubiera concluido el periodo de seguimiento, detallado en el Anexo C, o bien se retirara del mismo por los motivos ya explicados.

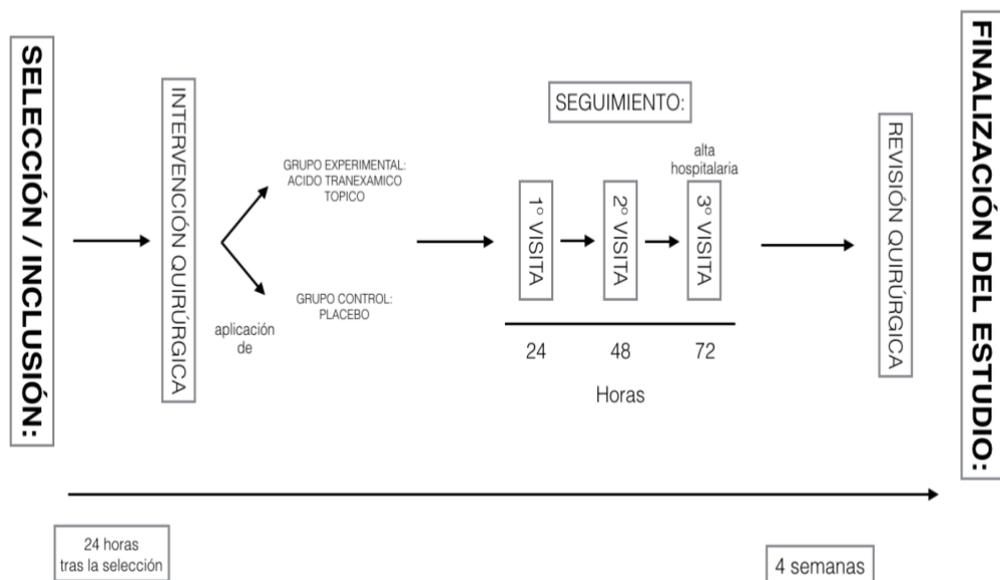


Figura 1: Diseño del estudio

4.25 Muertes

Se debían notificar las muertes producidas durante el tratamiento con el producto en investigación o en las 12 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento, se consideraran o no relacionadas con el tratamiento.

Todas las muertes que se consideren relacionadas con el fármaco del estudio en cualquier momento se notificarán como AAG, independientemente del tiempo transcurrido desde la administración de la última dosis del producto en investigación.

4.26 Análisis estadístico poblacional

Los cuadernos de recogida de datos han sido procesados por un sistema informático de datos clínicos prefijado y validado. Tras la doble grabación de datos, resolución de todas las inconsistencias y codificación mediante los diccionarios médicos, se ha aplicado un proceso de control de calidad final y en caso de cumplirlo, la base de datos ha sido considerada libre de errores y se ha procedido a su congelamiento y a la realización de la explotación estadística de los datos. Los resultados del ensayo clínico se han analizado en la población por intención de tratar.

4.26.1 Población

El análisis de eficacia se ha realizado por protocolo y por intención de tratar. La población por intención de tratar (IT) consta de todos los pacientes aleatorizados del estudio.

Considerando que este ensayo clínico ha sido el primero con ácido tranexámico tópico para disminuir las pérdidas sanguíneas durante la intervención de prótesis de rodilla primaria y, por tanto, se encamina primordialmente a medir eficacia, se ha considerado apropiado realizar un análisis por IT para maximizar la oportunidad de que este tratamiento muestre eficacia.

La población de seguridad ha consistido de todos los pacientes aleatorizados y que han recibido cualquiera de los tratamientos del estudio. Los pacientes que no han recibido ninguna dosis de la medicación del estudio se han excluido de la población de seguridad.

4.26.2 Tamaño muestral

Basando el ensayo en estudios previos y considerando un poder estadístico del 90% ($\beta=0,10$ y $\alpha=0,05$) se ha determinado que un tamaño muestral de 66 individuos por grupo iba a ser suficiente para detectar diferencias significativas en la pérdida de sangre estimada (245 ml). Contando una proporción esperada de pérdidas menores al 5%, se ha estimado necesario que fueran reclutados en total 150 pacientes (75 pacientes en cada grupo de tratamiento).

4.27 Análisis estadístico

El análisis de las variables, tanto principal como secundarias, de eficacia se ha basado en la población por IT. Todos los análisis de eficacia se han basado en el grupo de tratamiento al cual han sido aleatorizados los pacientes. Los análisis de seguridad se han realizado basándose en la población de seguridad. Los análisis de seguridad se han basado en el tratamiento que han recibido los pacientes.

4.27.1 Análisis de eficacia

El objetivo principal es comparar la disminución de pérdidas sanguíneas en los pacientes diagnosticados de artrosis severa, según la clasificación de Kellgren y un EVA mayor de 7, que han sido sometidos a una cirugía de prótesis total de rodilla.

Se ha considerado una diferencia clínica y estadísticamente significativa un cambio de 245ml en el resultado analítico al día siguiente de la intervención con

respecto a la analítica previa a la intervención. Los análisis se han basado en la población por intención de tratar (IT).

De manera previa al análisis se ha evaluado la normalidad de las variables a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Las variables continuas se han expresado como medidas de resumen (medias, medianas) y dispersión (desviaciones estándar, rangos) y las variables categóricas en frecuencia y porcentajes. Por otro lado, las diferencias basales entre grupos en las variables cuantitativas se han comparado usando la prueba de la t de Student, cuando los datos han sido distribuidos normalmente, y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney en caso contrario. Las diferencias entre las variables cualitativas dicotómicas (sexo) se han comparado utilizando la prueba de la Chi-cuadrado. Igualmente, las diferencias entre las variables de eficacia entre los subgrupos determinados por las variables dicotómicas se han comparado mediante la prueba t de Student. Por último, las diferencias entre las variables dicotómicas (ácido tranexámico/placebo, sexo) se han comparado mediante la prueba t de Student. La correlación de Pearson o la Rho de Spearman se ha utilizado para evaluar la asociación entre variables continuas como las puntuaciones de la EVA. Para el análisis intergrupar se ha utilizado la prueba t de Student-Fisher para datos apareados o el análisis de Wilcoxon para observar diferencias para mediciones repetidas.

Una diferencia mayor de medias entre la aplicación de placebo y la aplicación tópica de ácido tranexámico, implica que nuestro estudio consigue disminuir las pérdidas sanguíneas totales y con ello conseguir mejorar su comorbilidad. Todos los valores de p se han basado en una distribución de dos colas y una significación de 0,05. El análisis estadístico se ha realizado con el software SPSS © v. 21.0 (IBM Chicago, IL, EEUU) para Macintosh.

4.27.2 Análisis de seguridad

La seguridad de ácido tranexámico se ha evaluado basándose en los resúmenes de AA. Los pacientes que han recibido cualquier dosis del tratamiento del estudio se han incluido en los análisis de seguridad. Los resultados de los análisis de seguridad se han resumido en la población de seguridad, de acuerdo con el tratamiento que han recibido realmente los pacientes.

Las descripciones literales de los AA originados durante el tratamiento se han adaptado a la terminología del MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) y se han clasificado de acuerdo con los criterios NCI-CTCAE, Versión 4.0. Se han resumido todos los AA, incluyendo los AAG, en cada grupo de tratamiento y de acuerdo con el grado CTCAE. Además, se han resumido en cada grupo de tratamiento los AA que han requerido la suspensión del tratamiento del estudio. Para cada AA experimentado por los pacientes, se han utilizado en los resúmenes la máxima intensidad registrada. Se ha realizado un análisis descriptivo de la frecuencia y proporciones de aparición de AA y/o AAG tanto en el grupo control con placebo como en el que se ha aplicado el ácido tranexámico.

RESULTADOS

La muestra en estudio consta de n=150 sujetos, de los cuales 75 fueron tratados con ácido tranexámico tópico y los otros 75 restantes con placebo.

En este estudio se han recogido los siguientes tipos de variables:

- Variables demográficas: Edad, Sexo, Talla, Peso, IMC.
- Variables clínicas: Tipo de prótesis usada (Sigma/ Triathlon), Tipo de prótesis (CR/PS), Grupo de tratamiento (Ácido tranexámico/Placebo), Escala EVA al mes de la intervención, Inicio de bipedestación (1er día/ 2ndo día/3er día/4to día), Número de días ingresado (1 evolución hasta 12 evoluciones).
- Variables de eficacia: Hemoglobina previa a intervención y posterior a la intervención, Hematocrito previo y posterior a la intervención, TBL (Pérdida total de sangre estimada).
- Variables de seguridad: incidencia y severidad de los acontecimientos adversos, necesidad de reintervención por hematoma posterior, dehiscencia de herida quirúrgica, tasa de infección.

5.1 Análisis de pérdidas

Diez pacientes fueron retirados por diferentes motivos. Tres de ellos no cumplieron criterios de inclusión por ser mayores de 80 años (81, 83 y 85 años respectivamente). Un paciente fue retirado antes de la intervención, pero una vez aleatorizado, por presentar clínica de infección del tracto urinario. Otro paciente también fue retirado antes de la intervención, pero una vez aleatorizado, por presentar alergia a metales. Con otro de los pacientes, tras la realización del abordaje, se decidió cambiar a una Prótesis Unicompartimental, no autorizada en dicho estudio.

Un paciente durante la inserción del platillo tibial cementado sufrió una fractura periprotésica, por lo que, por motivos de seguridad, se descartó la utilización de ácido tranexámico. Otro paciente, tras la colocación de los componentes definitivos tanto tibial como femoral como su inserto, presentaba inestabilidad recurrente, teniendo que cambiar el componente definitivo femoral, aumentando tanto el tiempo quirúrgico como el daño al stock óseo, por lo que se retiró al paciente. Un paciente fue retirado durante la intervención por debilitamiento del tendón rotuliano y no poder seguir el protocolo de actuación habitual. Otro fue retirado por no tener registrada la analítica postquirúrgica de las 24 horas.

Por último, ocurrió un único acontecimiento adverso no relacionado con la medicación a estudio: el paciente presentó globo vesical, que se resolvió con sondaje intermitente. Posteriormente el paciente controló voluntariamente la micción, no relacionándose con la medicación a estudio (recibió placebo). No se ha presentado ninguna de las variables de seguridad analizadas: hematoma postquirúrgico que requiriese drenaje, dehiscencia de herida quirúrgica, o infección.

Pueden observarse en la Figura y Tabla 2, tanto el flujo de pacientes desde el comienzo del ensayo, como el motivo de la retirada de alguno de ellos:

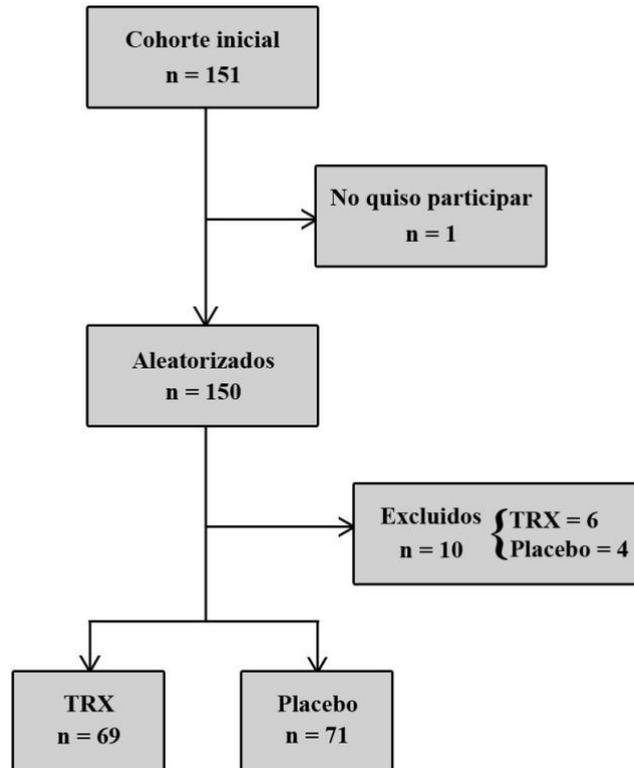


Figura 2: Diagrama de flujo de pacientes

Previo a quirófano	Durante quirófano	Después de quirófano
3 pacientes mayores de 80 años	1 paciente por debilitamiento del tendón rotuliano	1 paciente por pérdida de analítica postquirúrgica
1 paciente por infección tracto urinario	1 paciente por cambio de técnica quirúrgica a prótesis unicompartmental	
1 paciente por alergia a metales	1 paciente por fractura periprotésica	
	1 paciente por inestabilidad protésica	

Tabla 2: Motivo de retirada

5.2 Análisis descriptivo

Se realiza un resumen descriptivo para la muestra general de las variables demográficas y clínicas, Kellgren y ambas clasificaciones de tipo de prótesis.

5.2.1 Variables demográficas

	Media	SD	Min	Max
Edad (años)	69,17	6,45	48	85
Peso (kg)	82,88	12,05	56	122
Talla (m)	1,59	0,09	1,40	1,84
IMC (kg/m ²)	32,73	4,23	21,6	44,28

Tabla 3: Distribución de variables demográficas

- La mayoría de los sujetos en estudio son mujeres (70,7%; n=106), siendo los hombres un 29,3% (n=44). Anexo D
- La edad media de la muestra es de 69,17 años, teniendo sujetos desde los 48 años hasta los 85.
- La distribución del peso en la muestra presenta una media y una mediana próxima o igual a 83 kg (56 - 122), y la media de altura se sitúa en 1,59 m (1,40 - 1,84). El índice de masa corporal medio fue de 32,73 kg/m² (21,6 - 44,28).
- La distribución de TRX y placebo en cuanto a sexo, edad, altura y peso (aplicando el contraste Chi cuadrado o U de Mann Whitney), siguió una distribución normal.

5.2.2 Variables de tipo de prótesis

En cuanto a las características de las prótesis en la muestra, mostradas en la Tabla 4, se puede decir que:

Sigma	Triathlon	CR	PS
65	82	138	10

Tabla 4: Distribución protésica

- La distribución de la prótesis usada es muy balanceada. Se utilizó el tipo Sigma en un 44,2% (n=65) de los sujetos y en un 55,8% (n=82) el tipo Triathlon.
- Sin embargo, la gran mayoría de prótesis fueron CR (93,2%; n=138). Solamente el 6,8% fueron PS (n=10).

Como se puede observar en la Tabla 5, el tipo de prótesis según tratamiento es homogéneo en términos porcentuales. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p-valor=0,94).

	Tranexámico	Placebo
Sigma	33 (0,22)	32 (0,22)
Triathlon	40 (0,27)	42 (0,29)

Tabla 5: Tipo de prótesis según tratamiento

5.3 Descripción Variables Clínicas

Como se puede observar en la Tabla 6, el momento de inicio de bipedestación según tratamiento es homogéneo en términos porcentuales. Se realizó la prueba exacta de Fisher para comparar todas las categorías debido al bajo número de observaciones en

las últimas categorías. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p-valor=0,55).

	Tranexámico	Placebo
Primer día	41 (28%)	39 (27%)
Segundo día	25 (17%)	24 (17%)
Tercer día	5 (3%)	8 (6%)
Cuarto día	0 (0 %)	2 (1%)

Tabla 6: Momento de inicio de bipedestación

5.3.1 Número de días de ingreso

Como se puede observar en la Tabla 7, se realizó la prueba exacta de Fisher para comparar todas las categorías debido al bajo número de observaciones en las últimas categorías. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p-valor=0,14).

Días	Tranexámico	Placebo
2	1 (0,01)	5 (0,03)
3	48 (0,33)	38 (0,26)
4	14 (0,10)	23 (0,16)
5	7 (0,05)	5 (0,03)
6	1 (0,01)	1 (0,01)
11	0 (0,00)	1 (0,01)

Tabla 7: Categorías del número de días de ingreso

5.3.2 Escala EVA

Como se puede observar en la Tabla 8, el reparto de las puntuaciones en la escala de EVA según tratamiento es homogéneo en términos porcentuales. Se realizó la prueba χ^2 para comparar todos rangos definidos de la escala. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p -valor=0,82).

	Tranexámico	Placebo
0	20 (0,14)	20 (0,14)
1-3	13 (0,09)	16 (0,11)
4-6	25 (0,17)	21 (0,15)
7-9	13 (0,09)	16 (0,11)

Tabla 8: Reparto de puntuaciones en la escala de EVA

5.4 Variables de eficacia

5.4.1 Contraste de Kolmogorov-Smirnov

La Normalidad mostrada en la Tabla 9 para las variables TBL, Hemoglobina previa, Hemoglobina posterior, peso e IMC, fue probada mediante K-S si se estudian los 150 sujetos conjuntamente. La distribución que sigue la variable TBL es normal con media de 744,82 ml y desviación estándar de 301,59 ml; Hemoglobina previa sigue una distribución normal con media de 13,66 gr/dl y desviación estándar de 4,41 gr/dl; Hemoglobina posterior sigue una distribución normal con media 11,63 gr/dl y desviación estándar de 1,42 gr/dl; Peso sigue una distribución normal con media de 82,88 kg y desviación estándar de 12,05 kg; IMC sigue una distribución normal con media de 32,74 kg/m² y desviación estándar de 4,23 kg/m². Por otro lado, no se probó la normalidad para las variables diferencia de hemoglobina y talla para toda la muestra.

	Estadístico	P-valor
TBL	0,063	0,190
Hemoglobina previa	0,050	0,462
Hemoglobina posterior	0,043	0,754
Diferencia hemoglobina	0,109	0,000

Tabla 9: Prueba de Normalidad

5.4.2 Hemoglobina previa

La hemoglobina previa se distribuye, como se puede observar en la Tabla 10 y la Figura 3, para el grupo de placebo y bajo tratamiento. Para poder comparar ambos grupos se utilizó el estadístico t de student, para ello se prueba la igualdad de varianzas con el test de Levene, tal y como se muestra en la Tabla 11.

	Estadístico	P-valor
Hemoglobina previa para tranexámico	0,061	0,701
Hemoglobina previa para placebo	0,087	0,177

Tabla 10: Distribución hemoglobina previa

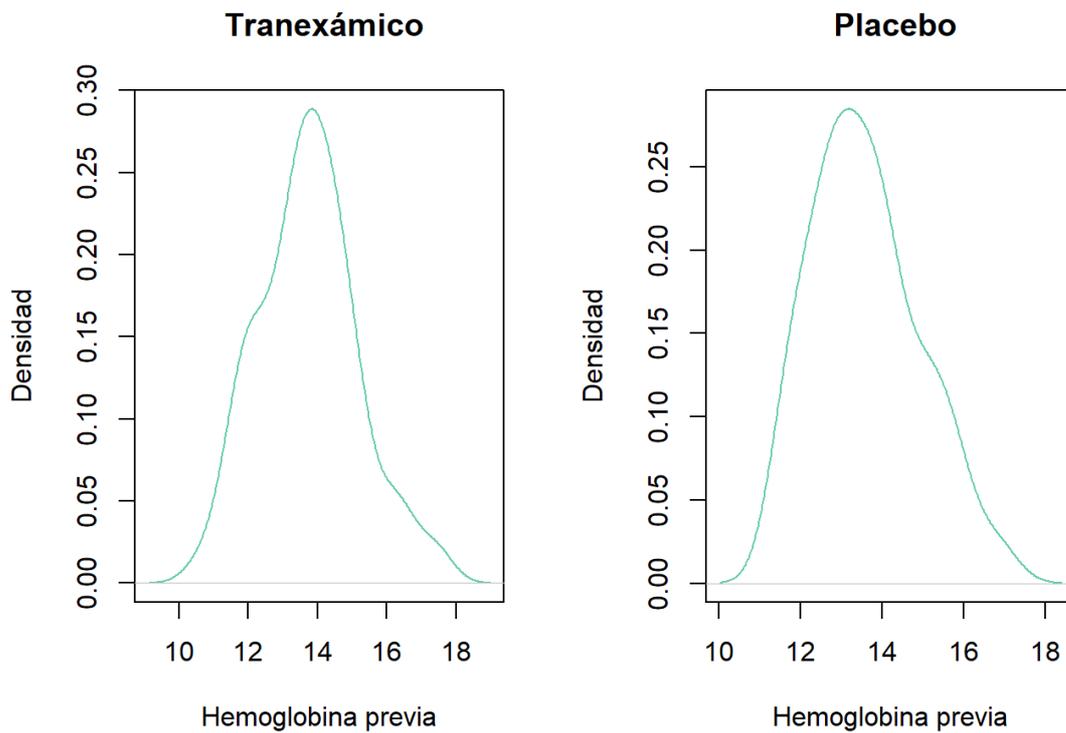


Figura 3: Distribución hemoglobina previa

Estadístico	Límite inferior	Límite superior	P-valor
1,184	0,748	1,874	0,469

Tabla 11: Test de Levene

Una vez demostrada la homogeneidad de varianzas, se compararon los tratamientos mediante el estadístico t^* para grupos con varianzas iguales, tal y como se aprecia en la Tabla 12.

Estadístico	Límite inferior	Límite superior	P-valor	Media Tranexámico	Media Placebo
0,636	-0,301	0,586	0,526	13,737	13,595

Tabla 12: Comparación de tratamientos mediante t^*

No se encontraron diferencias en la hemoglobina previa entre el tratamiento con ácido tranexámico o placebo (p-valor=0,526). Como se observa en la Tabla 13, la hemoglobina previa media es muy similar entre ambos grupos.

Tratamiento	Media	Límite inferior	Límite superior
Tranexámico	13,74	13,41	14,07
Placebo	13,59	13,29	13,90

Tabla 13: Hemoglobina previa media entre grupos

5.4.3 Hematocrito previo

Según la Tabla 14, el nivel de hematocrito previo no se distribuye normalmente para el grupo placebo, aunque sí se probó la normalidad en el grupo tranexámico. Para poder comparar ambos grupos se utilizó la prueba U de Mann Whitney, como se muestra en la Tabla 15.

	Estadístico	P-valor
Hematocrito previo para Tranexámico	0,056	0,804
Hematocrito previo para Placebo	0,133	<0,01

Tabla 14: Hematocrito previo

	Estadístico	P-valor
U de Mann Whitney	3070,5	0,333

Tabla 15: Prueba U de Mann Whitney

No se encontraron diferencias en el nivel de hematocrito previo entre el tratamiento con ácido tranexámico frente a placebo (p-valor=0,333). Como se observa en la Tabla 16, la media de la variable hematocrito previo es muy similar entre grupos.

Tratamiento	Media	Límite inferior	Límite superior
Tranexámico	41,52	40,64	42,39
Placebo	40,65	39,52	41,79

Tabla 16: Media de la variable hematocrito previo

5.4.4 Pérdida total de sangre (Variable Principal):

La pérdida total de sangre (TBL) se distribuye normalmente para ambos grupos de tratamiento tal y como se muestra en la Tabla 17. Por ello se utilizó la prueba t de Student para compararlos basándose en el estadístico t* para varianzas diferentes, ya que la prueba de Levene no pudo demostrar que los grupos tuvieran la misma variabilidad (p-valor=0,02), como se muestra en la Tabla 18.

	Estadístico	P-valor
TBL para Tranexámico	0,058	0,822
TBL para Placebo	0,059	0,764

Tabla 17: TBL

Estadístico	Límite inferior	Límite superior	P-valor
0,572	0,357	0,921	0,022

Tabla 18: Comparación de TBL mediante t*

Según el resultado obtenido mediante la prueba t-Student en la Tabla 19, se puede afirmar que existen diferencias significativas en la pérdida total de sangre (TBL)

comparando el grupo tratado con ácido tranexámico frente al grupo placebo, obteniéndose mayor pérdida de sangre en aquellos pacientes que no se les ha aplicado ácido tranexámico (resultados en Tabla 20 y Figura 4).

Estadístico	Límite inferior	Límite superior	P-valor	Media Tranexámico	Media Placebo
-3,446	-264,073	-71,482	0,001	659,149	826,926

Tabla 19: Resultado obtenido prueba t-Student

Tratamiento	Media	Límite inferior	Límite superior
Tranexámico	662,3	600,8	723,7
Placebo	831,5	752,8	910,2

Tabla 20: Pérdida de sangre

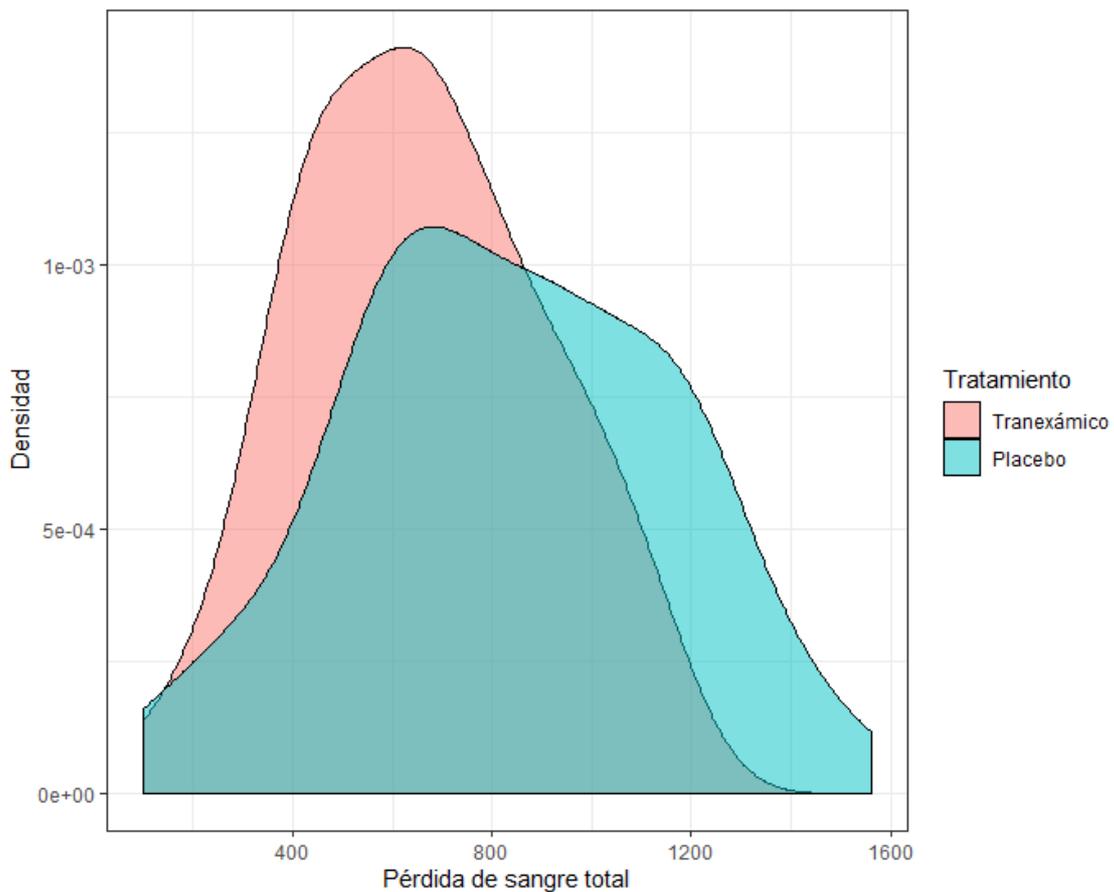


Figura 4: Pérdida de sangre total

5.5 Resultados de seguridad

Ningún paciente, independientemente del brazo de tratamiento al que perteneciera (ya fuera tranexámico o placebo), precisó soporte transfusional.

No hubo ninguna dehiscencia de herida quirúrgica, ninguna infección superficial o profunda, ninguna reintervención quirúrgica por hematoma en ninguno de los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, tuvo lugar un acontecimiento adverso.

Un paciente presentó globo vesical de repetición, por lo que fue mantenido ingresado hasta el día 11 para el intento sin éxito de su resolución. Fue dado de alta a su domicilio con sonda y manejado por su Médico de Atención Primaria. A la visita del mes de la intervención, el paciente ya presentaba micción espontánea y controlada. Fue un AA no relacionado con el fármaco administrado (placebo).

Igualmente, tuvo lugar un acontecimiento adverso grave en un paciente retirado del ensayo, debido a que durante la realización de la cirugía y durante el cierre de la piel se observó que la prótesis era inestable, provocando luxaciones repetidas por lo que se tuvo que prolongar la intervención y modificar el componente femoral y colocar una prótesis posteroestabilizada. Tras la intervención el paciente evolucionó de forma tórpida, falleciendo a las 5 horas de la intervención. De forma inmediata se procedió al desenmascaramiento del fármaco, resultando ser placebo.

DISCUSIÓN

6.1 Discusión

El objetivo de este estudio es demostrar la seguridad y eficacia de la administración tópica de ácido tranexámico en pacientes intervenidos mediante prótesis de rodilla por artrosis severa para disminuir las pérdidas de sangre.

Disminuir las pérdidas sanguíneas conlleva una serie de beneficios hacia el paciente, como son la disminución del hematoma periprotésico y del cansancio postoperatorio, recuperación precoz y sobre todo, lo más destacable es la disminución de la tasa de transfusión, ya que esta es un recurso finito, no siempre disponible, y con algunos riesgos como son la transmisión de infecciones, reacciones autoinmunes y reacciones anafilácticas [30, 31].

Las medidas para disminuir la tasa de transfusión de sangre alogénica englobadas en el concepto de “Patient Blood Management” (PBM) [32 - 37] incluyen la optimización de la hemoglobina preoperatoria, la disminución del sangrado en quirófano y la mejora de la tolerancia a la anemia del paciente. La eficacia, seguridad y recomendaciones de estas medidas han sido recogidas en la actualización del Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión [15] y en la Guía Europea de Manejo del Sangrado Perioperatorio Grave [38], así como en la guía americana de la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos (AAOS) [39].

En Cirugía Ortopédica, y en especial en la cirugía protésica, durante la realización de la intervención se produce una fase de hiperfibrinólisis que provoca un aumento del sangrado, ya sea por la agresión quirúrgica o por la utilización de la isquemia [40, 41]. Es aquí donde interviene el fármaco ácido tranexámico que actúa bloqueando el paso de plasminógeno a plasmina, bloqueando así la lisis de fibrina y del coágulo; por tanto, la hemorragia disminuye.

Este fármaco, el ácido trans-4-(aminometil)-ciclohexanocarboxílico, fue descubierto y analizado por Okamoto [42, 43] en 1962 para disminuir el estado de hiperfibrinólisis que provocaban ciertas enfermedades, como pueden ser la cirrosis hepática, enfermedades metastásicas, desprendimiento de placenta y grandes cirugías [44]. Sin embargo, no fue hasta el año 2011 cuando se utilizó por primera vez en Cirugía Ortopédica [45]. A partir de este momento y, sobre todo a partir 2013, como se observa en la Figura 5, es cuando los cirujanos ortopedas comienzan a publicar los resultados del uso de este medicamento para disminuir las pérdidas sanguíneas en sus pacientes, así como para conseguir una recuperación precoz, primero en los pacientes intervenidos de prótesis de rodilla y cadera [46] y posteriormente en la columna [47].

Hoy en día, los esfuerzos se centran en intentar conocer la mejor vía de administración, la dosis y el número de dosis con mayor efectividad y menor número de efectos adversos, así como el momento idóneo de la administración del ácido tranexámico [48].

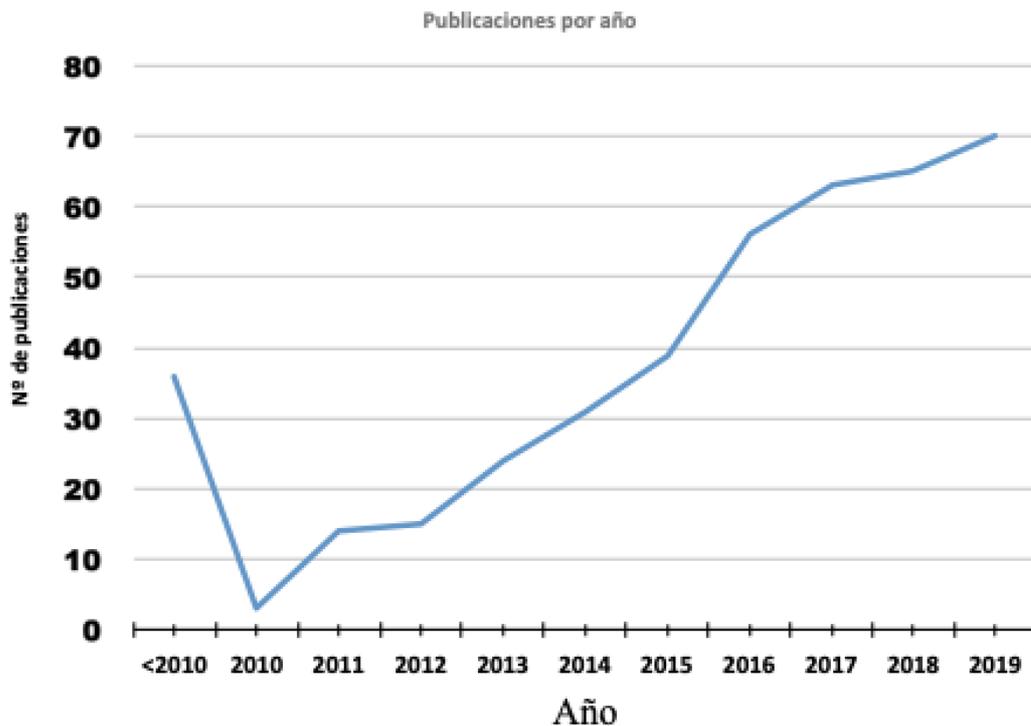


Figura 5: Publicaciones por año.
Términos de Búsqueda en Pubmed: tranexamic acid knee surgery

6.1.1 Beneficios en la aplicación de ácido tranexámico

En el presente estudio se obtiene como resultado una disminución de un 20 % (167,78 ml) de pérdidas totales de sangre de media con la administración del ácido tranexámico frente a placebo en la cirugía protésica de rodilla.

El primer estudio que realizó una comparación de ácido tranexámico frente a placebo en cirugía protésica de rodilla fue el llevado a cabo por Akizuki et al. en 1997, con una reducción de pérdidas sanguíneas de 235 ml de media [49]. Sin embargo, no fue hasta el año 2010 cuando Wong et al. publicó el siguiente estudio en el que con una metodología similar al nuestro pero analizando tres brazos de tratamiento (en el primero se administró 1,5g de ácido tranexámico, el segundo 3 gr; y en el tercer grupo o grupo control placebo), observó una reducción en las pérdidas sanguíneas de 315 ml de media en el primer brazo tratamiento y de 402 ml en el segundo en comparación con placebo

[50]. Más tarde, en 2013 y 2014, König et al. [25] y Georgiadis et al. [51] demostraron una reducción en la pérdida de sangre de 353 y 231 ml de media respectivamente.

Es fundamental utilizar una metodología similar en cuanto a los gestos quirúrgicos cuando comparamos dos brazos de tratamiento, de lo contrario se puede incurrir fácilmente en sesgos y obtener mayores diferencias no solamente debidas a la administración del fármaco, como se puede comprobar en el estudio realizado por Morais et al. [46].

La principal consecuencia del ahorro en las pérdidas sanguíneas conseguida por el ácido tranexámico en comparación con placebo es la disminución de la tasa de transfusión. Al igual que en este estudio, donde la tasa de transfusión fue de cero en los pacientes tratados con ácido tranexámico, otros estudios han demostrado no ser necesaria la transfusión cuando se administra ácido tranexámico tópico [52 - 54] en la cirugía protésica de rodilla.

Cuando en este ensayo se analizaron las variables funcionales, por ejemplo tiempo de inicio de la bipedestación tras la cirugía, Escala EVA al mes de la intervención y días de ingreso, al igual que en el estudio realizado por Fernandes et al., no se encontraron diferencias significativas en el momento de la administración del ácido tranexámico tópico o placebo [55].

En 2018, Grosso et al. [56] propuso analizar como variable principal del estudio la mejoría de los resultados funcionales y de recuperación con la administración intravenosa de ácido tranexámico. Para ello, se aleatorizó 560 pacientes en dos brazos de tratamiento, el primer grupo recibió ácido tranexámico y el segundo placebo, y el resultado obtenido fue que los pacientes a los que se administró ácido tranexámico fueron capaces de deambular más a partir del segundo día. Sin embargo, al igual que

sucede en este estudio, no obtuvieron diferencias en la escala EVA ni en el balance articular.

En el artículo publicado por Serrano et al. [57] se analizaron los resultados funcionales postquirúrgicos con la escala Knee Society Score (KSS) y se observó que existían diferencias entre los grupos ácido tranexámico 3g tópico y placebo a las 6 semanas a favor del fármaco, pero no a los cuatro meses.

En el artículo publicado por Ishida et al., la inflamación de rodilla en el grupo de pacientes que reciben ácido tranexámico es menor que a los que se les administra placebo, en consonancia con que los pacientes que reciben tranexámico tienen una recuperación más confortable [58]. Sin embargo, no se analizó la EVA durante la estancia hospitalaria para comprobar si existía concordancia entre el perímetro de la rodilla intervenida y el dolor percibido por el paciente.

En 2019, Hirose et al. llevó a cabo un análisis del efecto de administrar ácido tranexámico intraarticular después del cierre de la herida quirúrgica sobre el balance articular en pacientes sometidos a cirugía protésica de rodilla. Para ello, se hizo la comprobación de dicha variable en 44 pacientes sometidos a la inyección periarticular de ácido tranexámico y 44 pacientes en los que no se realizó dicha intervención y se obtuvo una mejoría en el BA al cuarto, décimo y decimocuarto día. Sin embargo, no hubo mejoría en el test de los diez metros de deambulación, la escala EVA o la fuerza muscular [59].

Estas diferencias existentes entre los distintos estudios en cuanto a los resultados funcionales se deben probablemente al análisis de múltiples variables secundarias. Por tanto, se considera fundamental la realización de un protocolo previo a la realización del estudio para definir claramente el objetivo principal, así como el tamaño muestral.

6.1.2 Perfil de seguridad del ácido tranexámico

Dentro de las posibles reacciones adversas de la administración de ácido tranexámico cabe destacar los eventos tromboembólicos, tal como se describe en su ficha técnica [60]. Sin embargo, en este ensayo clínico no se han reportado casos de complicación tromboembólica en ninguno de los dos brazos de tratamiento. Tampoco se han registrado otros eventos relacionados con la técnica quirúrgica como dehiscencia de la herida quirúrgica, hematoma con necesidad de drenaje o sangrado no controlable. El mismo resultado obtuvieron estudios similares como los realizados por König et al. [25], Wong et al. [50] y Georgiadis et al. [51], en los que no se observó aumento en la incidencia de tromboembolismo ni de ninguna otra complicación cuando los pacientes recibieron ácido tranexámico tópico.

En un meta-análisis realizado en 2018 [61], en el que se incluyeron 73 ensayos clínicos con un total de 6953 pacientes intervenidos de cirugía protésica mayor en los que se había administrado ácido tranexámico por vía intravenosa, se concluyó que la incidencia general de tromboembolismo venoso fue del 2,1% en los pacientes que recibieron ácido tranexámico frente al 2% en el grupo control.

Los ensayos clínicos a menudo seleccionan a los pacientes con criterios de inclusión estrictos que no reflejan la práctica clínica habitual (falta de validez externa). Por ejemplo, en el presente ensayo clínico se excluyeron los pacientes de elevado riesgo quirúrgico. Por este motivo, en el estudio realizado por Poeran et al. en 2014 se llevó a cabo un análisis retrospectivo donde se comparó el perfil de seguridad de 872.416 pacientes intervenidos de prótesis de rodilla y cadera en 510 hospitales de los Estados Unidos. De estos 557.732 pacientes sometidos a cirugía protésica de rodilla, 12.310 recibieron ácido tranexámico intravenoso. El estudio concluye que aquellos que recibieron ácido tranexámico mostraron una menor tasa de complicaciones

tromboembólicas (0,6% vs 0,8%), así como una disminución de fallo renal agudo (1,2% vs 1,6%) con una diferencia estadísticamente significativa [62]. Resultados similares obtuvo Sabbag [63], en su estudio se observa que la administración de ácido tranexámico en los pacientes que habían presentado un episodio de tromboembolismo no aumentaba el riesgo de volver a presentar un nuevo episodio cuando eran sometidos a una cirugía protésica de rodilla.

A principios de 2020, el ensayo de Porter et al. [64] analizaba el perfil de seguridad del ácido tranexámico en 22.491 pacientes intervenidos de cirugía protésica de rodilla. Del total de pacientes, 5.501 presentaban un perfil de alto riesgo tromboembólico (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, bypass coronario, stents cardiacos previo) y 16.990 un perfil bajo de riesgo tromboembólico. Se administró ácido tranexámico a un total de 11.289 pacientes, aproximadamente la mitad de cada grupo, sin que se encontrara una mayor incidencia de eventos tromboembólicos en los pacientes que recibieron ácido tranexámico con alto riesgo frente los que no lo recibieron (Odds ratio=1, 0,85-1,18).

La importancia de estos artículos es mayor porque reflejan los resultados de la práctica clínica habitual, aumentando por tanto la validez externa.

6.1.3 Dosis, vía de administración y número de dosis

En el presente estudio se ha administrado una única dosis tópica de 3g de ácido tranexámico tras la colocación definitiva de los componentes protésicos en la artroplastia de rodilla. Sin embargo, existen estudios en los que se ha utilizado distintas dosis, distintas vías de administración, e incluso se han administrado varias dosis del fármaco [65].

La mayoría de los estudios utilizan dosis totales que varían de 1 a 3g [48, 66]. La dosis elegida en este ensayo fue empleada por primera vez en 2014 por Wong [50] para la cirugía protésica de rodilla, y posteriormente también fue utilizada en los estudios realizados por Gomez-Barrena [14], Abdel [67] y Serrano [57], entre otros. No se han realizado ensayos clínicos formales de búsqueda de dosis, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela.

La administración intravenosa de ácido tranexámico es actualmente la vía más utilizada [32, 68 - 70]. La vía de administración tópica surgió como alternativa a la intravenosa, al considerarse que mediante esta vía se alcanzarían menores concentraciones plasmáticas del fármaco, con una eficacia similar pero con una menor tasa de efectos adversos [71]. Se ha demostrado que las formulaciones de ácido tranexámico tópica, intravenosa y oral en los estudios más recientes [72, 73], fueron todas superiores a placebo en cuanto a la disminución de pérdidas hemáticas y el riesgo de transfusión, mientras que ninguna formulación fue claramente superior cuando se compararon entre sí y todas mostraron un perfil de seguridad similar [48, 74 - 83]. Se han realizado estudios donde han administrado varias dosis de ácido tranexámico [74, 84, 85] o incluso se han utilizado dos vías de administración en una misma intervención quirúrgica.

En el estudio de Lee [86] se analizaron cuatro brazos de tratamiento. En el primero solo se administró ácido tranexámico intravenoso; en el segundo, tópico; en el tercero, intravenoso y 1g tópico; y en el cuarto, intravenoso y 2g tópico. Los tres últimos brazos de tratamiento en los que se usó la formulación tópica del fármaco, mostraron una menor pérdida de sangre, pero en ningún brazo de tratamiento se requirió transfusión sanguínea ni se demostró un perfil de seguridad distinto entre ellos.

El meta-análisis de Xiong et al. [87] incluyó 6 ensayos clínicos donde se administraron de forma conjunta ácido tranexámico intravenoso y tópico, cuyos resultados demostraron una menor pérdida de sangre y similar tasa de transfusión. Resultados similares mostraron los estudios publicados por Li [88], Tsukada [89] o Zhang [90], entre otros.

6.1.4 Cirugía protésica de cadera y ácido tranexámico

Conceptualmente la cirugía protésica de cadera es muy similar a la cirugía reconstructiva de rodilla, ambas sacrifican la articulación para implantar los componentes protésicos. Por este motivo, merece una mención especial.

Se estima que la pérdida media de sangre en la cirugía protésica de cadera es de 1.236ml [91, 92]. La consecuencia es que muchos pacientes necesitan recibir transfusión sanguínea, hasta un 30% según algunas series [93 - 95].

Diferentes meta-análisis [62, 94] concluyen que tanto la administración tópica como la intravenosa de ácido tranexámico, disminuyen las pérdidas totales de sangre y la necesidad de transfusión entre un 60-70% [96]. En cuanto a la dosis, en la guía de práctica clínica respaldada por Asociación Americana de Cirujanos de Cadera y Rodilla, la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor, la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos, la Sociedad de Cadera y la Sociedad de Rodilla publicada en 2016 [65], se recomienda utilizar la misma dosis en la cirugía protésica de cadera y rodilla.

Un estudio metodológicamente muy similar a este ensayo fue realizado en 2017 en Valladolid [92]. Consistió en un estudio prospectivo, doble ciego, enmascarado y aleatorizado, pero con la diferencia de que no cumple con los requerimientos necesarios para poder ser considerado como ensayo clínico. En él se incluyeron a 119 pacientes, el 52,9% se aleatorizaron al grupo control y el 47,1% al grupo tranexámico. El grupo que

recibió ácido tranexámico presentó una menor pérdida media de sangre; 1216,75 ml frente a los 1542,12 ml de sangre perdidos en el grupo placebo. Como consecuencia, el porcentaje de transfusión también disminuyó del 36% al 19%.

Incluso en pacientes con fracturas de cadera tratados con cirugía protésica, el uso del ácido tranexámico disminuye el riesgo de transfusión sanguínea sin aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos [86, 97]. Sin embargo, la pérdida hemática que provoca la propia fractura y el diferente perfil de comorbilidades del paciente anciano en comparación con el ortopédico, comporta un perfil de eficacia menor y de complicaciones y efectos secundarios más inciertos.

6.2 Dificultades y limitaciones del Ensayo Clínico

A pesar del intento de realizar este ensayo con la máxima rigurosidad, se enumeran las posibles limitaciones o dificultades que han podido existir o puede tener el estudio:

- Los sujetos asistentes a este centro no tienen por qué ser representativos de toda la población en la Provincia de Cádiz.
- Los ensayos clínicos con medicamentos analizan los resultados en condiciones ideales que difícilmente se presentan en la práctica clínica y esta es una limitación inherente a su condición de ensayo clínico (falta de validez externa).
- La participación de distintos cirujanos (aunque utilizan la misma vía de abordaje, misma técnica quirúrgica y misma prótesis) pueden haber generado diferencias en el sangrado intraoperatorio de los pacientes.
- Al tratarse de un ensayo clínico, los pacientes incluidos en el estudio han tenido un seguimiento más estrecho del que lo tienen los pacientes en la práctica clínica habitual. Ello puede haber motivado positivamente a los cirujanos a modificar los tiempos de inicio de la bipedestación y tiempo de ingreso hospitalario.

6.3 Puntos fuertes del ensayo clínico

El ensayo clínico se ha basado en un riguroso protocolo con una potencia estadística suficiente para que el estudio respondiera al objetivo principal, estableciendo causalidad entre la intervención y el resultado.

Se ha vigilado desde el diseño del protocolo hasta la publicación de los resultados, que se cumplieran todos los ítems recomendados por la declaración CONSORT 2010 para un ensayo clínico.

Todo ello lo convierte en un estudio con nivel de evidencia y grado de recomendación Ib según la valoración del Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford (OCEBM).

Así mismo, ha superado todos los requisitos regulatorios, consiguiendo la autorización de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y del Comité Ético de Investigación con medicamentos.

Por último, destacar que es un ensayo clínico independiente de la industria farmacéutica, que no ha recibido financiación y que, por tanto, no existe conflicto de intereses entre los investigadores.

CONCLUSIONES

Desde el punto de vista del cirujano ortopeda en la cirugía protésica de rodilla, la administración tópica de 3 gramos de ácido tranexámico en una única dosis tras la colocación de los componentes protésicos es una forma segura y eficaz de reducir las pérdidas de sangre.

Dada la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en las variables funcionales (inicio de la bipedestación, tiempo de ingreso hospitalario, evaluación del dolor al mes), así como en la tasa de transfusión, se subraya la importancia de la realización de una técnica quirúrgica depurada tal y como se describe en el protocolo.

Finalmente, se concluye que es necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos que comparen los resultados funcionales de la aplicación de ácido tranexámico tópico frente a placebo como objetivo principal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2004;12, Supplement: 31–3
2. Canale ST. *Campbell Cirugía Ortopédica*. Vol. 1. 11^a ed. España: Elsevier; 2009
3. Culvenor AG, Engen CN, Øiestad BE, Engebretsen L, Risberg MA. Defining the presence of radiographic knee osteoarthritis: a comparison between the Kellgren and Lawrence system and OARSI atlas criteria. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015; 23(12): 3532–9
4. Hernández-Vaquero D, Fernández-Carreira JM. Relationship between radiological grading and clinical status in knee osteoarthritis. a multicentric study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2012; 13: 194
5. Xie D-X, Zeng C, Wang Y-L, Li Y-S, Wei J, Li H, et al. A Single-Dose Intra-Articular Morphine plus Bupivacaine versus Morphine Alone following Knee Arthroscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015; 10(10): e0140512
6. Askari A, Gholami T, NaghiZadeh MM, Farjam M, Kouhpayeh SA, Shahabfard Z. Hyaluronic acid compared with corticosteroid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized control trail. *Springerplus* [Internet]. 2016 Apr 12 [cited 2016 Oct 21]; 5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4828353/>

7. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2002 Jul 11; 347 (2): 81–8
8. Figueroa D, Calvo R, Villalón IE, Meleán P, Novoa F, Vaisman A. Clinical outcomes after arthroscopic treatment of knee osteoarthritis. *Knee.* 2013 Dec; 20 (6): 591–4
9. Khanna V, Tushinski DM, Soever LJ, Vincent AD, Backstein DJ. Above knee amputation following total knee arthroplasty: when enough is enough. *J Arthroplasty.* 2015 Apr; 30 (4): 658–62
10. Tzatzairis TK, Drosos GI, Kotsios SE, Ververidis AN, Vogiatzaki TD, Kazakos KI. Intravenous vs Topical Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty Without Tourniquet Application: A Randomized Controlled Study. *J Arthroplasty.* 2016 Nov; 31 (11): 2465–70
11. Sadigursky D, Andion D, Boureau P, Ferrerira MC, Carneiro RJF, Colavolpe PO. Effect of tranexamic acid on bleeding control in total knee arthroplasty. *Acta Ortop Bas.* 2016; 24 (3): 131–6
12. Mandalia V, Eyres K, Schranz P, Toms AD. Evaluation of patients with a painful total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2008 Mar; 90 (3): 265–71.
13. May JH, Rieser GR, Williams CG, Markert RJ, Bauman RD, Lawless MW. The Assessment of Blood Loss During Total Knee Arthroplasty When Comparing Intravenous vs Intracapsular Administration of Tranexamic Acid. *J Arthroplasty.* 2016 Nov; 31 (11): 2452–7
14. Wei W, Wei B. Comparison of topical and intravenous tranexamic acid on blood loss and transfusion rates in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014 Nov; 29 (11): 2113–6

15. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, et al. 2013: Documento “Sevilla” de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica: Actualización del Documento «Sevilla». *Farmacia Hospitalaria*. 2013 Jun; 37 (3): 209–35
16. CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9771): 1096-101
17. Aguilera-Roig X, Jordán-Sales M, Natera-Cisneros L, Monllau-García JC, Martínez-Zapata MJ. Ácido tranexámico en cirugía ortopédica. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. 2014; 58 (1): 52–6
18. Sanz-Reig J, Parra Ruiz B, Ferrández Martínez J, Martínez López JF. Dosis única intravenosa de ácido tranexámico como medida de ahorro transfusional en prótesis total primaria de rodilla. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. 2016 Mar; 60 (2): 106–12
19. Lin ZX, Woolf SK. Safety, Efficacy, and Cost-effectiveness of Tranexamic Acid in Orthopedic Surgery. *Orthopedics*. 2016 Apr; 39 (2): 119–30
20. Xu X, Xiong S, Wang Z, Li X, Liu W. Topical administration of tranexamic acid in total hip arthroplasty: A meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Drug Discov Ther*. 2015 Jun; 9 (3): 173–7
21. Alshryda S, Mason JM, Sarda P, Lou T, Stanley M, Wu J, et al. The effect of tranexamic acid on artificial joint materials: a biomechanical study (the bioTRANX study). *J Orthop Traumatol*. 2015 Mar; 16 (1): 27–34

22. Emara WM, Moez KK, Elkhoully AH. Topical versus intravenous tranexamic acid as a blood conservation intervention for reduction of post-operative bleeding in hemiarthroplasty. *Anesth Essays Res.* 2014 Apr; 8 (1): 48–53
23. 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 Dec; 29 (12): 2452–6
24. Chang C-H, Chang Y, Chen DW, Ueng SWN, Lee MS. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates associated with primary total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 May; 472 (5): 1552–7
25. Konig G, Hamlin BR, Waters JH. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates in total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013 Oct; 28 (9): 1473–6
26. Watanabe T, Muneta T, Yagishita K, Hara K, Koga H, Sekiya I. Closed Suction Drainage Is Not Necessary for Total Knee Arthroplasty: A Prospective Study on Simultaneous Bilateral Surgeries of a Mean Follow-Up of 5.5 Years. *J Arthroplasty.* 2016 Mar; 31 (3): 641–5
27. Si H-B, Yang T-M, Zeng Y, Shen B. No clear benefit or drawback to the use of closed drainage after primary total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Apr 26; 17: 183
28. Chen JY, Lee WC, Chan HY, Chang PCC, Lo NN, Yeo SJ. Drain use in total knee arthroplasty is neither associated with a greater transfusion rate nor a longer hospital stay. *Int Orthop.* 2016 Jun 13
29. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volumen in normal human adults. *Surgery. Fer.* 1962; 51 (2): 224-232

30. Sahu S, Hemlata, Verma A. Adverse events related to blood transfusion. *Indian J Anaesth.* 2014; 58: 543 – 51
31. Dong Z, Han L, Song Y, Qi J, Wang F. Hemostatic techniques to reduce blood transfusion after primary TKA: a meta-analysis and systematic review. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019; 139: 1785–1796
32. Basora M, Colomina MJ. Ácido tranexámico en cirugía ortopédica: un cambio de paradigma transfusional. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2019.
33. Canillas F, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA, Pavía-Molina J, Gómez-Luque A, Muñoz M. Patient Blood Management in orthopedic surgery. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2015; 59 (3): 137-149
34. Moráis S, Ortega-Andreu M, Rodríguez-Merchán EC. Blood transfusion after primary total knee arthroplasty can be significantly minimised through a multimodal blood-loss prevention approach. *Int Orthop.* 2014; 38: 347–354
35. Arslan A, Görmeli G. Using intra-articular tranexamic acid in total knee replacement surgery with and without bleeding control: a prospective randomized double blind study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22 (18): 6127-6132
36. Dao P, Massin P. Blood management in enhanced recovery after hip and knee replacement. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019
37. 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): 441-454
38. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines

- from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34: 332–395
39. Dingel A, Murray J, Carey J, Cummins D, Shea K. A Clinical Practice Guideline. In: Musahl V. et al. (eds) Berlin, Heidelberg: Basic Methods Handbook for Clinical Orthopaedic Research; 2019
 40. Blanié A, Bellamy L, Rhayem Y, Flaujac C, Samama CH, Fontenay M, et al. Duration of Postoperative Fibrinolysis after Total Hip or Knee Replacement: A Laboratory Follow-up Study. *Thrombosis Research.* 2013; 131: 6-11
 41. Katsumata S, Nagashima M, Kato K, Tachihara A, Wauke K, Saito S, et al. Changes in coagulation-fibrinolysis marker and neutrophil elastase following the use of tourniquet during total knee arthroplasty and the influence of neutrophil elastase on thromboembolism. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005; 49 (4): 510-516
 42. Okamoto S, Okamoto U. Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid: amcha. A new potent inhibitor of the fibrinolysis. *Keio J of Med.* 1962; 11 (3): 105-115
 43. Okamoto S, Sato S, Takada Y, Okamoto U. An active stereo-isomer (trans-form) of amcha and its antifibrinolytic (anti-plasmatic) action in vitro in vivo. *Keio J Med.* 1964; 18 (4): 177-185
 44. Van de Loo J. Patología de la Coagulación y Fibrinólisis. Posibilidades Terapéuticas de la Intervención en ambos sistemas. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol.* 1967; 18 (5): 327-32
 45. Benoni G, Carlsson A, Petersson C, Fredin H. Does tranexamic acid reduce blood loss in knee arthroplasty? *Am J Knee Surg.* 1995; 8 (3): 88
 46. Irisson E, Hemon 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

47. Colomina MJ, Koo M, Basora M, Pizones J, Mora L, Bagó J. Intraoperative tranexamic acid use in major spine surgery in adults: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesth.* 2015;32: 380–390
48. Fillingham Y, Ramkumar D, Jevsevar D, Yates A, Shores P, Mullen K, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2018;33(10): 3083-3089.
49. Akizuki S1, Yasukawa Y, Takizawa T. A new method of hemostasis for cementless total knee arthroplasty. *Bull Hosp Jt Dis.* 1997; 56 (4): 222-4
50. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed N, Roderick Davey J, Ghandy R, et al. Topical Application of Tranexamic Acid Reduces Postoperative Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Sur Am.* 2010; 92 (15): 2503-2513
51. Georgiadis A, Muh S, Silverton C, Weir R, Laker M. A Prospective Double-Blind Placebo Controlled Trial of Topical Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013; 28 (8): 78-82
52. Wang C, Sun Z, Liu J, Cao J, Li Z. Safety and efficacy of intra-articular tranexamic acid injection without drainage on blood loss in total knee arthroplasty: A randomized clinical trial. *Int J Surg.* 2015; 20: 1-7
53. Chambers S, Tidwell L, Kerkhof A, Smith R, Mihalko W. Topical Tranexamic Acid Is Effective in Cementless Total Knee Arthroplasty. *Orthop Clin N Am.* 2020; 51 (1): 7-11
54. Tille E, Mysliwietz J, Beyer F, Postler A, Lützner J. Intraarticular use of tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rate after primary total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20: 341

55. Guerreiro JPF, Badaro BS, Balbino JRM, Danieli MV, Queiroz AO, Cataneo DC. Application of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty – Prospective Randomized Trial. *Open Orthop J.* 2017; 29: 1049-1057.
56. Grosso M, Trofa D, Danoff J, Hickernell T, Murtaugh T, Lakra A, et al. Tranexamic acid increases early perioperative functional outcomes after total knee arthroplasty. *Arthroplast Today.* 2018; 4: 74-77
57. Serrano L, Goudarz Mehdikhani K, Cáceres L, Lee YY, Della Valle A. Topical tranexamic acid may improve early functional outcomes of primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31:1449-1452.
58. 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: 1639–1645
59. Hirose H, Ogawa H, Matsumoto K, Akiyama H. Periarticular injection of tranexamic acid promotes early recovery of the range of knee motion after total knee arthroplasty. *J Orthop Surg.* 2019; 27 (3): 1–6
60. Ficha técnica Amchafibrin 500mg solución inyectable. Disponible en: https://aemps.es/cima/pdfs/es/ft/53939/FT_53939.pdf
61. Franchini M, Mengoli C, Marietta M, Marano G, Vaglio S, Pupella, S, et al. Safety of intravenous tranexamic acid in patients undergoing major orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Blood Transfus.* 2018; 16 (1): 36-43
62. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Opperer 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: 1-10
63. Sabbag O, Abdel M, Amundson A, Larson D, Pagnano M. Tranexamic Acid Was Safe in Arthroplasty Patients With a History of Venous Thromboembolism: A Matched Outcome Study. *J Arthroplasty*. 2017; 32 (9): 246-250
64. Porter S, White L, Osagiede O, Robards C, Spaulding A. Tranexamic Acid Administration Is Not Associated With an Increase in Complications in High-Risk Patients Undergoing Primary Total Knee or Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Case-Control Study of 38,220 Patients. *J Arthroplasty*. 2019; 35 (1): 45-51
65. Fillingham Y, Ramkumar D, Jevsevar D, Yates A, Bini S, Clarke H, et al. Tranexamic Acid Use in Total Joint Arthroplasty: The Clinical Practice Guidelines Endorsed by 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. *J Arthroplasty*. 2018; 33 (10): 3065-3069
66. Gomez-Barrena E, Ortega-Andreu M, Padilla-Eguiluz N, 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 (23):1937-1944
67. Abdel M, Chalmers B, Taunton M, Pagnano M, Trousdale R, Sierra R, et al. 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 (12): 1023-1029

68. Castro-Menéndez M, Pena-Paz S, Rocha-García F, Rodríguez-Casas N, Huicizo R, Montero-Viéites A. Efficacy of 2 grammes of intravenous tranexamic acid in the reduction of post-surgical bleeding after total hip and knee replacement. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2016; 60 (5): 315-324
69. Kuo FC, Lin PY, Wang JW, Lin PC, Lee MS, Chen AF. Intravenous tranexamic acid use in revision total joint arthroplasty: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12: 3163-3170
70. Aytuluk HG, Yaka HO. Tranexamic acid is effective in lower doses with infusion in total knee arthroplasty. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2019; 53: 81-85
71. Jules-Elysee K, Tseng A, Sculco T, Baaklini L, McLawhorn A, 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): 2120-2128
72. Guo P, He Z, Wang Y, Gao F, Sun W, Guo W, et al. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in total knee arthroplasty. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018; 97 (18): 1-8
73. Wang D, Luo Z-Y, Yu Z-P, Liu L-X, Chen C, Meng W-K, et al. The antifibrinolytic and anti-inflammatory effects of multiple doses of oral tranexamic acid in total knee arthroplasty patients: a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2018; 16: 2442–53.
74. Cao G, Xie J, Huang Z, Huang Q, Chen G, Lei Y, et al. Efficacy and safety of multiple boluses of oral versus intravenous tranexamic acid at reducing blood

- loss after primary total knee arthroplasty without a tourniquet: A prospective randomized clinical trial. *Thromb Research*. 2018; 171: 68-73.
75. Wang F, Zhao KC, Zhao MM, Zhao DZ. The efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after primary total knee and hip arthroplasty. *Medicine*. 2018; 97 (36): 1-9
 76. Sun Q, Li J, Chen J, Zheng C, Liu C, Jia Y. Comparison of intravenous, topical or combined routes of tranexamic acid administration in patients undergoing total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Open*. 2019; 9: e024350
 77. Wang D, Wang H, Cao C, Li L, Meng WK, Pei FX, et al. Tranexamic acid in primary total knee arthroplasty without tourniquet: a randomized, controlled trial of oral versus intravenous versus topical administration. *Sci Rep*. 2018; 8: 1-9
 78. Xie J, Hu Q, Huang Q, Ma J, Lei Y, Pei F. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty: An updated meta-analysis. *Elsevier. Thromb Research*; 153: 28-36
 79. Cornell CN. What is the Ideal Route of Administration of Tranexamic Acid in TKA? A Randomized Controlled Trial. *Clin Orthop Relat Res*. 1997; 475: 1997–1998
 80. Stowers M, Aoina J, Vane A, Poutawera V, Hill AG, Munro JT. Tranexamic Acid in Knee Surgery StudydA Multicentered, Randomized, Controlled Trial. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 3379-3384
 81. Wang Z, Shen X. The efficacy of combined intra-articular and intravenous tranexamic acid for blood loss in primary total knee arthroplasty. *Medicine*. 2017; 96 (42): 1-9

82. Zekcer A, Del Priori R, Tieppo C, Soares Da Silva R, Severino N. Comparative study of topical vs. intravenous tranexamic acid regarding blood loss in total knee arthroplasty. *Rev Bras Ortop.* 2017; 52 (5): 589-595
83. King L, Randle R, Dare W, Bernaitis N. Comparison of oral vs. combined topical/intravenous/oral tranexamic acid in the prevention of blood loss in total knee arthroplasty: A randomised clinical trial. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019; 105: 1073-1077
84. Legnani C, Oriani G, Parente F, Ventura A. Reducing transfusion requirements following total knee arthroplasty: effectiveness of a double infusion of tranexamic acid. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23: 2253-2256
85. Tzatzairis T, Drosos GI, Vogiatzaki T, Tilkeridis K, Ververidis A, Kazakos K. Multiple intravenous tranexamic acid doses in total knee arthroplasty without tourniquet: a randomized controlled study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019; 139: 859–868
86. Lee S, Chong S, Balasubramanian D, Gon Na Y, Kyun Kim T. What is the Ideal Route of Administration of Tranexamic Acid in TKA? A Randomized Controlled Trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 1987–1996
87. Xiong H, Liu Y, Zeng Y, Wu Y, Shen B. The efficacy and safety of combined administration of intravenous and topical tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018; 19 (321): 1-11
88. Li J, Li H, Zhao H, Wang J, Liu S, Song Y, et al. Combined use of intravenous and topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2017; 12 (22): 1-10

89. Tsukada S, Wakui M. Combined Intravenous and Intra-Articular Tranexamic Acid in Simultaneous Bilateral Total Knee Arthroplasty without Tourniquet Use. *JBJS Open Access*. 2017; 2 (2): 0002
90. Zhang Y, Yang B, Sun XD, Zhang Z. Combined intravenous and intra-articular tranexamic acid administration in total knee arthroplasty for preventing blood loss and hyperfibrinolysis. *Medicine*. 2019; 98 (7): 1-8
91. Tavares F, Aguado I, Bañuelos A, Martín M, García M. Efficacy and safety of the topical application of tranexamic acid in primary cementless hip arthroplasty: Prospective, randomised, double-blind and controlled study. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2018; 62 (1): 47-54
92. Walker RW, Rosson JR, Bland JM. Blood loss during primary total hip arthroplasty: Use of preoperative measurements to predict the need for transfusion. *Ann R Coll Surg Engl*. 1997; 79: 438 – 40
93. Hart A, Khalil JA, Carli A, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Blood transfusión in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirty-day complication rates. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 1945-51
94. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018; 33 (10): 3083-3089
95. Miranda I, Collado-Sánchez A, Peregrín-Nevadoa I, Díaz-Martínez JV, Sánchez-Alepuz E, Miranda FJ. Utilización del ácido tranexámico tópico en la artroplastia total primaria de cadera. Eficacia y seguridad. Nuestra experiencia. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2019; 64 (2): 114-119
96. Gómez P, Gómez MS, Blas JA, Pelayo JM, Morales JM, Rodrigo L. Which route of administration of acid tranexamic, intravenous or intra-articular, is more

effective in the control of post-surgical bleeding after a total hip arthroplasty? A prospective, controlled and randomized study. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2019; 63 (2): 138-145

97. Farrow LS, Smith TO, Ashcroft GP, Myint PK. A systematic review of tranexamic acid in hip fracture surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 82: 1458-1470

ANEXOS

A. Autorización del ensayo clínico por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO
Área de Ensayos Clínicos

Referencia: MUH/CLIN/EC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

DESTINATARIO: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud
Avenida Américo Vespucio Nº15 Edificio S-2
41092 Sevilla (España)

DATOS DE LA SOLICITUD

Solicitud de autorización del Ensayo clínico Nº EudraCT 2017-002480-17 y título **Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad del ácido tranexámico tóxico en ahorro de pérdidas sanguíneas en pacientes sometidos a cirugía protésica de rodilla.**

Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud
Avenida Américo Vespucio Nº15 Edificio S-2
41092 Sevilla (España)

Fecha de solicitud válida: 12/07/2017

Una vez evaluada la solicitud de autorización de ensayo clínico previamente indicada, se considera que cumple con los requisitos indicados en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y demás legislación aplicable*.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

AUTORIZAR el ensayo clínico solicitado.

CALIFICAR el ensayo, como ensayo clínico de bajo nivel de intervención.

* Texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se aprueba su Estatuto".

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 13/11/2017
Localizador: V5XRZ7KF31

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

Página 1 de 2

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043



Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en los artículos 123 y 124 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS
P.A. (Artículo 14.4 del Estatuto de la Agencia aprobado por Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre.)
(BOE num. 229, de 23 de septiembre de 2011)

SECRETARIO GENERAL

Edo. Francisco Javier Muñoz Aizpuru
agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 13/11/2017

Localizador: V5XRZ7KF31

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

Página 2 de 2

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043

B. Dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos de Cádiz



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE CÁDIZ

D. ^a MÓNICA SALDAÑA VALDERAS, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Cádiz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la siguiente propuesta de ensayo clínico

CÓDIGO: FPS-TRA-2017-02

NÚMERO EUDDRACT 2017-002480-17

TÍTULO: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO Y DOBLE CIEGO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO TÓPICO EN AHORRO DE PÉRDIDAS SANGUÍNEAS EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA PROTÉSICA DE RODILLA.

PROMOTOR: Fundación Progreso y Salud.

PROTOCOLO: Versión 2.0 de 09 de octubre de 2017

HIP/CI GENERAL: Versión 2 de 09 de octubre de 2017

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte I de la solicitud de autorización del ensayo, ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas y ha transmitido a la Agencia Española de medicamentos su opinión final sobre la parte I.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte II de la solicitud de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y en el art 7 del reglamento (UE) 536/2014 y considera que:

- El procedimiento para obtener el consentimiento informado (incluyendo las hojas de información al sujeto de ensayo y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en el capítulo II del Real Decreto 1090/2015.
- Las compensaciones previstas a los participantes son adecuadas, así como las previsiones de indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir el participante.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el ensayo se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.
- Para la realización del ensayo se consideran adecuados los centros e investigadores previstos en el anexo II a este dictamen, teniendo en cuenta las declaraciones de idoneidad emitidas por el promotor y por los responsables de las instituciones correspondientes.

C.5.7

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR

Avda. Ana de Viya, 21 - 11009 - CÁDIZ

Teléfono, 956 00 21 00

www.hupm.com



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día 26 de octubre (acta nº 12).

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 1090/2015– para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE CÁDIZ, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE CÁDIZ es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Lo que firmo en Cádiz, a 10 de noviembre de 2017

Fdo. Mónica Saldaña Valderas



C.S.7

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR
Avda. Ana de Viya, 21 - 11009 - CADIZ
Teléfono, 956 00 21 00
www.hupm.com

C. Cronograma de visitas

Procedimientos del estudio	Visita de Selección (24h antes de intervención +/-6h):	Visita 1 (24 h post-intervención +/- 6 h)	Visita 2 (48 h post-intervención +/- 6 h)	Visita 3 (72 h post-intervención +/- 6 h)	Visita 4: Revisión(4 semana post-intervención +/- 6 h)
Consentimiento Informado	X				
Criterios de Selección	X				
Datos Demográficos	X				
Datos antropométricos	X				
Medicación Concomitante	X				
EVA	X				X
Clasificación de Kellgren	X				
Analítica	X	X			
Test de embarazo	X				
Radiografía		X			X
Acontecimiento Adverso	X	X	X	X	X
Acontecimiento Adverso Grave	X	X	X	X	X
Reacciones adversas graves e inesperadas	X	X	X	X	X

D. Contraste de hipótesis

Se realizará un análisis de Normalidad (en las variables continuas) y comparaciones entre tratamientos (tranexámico tópico/placebo) para las variables:

- Variables demográficas: Edad, Sexo, Talla, Peso
- Variables de eficacia: Hemoglobina previa a intervención, Hematocrito previo, TBL (Pérdida total de sangre estimada)
- Variables clínicas: Inicio de bipedestación, Número de evoluciones, Tipo de prótesis usada (Sigma/ Triathlon)

Para ello se utilizará El test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov o Shapiro Wilks). Este se usa para contrastar la normalidad de las variables. Para probar si los datos están sujetos a esta distribución se utilizará el test de Kolmogorov-Smirnov; el uso de Shapiro Wilks está justificado para muestras menores de 30 sujetos, y sólo será aplicado si se analiza Normalidad en algún subgrupo que tenga un tamaño menor. Para ambos contrastes se plantea las siguientes hipótesis:

H_0 = La variable se distribuye de acuerdo a la distribución Normal

H_1 = La variable no se distribuye de acuerdo a la distribución Normal

Se rechaza la hipótesis nula si (p -valor $< 0,05$).

Para comparar dos medias inicialmente se comprobará si se tratan datos distribuidos bajo la normalidad en ambos grupos a contrastar mediante las pruebas anteriormente descritas. Y también se estudiará la variabilidad de estos grupos, o lo que teóricamente se conoce como prueba de igualdad de varianzas o test de Levene que plantea:

$$H_0 = \sigma_{\text{Tranexámico}} = \sigma_{\text{Placebo}}$$

$$H_1 = \sigma_{\text{Tranexámico}} \neq \sigma_{\text{Placebo}}$$

Se rechaza la hipótesis nula si (p-valor < 0,05).

Mediante el Test t-Student se contrasta la hipótesis de igualdad de medias en los dos grupos definidos que se quieren comparar mediante las hipótesis:

$$H_0 = \mu_{\text{Tranexámico}} = \mu_{\text{Placebo}}$$

$$H_1 = \mu_{\text{Tranexámico}} \neq \mu_{\text{Placebo}}$$

Se rechaza la hipótesis nula si (p-valor < 0,05).

La distribución del estadístico t-Student que contrasta las anteriores hipótesis (t^*) varía ligeramente si la igualdad de varianzas es existente o por lo contrario no demostrable.

Si existe igualdad de varianzas t^* se calculará:

$$t^* = \frac{\mu_{\text{Tranexámico}} - \mu_{\text{Placebo}}}{\sigma_{\text{Tranexámico, Placebo}} \sqrt{\frac{2}{n}}}$$

O por el contrario:

$$t^* = \frac{\mu_{\text{Tranexámico}} - \mu_{\text{Placebo}}}{\sigma_{\text{Tranexámico}} - \sigma_{\text{Placebo}}}$$

Siendo:

$$\sigma_{Tranexámico, Placebo} = \sqrt{\frac{(n_{Tranexámico} - 1) * \sigma_{Tranexámico}^2 + (n_{Placebo} - 1) * \sigma_{Placebo}^2}{n_{Tranexámico} + n_{Placebo} - 2}}$$

En el caso que no se demuestre Normalidad, se optará por utilizar la alternativa no paramétrica para comparar la variable cualitativa en los dos grupos.

Para la comparación de variables cualitativas según tratamiento se realizará el test de Chi cuadrado. Mediante esta prueba χ^2 se contrasta la hipótesis de igualdad de distribuciones entre los dos tratamientos que se quieren comparar.

Se plantea la siguiente hipótesis:

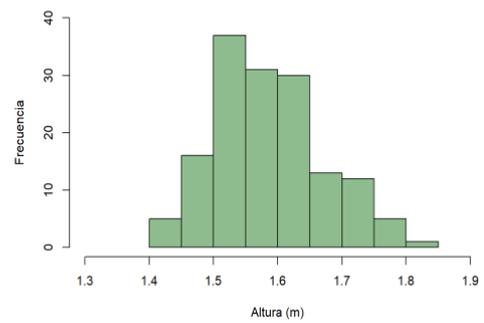
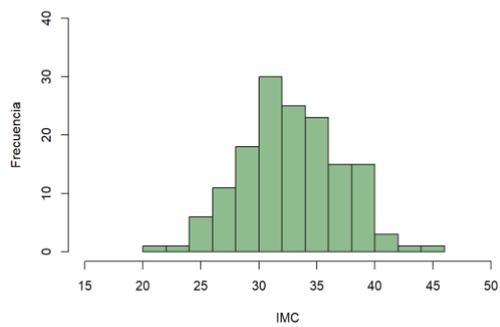
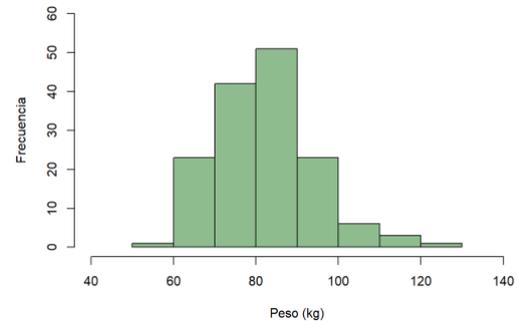
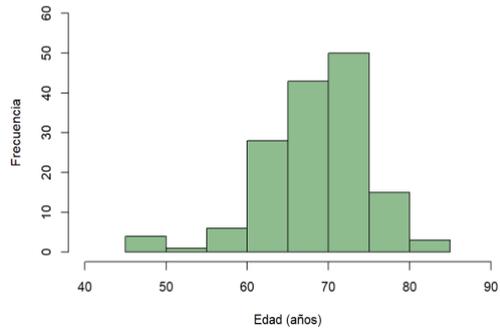
H_0 = Los grupos se comportan de igual manera

H_1 = Los grupos no se comportan de igual manera

Si un 20% los recuentos en alguna las categorías de la variable cualitativa es menor de 5 se aplicará la corrección a través de la prueba exacta de Fisher.

Se rechaza la hipótesis nula si (p-valor < 0,05).

E. Gráficas de distribución Edad, Peso, Talla e IMC:



F. Consentimiento Informado



Fundación Progreso y Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Versión 2 de 09 de octubre de 2017

NOMBRE O PEGATINA DEL SUJETO

HOJA DE INFORMACIÓN AL SUJETO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO CLÍNICO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO (HIS/CI)

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO Y DOBLE CIEGO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO TÓPICO EN AHORRO DE PÉRDIDAS SANGUÍNEAS EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA PROTÉSICA DE RODILLA

DATOS DEL ESTUDIO	
Código de protocolo	FPS-TRA-2017-02
Nº EudraCT (Si aplica)	2017-002480-17
Promotor	Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud

DATOS DEL CENTRO	
Centro	Hospital Puerta del Mar
Investigador principal	José Antonio Andrés García
Nombre de la persona que proporciona la HIS/CI (En caso sea diferente al Investigador principal)	

1. INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un **estudio clínico** para determinar la seguridad y/o eficacia de un medicamento, el ácido tranexámico, en el que le invitamos a participar.

El estudio ha sido **aprobado** por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) correspondiente (CEI de Cádiz) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con la legislación vigente, en concreto el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y el Reglamento 536/2014 del parlamento europeo y del consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.

Nuestra intención es que usted reciba la **información correcta y suficiente** para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja de información con atención. El investigador que le entrega este consentimiento le informará y aclarará las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.



Debe saber que su **participación en este estudio es voluntaria** y que puede decidir **NO participar**. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

Usted **no recibirá ninguna remuneración económica** por participar en el estudio. Tampoco se reembolsarán los gastos derivados de los desplazamientos al Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz). Todos los procedimientos y exploraciones relacionados con el estudio se le facilitarán de forma totalmente gratuita.

En el caso de que usted se retirara, los **datos recogidos hasta el momento de su retirada serán utilizados para los fines previstos del estudio**.

2. ¿EN QUÉ CONSISTE EL ESTUDIO CLÍNICO?

Usted ha sido diagnosticado de artrosis de rodilla. La artrosis es una enfermedad que lesiona el cartilago articular (tejido que recubre los dos extremos de los huesos que forman una articulación) y origina dolor, rigidez e incapacidad funcional.

Su médico le ha propuesto colocarle una prótesis de rodilla mediante una intervención quirúrgica para tratar su artrosis y para la cual usted ya ha firmado un consentimiento informado.

El objetivo de nuestro estudio consiste en comparar la eficacia y seguridad de un medicamento llamado ácido tranexámico (Anchafibrin) con la de un placebo o sustancia farmacológicamente inactiva en la **disminución de las hemorragias** durante la intervención y durante el tiempo que usted esté ingresado, aplicándolo en el lugar de la colocación de la prótesis total de rodilla.

En el ensayo clínico participarán **150 pacientes como usted**, de los cuales, la mitad recibirá Anchafibrin (grupo experimental) y la otra mitad el placebo (grupo control). Si forma parte del grupo experimental, se le proporcionará ácido tranexámico tras la intervención.

Nuestro estudio es “**ciego**”, es decir, usted no sabrá cuál es el tratamiento que va a recibir.

El procedimiento de asignación de sujetos a dichos grupos se realizará al azar, existiendo un 50% de posibilidades de formar parte de cada uno de los grupos (ácido tranexámico tópico o placebo). Si tiene alguna duda sobre el procedimiento a través del cual será asignado a uno u otro grupo, no dude en preguntarle al investigador.

El ensayo se realizará en el hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz) por un grupo multidisciplinar de médicos especialistas (Traumatología, Anestesia, Farmacología y Medicina Interna).

La población de este estudio está constituida por pacientes diagnosticados de artrosis severa de rodilla que van a ser sometidos a una cirugía protésica de rodilla. Estos pacientes podrán ser reclutados a través de las consultas externas de la Unidad de Rodilla o Miembro Inferior, a fecha del inicio del estudio.



La **duración** del estudio será de 14 meses desde la inclusión del primer paciente, mientras que la duración total prevista de cada paciente en el estudio será de **2 meses**. En el transcurso del estudio recibirá **5 visitas**, en las que se les realizará las **pruebas** que se indican a continuación. Todo el seguimiento del paciente será llevado a cabo en la planta de Hospitalización y Consultas Externas del Hospital Puerta del Mar, Cádiz

Durante las visitas, según el protocolo, se le practicarán todas las pruebas y exploraciones que se realizan habitualmente a una persona que debe someterse a esta intervención.

La única prueba que haremos de forma extraordinaria por el hecho de participar en este estudio es la realización de un análisis de sangre, una vez haya superado los criterios de inclusión/exclusión y haya firmado este consentimiento informado para confirmar que no se haya producido anemia previa a la intervención desde que usted se sometió al estudio preoperatorio y vaya a requerir transfusión así como cualquier otra patología y/o pueda presentar una alteración de la coagulación.

3. ¿CUÁL ES EL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN QUE SE UTILIZA EN EL ESTUDIO?

El ácido tranexámico (Amchafibrin) es un medicamento que está comercializado y autorizado en nuestro país desde hace muchos años, pero que se usa en otras indicaciones y mediante otras vías de administración (intravenosa y oral).

Este medicamento hace que nuestro organismo sea capaz de coagular mejor la sangre, ya que actúa en la cascada de coagulación sanguínea. Cuando nuestro organismo es sometido a una cirugía mayor presenta el riesgo de que no seamos capaces de coagular la sangre, con el riesgo de sangrado que ello conlleva. El ácido tranexámico ayuda al organismo a reducir este riesgo, disminuyendo el sangrado en el quirófano y en el periodo de hospitalización. Le aplicaremos 3 gr de ácido tranexámico en 30 ml de solución en una jeringa precargada.

El placebo es suero salino fisiológico al 0,9%, es decir, agua mezclada con sales a muy baja concentración, sin ningún tipo de efecto a nuestro organismo. Se le podrá aplicar 30 ml de dicha solución.

4. ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS ESPERADOS?

El ácido tranexámico es un fármaco ampliamente utilizado con muchos años de experiencia. Esperamos que la administración del ácido tranexámico reduzca el sangrado durante la operación y en el postoperatorio.

No obstante, al tratarse de un tratamiento actualmente en investigación, no hay garantía de que usted obtenga un beneficio directo por su participación en el estudio. En cualquier caso, con su participación habrá contribuido a avanzar en el conocimiento de su enfermedad, a mejorar el postoperatorio de los pacientes y una pronta recuperación y a que se puedan seguir investigando nuevos posibles tratamientos.

5. ¿QUÉ RIESGOS O INCOMODIDADES ME PUEDE OCASIONAR?



La participación en el estudio clínico no supone una incomodidad o riesgo adicional al de las condiciones habituales de la intervención quirúrgica, ya que salvo la extracción de sangre inmediatamente antes de la intervención, todo lo que hagamos forma parte de la práctica clínica habitual. No obstante los riesgos o incomodidades posibles pueden venir ocasionados por:

- Como todas las extracciones de sangre, la toma de esta muestra puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y le puede ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección, que desaparecen en pocos días. Más raramente puede provocar mareo en el momento de la extracción de sangre.
- El Amchafibrim está comercializado desde hace muchos años para su uso oral e intravenoso. Nuestro estudio va a investigar su uso tópico; por tanto los riesgos no son conocidos en su totalidad, si bien **creemos que los riesgos derivados de la administración de este medicamento en el lugar de la intervención son muy reducidos. Los efectos adversos más frecuentes conocidos durante el tratamiento intravenoso** han sido: trombosis, reacción alérgica, trastornos visuales y convulsiones.
- El fármaco está contraindicado en casos de alergia al ácido tranexámico, trombosis aguda arterial o venosa, enfermedades de la coagulación de la sangre, insuficiencia renal grave, y antecedentes de convulsiones.

6. ¿PUEDO PARTICIPAR SI ESTOY EMBARAZADA?

No, no hay datos suficientes sobre el uso de ácido tranexámico en mujeres embarazadas. Por tanto, aunque los estudios en animales no demuestran malformaciones fetales, como medida de precaución no se recomienda su uso. Usted no podrá participar si está embarazada. En el caso de que duda, realizaremos un test de embarazo para confirmarlo.

7. ¿QUÉ TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS EXISTEN?

No existen estudios que muestren la efectividad del uso de medicamentos que actúan sobre la coagulación administrados en la herida quirúrgica en la cirugía protésica de rodilla. Existen recomendaciones de empleo de fármacos para uso Intravenoso (ácido tranexámico y desmopresina) en cirugía electiva articular, **pero su uso en esta indicación no está aprobado**. En la **actualidad en nuestro Servicio** no realizamos ningún **tratamiento alternativo** al propuesto.

En caso de no participar en el estudio o de retirada, usted recibirá el tratamiento establecido según la práctica clínica habitual para esta intervención quirúrgica. El médico investigador del estudio le facilitará toda la información adicional que precise.

8. ¿QUIÉN TIENE ACCESO A MIS DATOS?

El promotor se compromete a que el tratamiento, la comunicación y la cesión de sus datos de carácter personal se ajustarán a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y su normativa de desarrollo.

Podrá ejercitar los derechos reconocidos a los interesados en la citada Ley Orgánica, es decir, los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación (ARCO) de sus datos personales,



con las limitaciones establecidas en dicha Ley Orgánica. Para ello, deberá dirigirse al investigador.

Su **historia clínica** será conservada en aplicación de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de documentación e información clínica, durante al menos cinco años a contar desde el último episodio asistencial.

Sólo tendrá acceso a su información personal e historia clínica el investigador principal y equipo de investigación, las autoridades sanitarias, los Comités Éticos de Investigación y el personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos del estudio clínico pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. Asimismo, dichos datos podrían ser consultados por otros médicos que intervengan en su atención, en la medida en que para la misma sea necesario que los conozcan para su correcta atención, debiendo mantener, asimismo, la confidencialidad. Sus datos clínicos pueden ser transferidos, siempre a través de los códigos del estudio, a otras empresas que trabajen en representación del promotor en este programa de investigación, incluso a empresas fuera del área económica europea (AEE).

Los registros del estudio clínico (cuaderno de recogida de datos, muestras sanguíneas...) que se obtengan se identificarán únicamente con un número que le será asignado en el momento de su inclusión en el estudio clínico, para evitar revelar su identidad. Solo el investigador y sus colaboradores podrán relacionar tales datos con usted y su historia clínica. Su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Únicamente se **transmitirán al promotor los datos personales necesarios para cubrir el objetivo de dicho estudio.** Además, tan solo se accederá a la parte de la historia clínica cuyos datos sean relevantes para el estudio clínico y siempre se guardará la más estricta confidencialidad.

Su identidad no será revelada en ningún momento durante el estudio clínico. Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

9. ¿CUÁNDO FINALIZA MI PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO?

Usted finalizará su participación en el estudio en los siguientes casos:

- Una vez concluido el periodo de seguimiento que se llevará a cabo tras el fin del estudio y que tendrá una duración de 2 meses.



- En cualquier momento si usted lo decide, debiendo comunicarlo al investigador y firmar para ello el cuadro de revocación del consentimiento incluido al final del documento.
- Si el investigador decidiera suspender su participación en el estudio, por considerar que es lo mejor para usted ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.
- Por razones médicas u otras circunstancias imprevistas, siempre que el promotor o las autoridades sanitarias lo consideren oportuno.

En todo caso, deberá seguir las indicaciones que le transmita el investigador para una finalización ordenada del estudio.

10. ¿QUÉ OCURRE DESPUÉS DEL ESTUDIO CLÍNICO?

Una vez finalizadas las cinco visitas, usted continuará con el seguimiento habitual que se realizan a los pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla. De forma habitual, usted volverá a ser revisado a los 6 meses de la intervención, al año y a los dos años.

11. ¿QUÉ TRATAMIENTO RECIBIRÉ CUANDO FINALICE EL ENSAYO CLÍNICO?

Una vez finalizado el periodo de seguimiento establecido en el Ensayo Clínico, no recibirá ningún tratamiento diferente al que requiera el seguimiento clínico normal de cualquier paciente intervenido de prótesis de rodilla.

Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

12. ¿QUÉ OTRA INFORMACIÓN DEBO CONOCER?

La Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud, entidad promotora de este estudio clínico, de acuerdo con lo establecido en el nuevo Real Decreto 1090/2015, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, garantiza que el **Servicio Andaluz de Salud** tiene contratada una póliza de seguro de Responsabilidad Civil profesional con la Compañía **AIG EUROPE LIMITED, Sucursal en España**, nº **EAI7HC1001** en vigor y al corriente de pago, con el fin de cubrir los daños y perjuicios derivados de los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención, siendo este el caso del presente estudio.

El seguro cubre los daños y perjuicios que pudiera sufrir su salud como consecuencia de su participación en este estudio clínico, así como el perjuicio económico que pudiera derivarse, siempre que éste sea consecuencia del tratamiento del estudio clínico o de las medidas terapéuticas o diagnósticas adoptadas durante su realización.

Su participación en el estudio clínico, el tratamiento que reciba o los procedimientos que se requieran no le ocasionarán gasto alguno distinto de lo que sería su seguimiento clínico o el tratamiento habitual de su enfermedad.



Según exige la legislación española, los datos generales de este estudio clínico estarán incluido la base de datos pública <http://reec.aemps.es>. En esta base de datos no aparecerá ningún dato que pueda identificarlo.

Si durante el transcurso del estudio se dispusiera de **nueva información** relevante, se le comunicará. Si la nueva información implica una modificación de la hoja de información y, en su caso, el consentimiento informado, se le proporcionará copia de la primera, dándosele la oportunidad, si así lo desea, de revocar su consentimiento para la participación en el estudio. En este caso tendría que firmar nuevamente el consentimiento informado.

13. SI TENGO ALGUNA DUDA O CONSULTA, ¿A QUIÉN ME DIRIJO?

Puede realizar todas las preguntas que desee y saber más sobre este estudio clínico, ahora o en cualquier momento en el curso del mismo. Además, si experimenta cualquier reacción adversa, debe contactar inmediatamente con el investigador. Para ello podrá contactar con el investigador principal de este centro o con el investigador que le proporcionó este consentimiento mediante los datos de contacto que aparecen en la primera hoja de este documento.

Usted tiene que decidir libremente si participa o no en el estudio clínico. Si decide participar se le proporcionará esta hoja de información y deberá firmar el consentimiento para su participación en el mismo. A usted se le entregará una copia de este documento y el investigador se quedará con el documento original.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL SUJETO ADULTO PARTICIPANTE	
Yo, D./D ^a, con DNI/NIE....., como sujeto adulto participante una vez he sido debidamente informado por el investigador de todos los aspectos mencionados en el presente documento, leída y comprendida la información contenida en la hoja de información, páginas 1 a X, selladas por el promotor, otorgo de forma libre, voluntaria y consciente, y en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi consentimiento para participar en el estudio clínico propuesto , conociendo que en cualquier momento puedo revocar libremente este consentimiento. Asimismo, doy permiso para que mis datos personales se usen con los fines descritos en este documento.	
Recibo una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.	
Yo, el Dr./la Dra. _____, como investigador/a del estudio declaro haber informado completamente al sujeto acerca del mismo.	
Firma del sujeto	Firma del investigador y N° de colegiado
Fecha: __/__/__	Fecha: __/__/__



CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL O PERSONA VINCULADA DE HECHO DE UN SUJETO PARTICIPANTE INCAPACITADO

Yo, D./D^a, con DNI/NIE....., como (señale lo que proceda) REPRESENTANTE LEGALMENTE AUTORIZADO¹ / PERSONA VINCULADA¹ del sujeto participante incapacitado de nombre _____ y DNI/NIE_____ una vez he sido debidamente informado por el investigador o persona designada de todos los aspectos mencionados en el presente documento, leída y comprendida la información contenida en la hoja de información, páginas 1 a X, selladas por el promotor, otorgo de forma libre, voluntaria y consciente, y en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi consentimiento para la participación del sujeto incapacitado en el estudio clínico propuesto, conociendo que en cualquier momento puedo revocar libremente este consentimiento. Asimismo, doy permiso para que mis datos personales y los datos del sujeto participante incapacitado se usen con los fines descritos en este documento.

Recibo una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.

Yo, el Dr./la Dra. _____, como investigador/a del estudio declaro haber informado completamente al representante legalmente autorizado/persona vinculada del sujeto participante incapacitado acerca del mismo.

Firma del representante legal/ persona vinculada de hecho	Firma del investigador/ N° de colegiado ó persona designada
Fecha: __/__/__	Fecha: __/__/__

¹ En el caso de que el sujeto participante no pueda dar expresamente su consentimiento porque tenga su capacidad modificada, el consentimiento será otorgado por su representante legalmente designado. Cuando el sujeto alcance o recuperen la capacidad de consentir, deberá recabarse su consentimiento para continuar participando en el estudio clínico. Si el sujeto participante carece de representante legal, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.



CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL DEL SUJETO PARTICIPANTE ANTE TESTIGO IMPARCIAL

Yo, D./D^a, con DNI/NIE..... y teléfono de contacto, como TESTIGO IMPARCIAL¹ del **sujeto participante** D./D^a, con DNI/NIE....., firmo y fecho este consentimiento ratificando que la información contenida en el mismo, páginas 1 a X, sellada por el promotor fue leída, explicada y previsiblemente entendida por el sujeto o su representante legal, y que uno u otro otorgó su consentimiento de modo oral.

Se ha entendido que en cualquier momento el sujeto puede revocar libremente este consentimiento. Se ha dado permiso para que los datos personales del sujeto y/o representante legal se usen con fines descritos en este documento.

El sujeto o su representante legal recibe una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.

Yo, el Dr./la Dra. _____, como investigador/a de este estudio declaro haber informado oralmente al **testigo imparcial, sujeto y, si aplica, a su representante legal** con nombre _____ y con DNI _____ sobre este estudio.

Firma del sujeto/ representante legal	Firma del investigador/ N° de colegiado ó persona designada
Fecha: __/__/__	Fecha: __/__/__

Firma del testigo imparcial
Fecha: __/__/__

¹ El testigo imparcial deberá estar presente durante todo el proceso de información y firmará el cuadro de consentimiento en el caso de que el sujeto no disponga de representante legal o persona vinculada a él o cuando el sujeto y su representante legal, en caso de tenerlo, no sepan leer. Después de que el sujeto o su representante legal, en su caso, manifieste su consentimiento a la participación en el estudio de forma oral y, si fuera capaz de hacerlo, firme y feche personalmente en el recuadro indicado para el sujeto, el testigo deberá firmar y fechar también el consentimiento informado en este apartado como garantía de que se ha transmitido la información correspondiente, la misma ha sido entendida por el sujeto o su representante, en su caso y han otorgado el consentimiento de modo oral.



REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO CLÍNICO

Yo, D./D^a....., con DNI/NIE....., como (marcar lo que proceda): SUJETO/ REPRESENTANTE LEGAL, revoco libremente el consentimiento informado para la participación en el estudio clínico firmado en el presente documento.

*En este caso, al tener el sujeto participante un impedimento para escribir, la revocación del consentimiento se realiza de forma oral en presencia del testigo D. /D^a....., con DNI/NIE....., que firma a continuación.

Firma del sujeto/representante legal/testigo	Firma del investigador y N° de colegiado
Fecha: __/__/__	Fecha: __/__/__

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Código del protocolo:

FPS-TRA-2017-02

Título:

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, CONTROLADO CON
PLACEBO Y DOBLE CIEGO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO TÓPICO EN AHORRO
DE PÉRDIDAS SANGUÍNEAS EN PACIENTES SOMETIDOS A
CIRUGÍA PROTÉSICA DE RODILLA

Nº EudraCT:

2017-002480-17

Versión Protocolo:1.0 de 26 de mayo de 2017

Código sujeto: _ _ _ _ _

INSTRUCCIONES DE CUMPLIMENTACIÓN DEL CRD

- Sólo las personas identificadas pueden anotar o corregir información en el CRD.
- Por favor, utilice bolígrafos de tinta negra.
- Registre toda la información solicitada de modo claro y legible, preferiblemente en letra de imprenta.
- Para corregir cualquier error, tache con una línea el ítem erróneo de forma que quede legible, y escriba al lado el dato correcto. No utilice fluidos correctores.
- Ponga sus iniciales y fecha en todos los cambios que realice.
- No deje espacios en blanco. Cuando la información solicitada no esté disponible, se desconozca, no sea aplicable o no esté realizada, anote ND, UNK, NA, respectivamente.
- Al escribir horas utilice siempre el formato de 24 horas (19:00 en lugar de 7 pm).
- Use el formato de la fecha indicado:

Fecha de nacimiento

2	4
D	D

M	A	R
M	M	M

2	0	1	4
A	A	A	A

- Si un dato histórico o parte de éste es imposible de obtener, por favor, tache la casilla correspondiente.

Fecha de diagnóstico

D	D

M	M	M

1	9	9	7
A	A	A	A

- Si es imposible obtener alguna información, por favor, indique la razón por la cual dicha información no está disponible.
- Señale con una palomita o cruz las casillas cerradas.

√	×
---	---
- Escriba en los campos abiertos.

VISITA DE SELECCIÓN

Fecha de la visita ____/____/____

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

¿Cumple el paciente los siguientes criterios de inclusión?

- **Pacientes con edad ≥ 18 y ≤ 80 años.**
- **Pacientes con diagnóstico de confirmación de artrosis severa de rodilla,** según los criterios de Kellgren y EVA mayor de 7
- **Pacientes que firmen el consentimiento informado,** aceptando participar en el estudio

Si	No

¿Cumple el paciente alguno de los siguientes criterios de exclusión?

- **Patología cardiaca concomitante**(angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular, flutter, antecedentes de muerte súbita, insuficiencia valvular severa)
- **Enfermedad tromboembólica previa concomitante**(Trombosis venosa profunda, Tromboembolismo pulmonar, embolismo arterial de características trombóticas, Accidente Cerebral Vascular Isquémico, enfermedades fibrinolíticas después de coagulopatía de consumo)
- **Hipersensibilidad al ácido tranexámico**
- **Enfermedad sistémica grave**(cardio-pulmonar, neurológica, renal, infecciosa o de cualquier otro tipo que pueda impedir el desarrollo del estudio o evaluación de los resultados)
- **Antecedentes de convulsiones**
- **Pacientes con trastorno mental grave** (trastorno psicótico, riesgo de autolisis, episodio maniaco, dependencia de sustancias tóxicas y/o alguna limitación física o psíquica para contestar)
- **Tratamiento con anticoagulantes orales**
- **Pacientes en litigio por reclamación de**

Si	¿Cuál?	No

- invalidez relacionado o no con la enfermedad
- Pacientes que no puedan acudir a las visitas necesarias para llevar a cabo el estudio
 - Pacientes que se nieguen a firmar el consentimiento informado
 - Embarazo y lactancia

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO:

¿Ha firmado el paciente el consentimiento informado?

Si	No

Fecha de firma del consentimiento informado __/__/_____

3. INCLUSIÓN Y ALEATORIZACIÓN:

¿Ha sido el paciente finalmente incluido?

Si	No

¿Ha sido el paciente aleatorizado?

Si	No

Fecha de aleatorización __/__/_____

Código de aleatorización: _____

4. DATOS DEMOGRÁFICOS:

Edad: _____ años

Edad desconocida

Sexo:

Hombre	Mujer

5. DATOS ANTROPOMÉTRICOS:

Peso: _____ kg

Peso desconocido

Altura: _____ m

Altura desconocida

IMC _____

IMC desconocido

6. PRUEBA DE EMBARAZO:

Se realizará en todas las mujeres potencialmente fértiles y en todas aquellas que no cumplan la definición de postmenopausia y no hayan sido esterilizadas quirúrgicamente, se realizará una prueba de gonadotropina βcoriónica humana (β-HCG) en suero o test de embarazo en orina.

Realizada:

Si	No

Motivo de no realización:

Fecha de realización ___ / ___ / _____

Resultado:

Positivo	Negativo

7. TRATAMIENTO CONCOMITANTE:

Principio activo	Indicación	Vía de administración	Dosis	Pauta

8. COMORBILIDADES:

9. EVALUACIÓN DE LA ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA):

¿Siente el paciente dolor en la rodilla?

Si	No



Valoración del dolor medio según la escala EVA en los últimos meses:
EVA > de 7:

Si	No

10. CLASIFICACIÓN RADIOLÓGICA DE LA ARTROSIS (KELLGREN Y LAWRENCE):

Fecha de realización de la radiografía ___ / ___ / _____

Valoración de la radiografía: Marcar con un tick.

GRADO:	VALORACIÓN
Grado 0	<input type="checkbox"/>
Grado 1	<input type="checkbox"/>
Grado 2	<input type="checkbox"/>
Grado 3	<input type="checkbox"/>
Grado 4	<input type="checkbox"/>

11. DIAGNÓSTICO:

	Osteoartritis	Artritis reumatoides	Trastorno degenerativo de rodilla	Otro
Diagnóstico				

Describir otro

12. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:

	SI	NO	Desconocido
El paciente ha tenido algún acontecimiento desde la última visita			

//EN CASO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS COMPLETAR EL FORMULARIO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS//

ANALÍTICA PREVIA A LA INTERVENCIÓN (1/1)

Fecha de la analítica __ / __ / _____

1. DATOS DE LA VISITA:

¿Continúa el paciente en el estudio?

En caso de no continuar, completar fin de estudio

Si	No	Desconocido

2. ANALÍTICA:

Fecha de realización de la analítica __ / __ / _____

	VALOR	VALORACIÓN
HEMOGRAMA		
Hematíes		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Hemoglobina		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Hematocrito		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Volumen corpuscular medio		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Hemoglobina corpuscular media		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Leucocitos		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Plaquetas		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
COAGULACIÓN		
INR		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Tiempo de trombina		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Tiempo de protombina		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
APTT		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
PROTEÍNAS		
Proteína C reactiva		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR

NR= No realizado

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA (1/2)

Fecha de la intervención ___/___/_____

1. DATOS DE LA VISITA:

	Si	No	Desconocido
¿Continúa el paciente en el estudio?			

En caso de no continuar, completar fin de estudio

Intervención quirúrgica

Fecha de la intervención quirúrgica ___/___/_____

Tipo de prótesis:

Izquierda	Derecha

Código tratamiento a estudio administrado (código de aleatorización):

¿Se ha utilizado isquemia?:

Si	No

Necesidad de transfusión durante la cirugía:

Si	No

Cantidad transfundida:

_____ Unidades

2. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:

	SI	NO	Desconocido
El paciente ha tenido algún acontecimiento desde la última visita			

//EN CASO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS COMPLETAR EL FORMULARIO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS//

VISITA DE SEGUIMIENTO 1

Fecha de la visita ___/___/_____

1. DATOS DE LA VISITA:

¿Continúa el paciente en el estudio?

En caso de no continuar, completar fin de estudio

Si	No	Desconocido

2. DATOS DE LA ANALÍTICA:

Fecha de realización de la analítica ___/___/_____

	VALOR	VALORACIÓN
HEMOGRAMA		
Hematies		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Hemoglobina		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Hematocrito		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Volumen corpuscular medio		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Hemoglobina corpuscular media		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Leucocitos		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Plaquetas		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
COAGULACIÓN		
INR		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Tiempo de trombina		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
Tiempo de protombina		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
APTT		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR
PROTEÍNAS		
Proteína C reactiva		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> NR

NR= No realizado

¿Hemoglobina < 8?:

Si	No

Necesidad de transfusión:

Si	No

Cantidad transfundida:

_____ Unidades

3. VALORACIÓN RADIOLÓGICA:

Fecha de realización de la radiografía __/__/____

Valoración radiológica:

¿Tamaño adecuado de los componentes?

¿Fractura periprotésica?

¿Otros? ¿Cuál?

Si	No

4. VALORACIÓN CLÍNICA:

¿Dolor controlado con la medicación?:

Si	No

¿Se pone de pie?:

Si	No

Balance articular:

Pasivo: se inicia artromotor con rango de 0-90° según tolerancia.

Activo: rango articular medido con goniómetro: ¿cuánto? _____

Herida quirúrgica:

Necesidad de cambiar el apósito. Indicar aspecto de la herida: ¿Buena evolución o evolución tórpida? _____

Sin necesidad de cambiar el apósito.

Fortalecimiento:

Capacidad para realizar flexo-extensión activa.

5. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:

El paciente ha tenido algún acontecimiento desde la última visita

SI	NO	Desconocido

//EN CASO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS COMPLETAR EL FORMULARIO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

VISITA DE SEGUIMIENTO 2

Fecha de la visita __/__/____

1. DATOS DE LA VISITA:

¿Continúa el paciente en el estudio?

En caso de no continuar, completar fin de estudio

Si	No	Desconocido

2. VALORACIÓN CLÍNICA:

¿Dolor controlado con la medicación?:

Si	No

Deambulando:

Si	No

¿Cuánto? Señalar: Habitación / Pasillo

Balance articular:

Activo: rango articular medido con goniómetro: ¿cuánto? _____

Herida quirúrgica:

Necesidad de cambiar el apósito. Indicar aspecto de la herida: ¿Buena evolución o evolución tórpida? _____

Sin necesidad de cambiar el apósito.

Fortalecimiento:

Capacidad para realizar flexo-extensión activa.

3. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:

El paciente ha tenido algún acontecimiento desde la última visita

SI	NO	Desconocido

//EN CASO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS COMPLETAR EL FORMULARIO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS//

VISITA DE SEGUIMIENTO 3

Fecha de la visita ___/___/_____

1. DATOS DE LA VISITA:

¿Continúa el paciente en el estudio?

En caso de no continuar, completar fin de estudio

Si	No	Desconocido

2. VALORACIÓN CLÍNICA:

¿Dolor controlado con la medicación?:

Si	No

Deambulando:

Si	No

¿Cuánto? Señalar: Habitación / Pasillo

Balance articular:

Activo: rango articular medido con goniómetro: ¿cuánto? _____

Herida quirúrgica:

Necesidad de cambiar el apósito. Indicar aspecto de la herida: ¿Buena evolución o evolución tórpida? _____

Sin necesidad de cambiar el apósito.

Fortalecimiento:

Capacidad para realizar flexo-extensión activa.

¿Se valora el alta?

Si	No

Alta:

Si	No

¿Por qué no? Especificar:

3. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:

El paciente ha tenido algún acontecimiento desde la última visita

SI	NO	Desconocido

//EN CASO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS COMPLETAR EL FORMULARIO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS//

VISITA DE SEGUIMIENTO 4

Fecha de la visita ___ / ___ / _____

1. DATOS DE LA VISITA:

¿Continúa el paciente en el estudio?

En caso de no continuar, completar fin de estudio

Si	No	Desconocido

2. VALORACIÓN CLÍNICA:

¿Dolor controlado con la medicación?:

Si	No

Deambulando:

Si	No

¿Cuánto? Señalar: Habitación / Pasillo

Balance articular:

Activo: rango articular medido con goniómetro: ¿cuánto? _____

Herida quirúrgica:

Necesidad de cambiar el apósito. Indicar aspecto de la herida: ¿Buena evolución o evolución tórpida? _____

Sin necesidad de cambiar el apósito.

Fortalecimiento:

Capacidad para realizar flexo-extensión activa.

¿Se valora el alta?

Si	No

Alta:

Si	No

¿Por qué no? Especificar:

3. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:

CRD FPS-TRA-2017-02
Código sujeto _____

El paciente ha tenido algún acontecimiento desde la última visita

SI	NO	Desconocido

//EN CASO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS COMPLETAR EL FORMULARIO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS//

VISITA DE SEGUIMIENTO 5

Fecha de la visita ___ / ___ / _____

1. DATOS DE LA VISITA:

	Si	No	Desconocido
¿Continúa el paciente en el estudio?			

En caso de no continuar, completar fin de estudio

2. VALORACIÓN CLÍNICA:

¿Dolor controlado con la medicación?:

Si	No

Deambulando:

Si	No

¿Cuánto? Señalar: Habitación / Pasillo

Balance articular:

Activo: rango articular medido con goniómetro: ¿cuánto? _____

Herida quirúrgica:

Necesidad de cambiar el apósito. Indicar aspecto de la herida: ¿Buena evolución o evolución tórpida? _____

Sin necesidad de cambiar el apósito.

Fortalecimiento:

Capacidad para realizar flexo-extensión activa.

¿Se valora el alta?

Si	No

Alta:

Si	No

¿Por qué no? Especificar:

3. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:

El paciente ha tenido algún acontecimiento desde la última visita

SI	NO	Desconocido

//EN CASO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS COMPLETAR EL FORMULARIO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS//

VISITA DE SEGUIMIENTO 6

Fecha de la visita ___ / ___ / _____

1. DATOS DE LA VISITA:

	Si	No	Desconocido
¿Continúa el paciente en el estudio?			

En caso de no continuar, completar fin de estudio

2. VALORACIÓN CLÍNICA:

¿Dolor controlado con la medicación?:

Si	No

Deambulando:

Si	No

¿Cuánto? Señalar: Habitación / Pasillo

Balance articular:

Activo: rango articular medido con goniómetro: ¿cuánto? _____

Herida quirúrgica:

- Necesidad de cambiar el apósito. Indicar aspecto de la herida: ¿Buena evolución o evolución tórpida? _____
- Sin necesidad de cambiar el apósito.

Fortalecimiento:

Capacidad para realizar flexo-extensión activa.

¿Se valora el alta?

Si	No

Alta:

Si	No

¿Por qué no? Especificar:

3. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:

El paciente ha tenido algún acontecimiento desde la última visita

SI	NO	Desconocido

//EN CASO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS COMPLETAR EL FORMULARIO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS//

VISITA DE SEGUIMIENTO 7

Fecha de la visita ___ / ___ / _____

1. DATOS DE LA VISITA:

	Si	No	Desconocido
¿Continúa el paciente en el estudio?			

En caso de no continuar, completar fin de estudio

2. VALORACIÓN CLÍNICA:

¿Dolor controlado con la medicación?:

Si	No

Deambulando:

Si	No

¿Cuánto? Señalar: Habitación / Pasillo

Balance articular:

Activo: rango articular medido con goniómetro: ¿cuánto? _____

Herida quirúrgica:

Necesidad de cambiar el apósito. Indicar aspecto de la herida: ¿Buena evolución o evolución tórpida? _____

Sin necesidad de cambiar el apósito.

Fortalecimiento:

Capacidad para realizar flexo-extensión activa.

¿Se valora el alta?

Si	No

Alta:

Si	No

¿Por qué no? Especificar:

3. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:

El paciente ha tenido algún acontecimiento desde la última visita

SI	NO	Desconocido

//EN CASO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS COMPLETAR EL FORMULARIO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS//

VISITA DE SEGUIMIENTO 4 SEMANAS POSTINTERVENCIÓN

Fecha de la visita ___/___/_____

1. DATOS DE LA VISITA:

¿Continúa el paciente en el estudio?

En caso de no continuar, completar fin de estudio

Si	No	Desconocido

2. EVALUACIÓN DE LA ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA):

¿Siente el paciente dolor en la rodilla?

Si	No	Desconocido



Valoración del dolor según la escala EVA

_____ PUNTOS

¿Necesita tratamiento analgésico para controlar el dolor?

Si	No

Si corresponde indicar ¿cuál? Dosis y frecuencia habitual:

3. VALORACIÓN RADIOLÓGICA:

Fecha de realización de la radiografía ___/___/_____

Valoración radiológica:

¿Tamaño adecuado de los componentes?

¿Fractura periprotésica?

¿Otros? ¿Cuál?

Si	No

5. VALORACIÓN CLÍNICA:

¿Deambulando con ayuda?:

Si	No

Si es que Sí, señalar con cual:

Independiente / Bastones / Andador / Persona Física

Balance articular:

- Pasivo: rango articular medido con goniómetro: ¿cuánto? _____
 Activo: rango articular medido con goniómetro: ¿cuánto? _____

Flexo de Rodilla:

Si	No

**Herida quirúrgica:
¿Cicatrizada?**

Si	No

Aspecto de la herida: Señalar

Excelente / Bueno / Regular / Malo

¿Ha entrado en el programa de Rehabilitación?

Si	No

Si no ha entrado en el programa: ¿Se entrega Hoja de Consulta de forma preferente?

Si	No

6. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:

El paciente ha tenido algún acontecimiento desde la última visita

SI	NO	Desconocido

//EN CASO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS COMPLETAR EL FORMULARIO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS//

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Nº	Descripción del acontecimiento adverso	Fecha inicio	Fecha fin	Marcar si continúa	¿Es grave? (AAG)	Intensidad	Frecuencia	Causalidad con el tratamiento de estudio	Desenlace	Requiere medicación concomitante
1		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
2		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
3		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
4		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
5		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
6		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						

Valoración de la intensidad: 1. Leve, 2. Moderado, 3. Intenso

Frecuencia: 1. Una vez, 2. Varias veces, 3. Permanente

Causalidad con el tratamiento del estudio: 1. Definitiva, 2. Probable, 3. Posible, 4. Remota, 5. No relacionado

Acción tomada con el tratamiento: 0. Ninguna, 1. Ajuste de dosis, 2. Retraso de la infusión, 3. Interrupción temporal, 4. Interrupción y reducción de dosis, 5. Suspensión permanente.

Desenlace: 1. Resuelto sin secuelas, 2. Resuelto con secuelas, 3. No resuelto, 4. Muerte

Requiere medicación concomitante: 0. No, 1. Sí

FIN DE ESTUDIO

Fecha de finalización: ___/___/_____

Causa fin de estudio

- Estudio completo
- Perdida de seguimiento
- Incumplimiento del protocolo
- Decisión del paciente/ familia
- Aparición de acontecimiento adverso
- Fallecimiento
- Otras (especificar)

Indicar otras causas de finalización

FIRMA DEL CUADERNO

Confirmo que he examinado cuidadosamente todos los datos introducidos en este cuaderno de recogida de datos, y que la información recogida por mí y mis colaboradores es correcta.

Confirmo que el estudio se ha llevado a cabo de acuerdo a la normativa vigente, a los principios de la declaración de Helsinki y a las recomendaciones de las Buenas Prácticas Clínicas.

Firma del investigador principal

Fecha / /

