



Optimizando la artroplastia total de rodilla: el impacto del ácido tranexámico

Enhancing total knee arthroplasty: the role of tranexamic acid

Félix Vilchez-Cavazos,* Víctor Manuel Peña-Martínez,* Francisco Javier Arrambide-Garza*

*Departamento de Ortopedia y Traumatología del Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Monterrey, Nuevo León, México.

Resumen

El envejecimiento de la población ha llevado a un aumento en enfermedades crónicas degenerativas. Entre ellas cabe mencionar la osteoartritis de rodilla cuya prevalencia se estima en 10% en la población mexicana. La cirugía de reemplazo articular es esencial para abordar estas afecciones en casos severos. Sin embargo, tales procedimientos conllevan riesgo de complicaciones, especialmente hemorragias en el periodo perioperatorio. Se ha reportado que hasta 25% de los pacientes podrían requerir transfusiones sanguíneas después de una artroplastia total de rodilla (ATR). La hemorragia puede resultar en la formación de hematomas y drenaje prolongado, lo que retrasa la rehabilitación y aumenta los costos de atención médica. Para abordar este desafío, se han implementado diversas estrategias para reducir la probabilidad de hemorragia, como el uso de torniquetes y agentes hemostáticos. Entre ellas, el uso de antifibrinolíticos ha destacado como una opción económica y segura. Recientemente, el ácido tranexámico (ATX) ha ganado popularidad en la cirugía, mostrando resultados satisfactorios al reducir la mortalidad por hemorragia. El ATX es un antifibrinolítico sintético que actúa inhibiendo la activación del plasminógeno y su conversión en plasmina, además de competir con el activador del plasminógeno tisular. Es un agente hemostático versátil con efectos adversos mínimos, lo que lo convierte en una opción atractiva. Dada su amplia aplicabilidad, es fundamental que el ortopedista tenga un profundo conocimiento del papel del ATX en la cirugía articular. Por lo tanto, el objetivo es realizar una revisión de la eficacia, seguridad y dosificación del ATX en la artroplastia total de rodilla.

Palabras clave: ácido tranexámico, reemplazo total de rodilla, hemorragia.

Abstract

The aging of the population has led to an increase in degenerative chronic diseases such as osteoarthritis. Joint replacement surgery is essential to address these conditions in severe cases. However, such procedures carry the risk of complications, especially bleeding during and after the intervention. After total knee replacement (TKR), significant bleeding is commonly observed, with reports indicating that up to 25% of patients may require blood transfusions. Bleeding can result in the formation of hematomas and prolonged drainage, which delays rehabilitation and increases healthcare costs. Various strategies have been implemented, such as the use of tourniquets and hemostatic agents. Among these, the use of antifibrinolytics has emerged as a cost-effective and safe option. Recently, tranexamic acid (TXA) has gained popularity in surgery, showing satisfactory results in reducing bleeding-related mortality. TXA is a synthetic antifibrinolytic that works by inhibiting plasminogen activation and its conversion into plasmin. It is a versatile hemostatic agent with minimal adverse effects, making it an attractive option. Given its broad applicability, it is essential for orthopedic surgeons to have a deep understanding of the role of TXA in joint surgery. Therefore, the objective is to conduct a review of the efficacy, safety, and dosing of TXA in total knee arthroplasty.

Keywords: tranexamic acid, total knee replacement, bleeding.

Abreviaturas:

ATR = artroplastia total de rodilla.

ATX = ácido tranexámico.

ECA = ensayos controlados aleatorizados.

IA = intraarticular.

IC95% = intervalo de confianza de 95%.

IV = intravenosa.

Correspondencia:

Dr. Félix Vilchez-Cavazos

E-mail: vilchez.doctor@gmail.com

Citar como: Vilchez-Cavazos F, Peña-Martínez VM, Arrambide-Garza FJ. Optimizando la artroplastia total de rodilla: el impacto del ácido tranexámico. Orthotips. 2024; 20 (2): 129-135. <https://dx.doi.org/10.35366/115657>

Recibido: 12-01-2024. Aceptado: 21-01-2024.

Introducción

Debido al envejecimiento poblacional en México, persiste un incremento en la ocurrencia de enfermedades crónico-degenerativas.¹⁻³ Por mencionar, la prevalencia de osteoartritis en las articulaciones en personas mayores a 60 años va en aumento; se estima que la proporción de osteoartritis de rodilla en México alcanza hasta 10%.^{2,4} La artroplastia total de rodilla (ATR) es uno de los procedimientos con mayor eficiencia para manejar las fases de mayor severidad de ese padecimiento.⁵ No obstante, tales intervenciones se asocian a complicaciones quirúrgicas, se presentan con frecuencia infecciones periprotésicas y hemorragia perioperatoria.^{5,6} La probabilidad de un sangrado considerable es evidente, se ha registrado la pérdida sanguínea de hasta 2,000 ml durante una ATR. Además, hasta un cuarto de los pacientes podrían requerir una transfusión sanguínea debido a una anemia postoperatoria.⁷⁻⁹

La hemorragia se ha asociado a la formación de hematomas y un posible drenaje prolongado, esta puede demorar la recuperación, lo que incrementa los gastos de atención médica.¹⁰ Además, al término de la ATR, al retiro del torniquete, se produce un incremento en la actividad fibrinolítica, lo que a su vez provoca un aumento notorio en el sangrado.^{11,12} Por lo cual, son necesarias estrategias para reducir la probabilidad de hemorragia.^{7,8,13,14}

La conducta recomendada es la evaluación personalizada del riesgo de sangrado para así emplear la mejor táctica.¹⁴ Se han empleado diversas estrategias, por mencionar, el uso de aerosoles de fibrina y hemostáticos,¹⁵ el uso de antifibrinolíticos

se ha destacado como un plan económico y seguro; recientemente, el uso de ácido tranexámico (ATX) ha sido ampliamente utilizado en el área quirúrgica con resultados satisfactorios en relación con la reducción de la mortalidad por hemorragia y a la necesidad de transfusión sanguínea.^{16,17} Es un agente hemostático con amplia aplicabilidad y efectos adversos mínimos, lo que resulta como una elección atractiva.^{16,18} Debido a su gran aplicabilidad, es esencial que el ortopedista conozca el papel del ATX en la cirugía articular. Por lo tanto, nuestro objetivo es describir la eficacia, seguridad, presentación y dosificación en la ATR.

Mecanismos de acción

El ATX es un derivado sintético de la lisina que, al bloquear sus sitios de unión, inhibe la interacción del plasminógeno y la fibrina (*Figura 1*).¹⁶ Como resultado, lleva a la estabilización de la red de fibrina preformada por la hemostasia secundaria.¹⁹ Previene la descomposición del fibrinógeno, lo que conlleva a una disminución significativa del sangrado.¹⁷

El ATX se concentra de manera efectiva en el tejido articular; su biodisponibilidad es de aproximadamente 30%, siendo su mecanismo de eliminación principalmente por vía renal.¹⁶ Es importante tener las precauciones necesarias en casos de disfunción renal. Por lo tanto, se debe considerar un ajuste en la dosificación en relación con la función renal.^{16,20} La concentración de 10 mg/ml en el plasma sanguíneo es esencial para alcanzar una inhibición de aproximadamente 80% en la fibrinólisis. Este nivel máximo de concentración se logra alrededor de una hora después de la administración intravenosa (IV) del fármaco.²¹ La

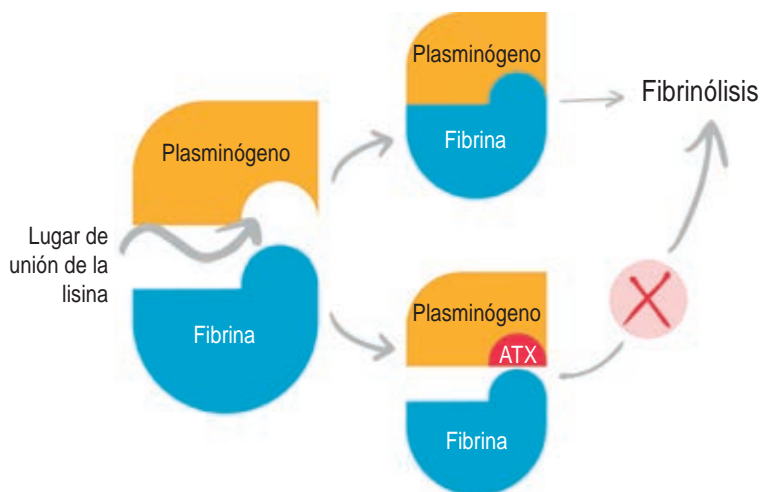


Figura 1:

El ácido tranexámico (ATX) actúa inhibiendo la activación del plasminógeno y su conversión en plasmina, además de competir con el activador del plasminógeno tisular.

vida media por la vía IV es de dos horas, la inhibición de la fibrinólisis abarca desde ocho hasta 17 horas después de su administración.²⁰

Precauciones y efectos adversos

Adicionalmente, es importante destacar que el ATX puede causar otros efectos secundarios menos graves, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareos, fatiga y mialgia en algunas personas;¹⁶ estos síntomas generalmente son leves y transitorios. Un efecto secundario temporal puede ser la percepción de la visión de color azul, que suele desaparecer en pocas horas.^{16,21} El riesgo de mayor severidad asociado al ATX es la posibilidad de trombosis venosa o arterial, lo que aumenta el riesgo de eventos cerebrovasculares o cardíacos.^{22,23}

La administración de ATX debe ser individualizada y supervisada por un profesional de la salud, especialmente en pacientes con factores de riesgo conocidos o condiciones médicas preexistentes.^{17,24} Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio en cada caso particular, ya que algunas interacciones pueden aumentar el riesgo de efectos adversos.²⁵ Se debe considerar el riesgo de administrar este medicamento en pacientes con antecedentes de enfermedades fibrinolíticas o riesgo elevado de padecerlas, ya que estos fármacos pueden contrarrestar el tratamiento. Además, es esencial ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave, generalmente reduciéndola en 50%. El ATX puede interferir con otros medicamentos que afectan la hemostasis, tanto aumentando como disminuyendo sus efectos; por lo tanto, se debe evitar su administración conjunta.^{26,27}

Seguridad

Una gran cantidad de ensayos controlados aleatorizados (ECA), respaldan la eficacia del ATX en distintas presentaciones para reducir la probabilidad de hemorragia y el requerimiento de transfusiones en cirugías de reemplazo articular de la extremidad inferior. Sin embargo, es esencial tomar en cuenta la incidencia de complicaciones postquirúrgicas al administrar este fármaco, como el riesgo de padecimientos tromboembólicos venosos, como la trombosis venosa profunda o embolias pulmonares. El ATX no aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas tanto en pacientes sometidos a artroplastia total de cadera como de rodilla.²³

Usos en procedimientos de urgencia

La prevención de la hemorragia sigue siendo un objetivo importante en el manejo de diferentes patologías en urgencias. Esta complicación está asociada a una mayor probabilidad de mortalidad. El ensayo más extenso hasta la fecha sobre antifibrinolíticos, conocido como CRASH-2 (por sus siglas en inglés: «*Clinical Randomisation of Antifibrinolytics in Significant Haemorrhage*»), evaluó los efectos de administrar tempranamente ácido tranexámico (ATX) en pacientes traumatizados con sangrado significativo o en riesgo de presentarlo. Se seleccionaron al azar 20,211 pacientes traumatizados de 40 países, asignándolos dentro de las ocho horas posteriores a la lesión para recibir ATX (una dosis de carga de 1 g, seguida de 1 g durante ocho horas) o un placebo. El objetivo principal fue evaluar la mortalidad intrahospitalaria dentro de las cuatro semanas posteriores a la lesión. Los resultados mostraron una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas en el grupo que recibió ATX (14.5% frente a 16%; riesgo relativo [RR] 0.91, IC95% 0.85-0.97; p = 0.0035). El aspecto crucial fue si hubo una disminución de las muertes por sangrado y, de hecho, se observó una reducción significativa de un tercio en la mortalidad atribuida al sangrado. Sin embargo, tal reducción en la mortalidad por sangrado fue limitada a las primeras tres horas después del inicio del trauma.²⁸

Uso en la artroplastia total de rodilla

La utilización del ATX en la ortopedia se ha enfocado principalmente en el ámbito de la artroplastia total de cadera o rodilla, procedimientos que a menudo conllevan un riesgo significativo de sangrado y complicaciones relacionadas.^{19,26,27} Pacientes que experimentan pérdida aguda de sangre debido a sangrado intraoperatorio o postoperatorio importante pueden necesitar recibir transfusiones de productos sanguíneos, lo cual aumenta el riesgo de complicaciones y resulta costoso.²¹ Además, las transfusiones de sangre de donantes conllevan riesgos adicionales, como reacciones hemolíticas o anafilácticas, transmisión de infecciones y estancia prolongada en el hospital. Cabe destacar que la sangre de donantes es un recurso escaso;^{10,21,29} por esta razón, se han realizado numerosos estudios con el propósito de evaluar la eficacia del ATX en la reducción de la pérdida de sangre y la necesidad de transfusiones en cirugías ortopédicas electivas.²¹

En el contexto de la ATR, el ATX ha demostrado ser efectivo cuando se administra de diversas maneras: intravenosa (IV), intraarticular (IA), tópica y oral.¹³ Aunque aún no se ha establecido la dosificación óptima, se han determinado pautas comunes de administración; cada presentación posee eficacia en la reducción de hemorragia durante los procedimientos. Por lo tanto, la elección conlleva una integración entre la experiencia del centro, del cirujano y las preferencias del paciente.^{13,27}

Por lo general, la dosis más frecuente de ATX por vía intravenosa es de 10 a 15 mg por kilogramo de peso corporal, administrada antes de la incisión quirúrgica y nuevamente antes del cierre de la herida.^{24,25,30,31} También se ha descrito la administración de 1 gramo una hora antes de la cirugía y una segunda dosis de 1 gramo tres horas después del procedimiento. En cuanto a la administración intraarticular, generalmente se utiliza una dosis de 1 gramo diluido en solución salina.^{24,30,31} Asimismo, la aplicación tópica de 1 a 3 gramos mezclados con solución salina normal también ha demostrado ser efectiva. En el caso de la administración oral, se utiliza una dosis de 1.3 gramos, que se suministra dos horas antes de la cirugía, seguida de dos dosis adicionales a las seis y 12 horas posteriores al procedimiento.^{24,25,30}

Jin Li y colaboradores realizaron una revisión sistemática con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de la administración intraarticular frente a la intravenosa de ATX en la ATR. Se analizaron 34 ECA, se observaron ventajas significativas en la administración intraarticular en la pérdida sanguínea (diferencia de medias [DM] = 33.38, IC95% = 19.24 a 47.51, $p < 0.001$), producción de drenaje (DM = 28.44, IC95% = 2.61 a 54.27, $p = 0.03$) y disminución de hemoglobina en el día tres después de la operación (POD3+) (DM = 0.24, IC95% = 0.09 a 0.39, $p = 0.001$) en comparación con la administración intravenosa. Adicionalmente, este estudio indica que no se observan diferencias significativas en lo que respecta a la reducción de hemoglobina, la frecuencia de transfusiones de sangre y la duración de la estadía hospitalaria.³²

Lu y asociados realizaron un metaanálisis, donde se compararon diferentes formas de administración del ATX en la ATR. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en la pérdida de sangre total, la tasa de transfusión o la incidencia de eventos trombóticos venosos entre la administración oral, intravenosa o tópica del ATX. Sin embargo, la administración tópica de TXA aumentó el nivel de

hemoglobina postoperatoria en comparación con la aplicación intravenosa. Además, la administración combinada de TXA resultó en una menor pérdida de sangre total y una mejor recuperación de la hemoglobina en comparación con la administración de una sola vía.¹³

Liu y colegas compararon, a través de un metaanálisis, la eficacia de la administración periarticular versus la intraarticular del ATX en la ATR. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en disminución de hemoglobina, volumen de drenaje postoperatorio, pérdida de sangre total, o incidencia de infección postoperatoria o trombosis venosa profunda.⁷ Li y su grupo realizaron un metaanálisis en red donde evaluaron la eficacia de agentes hemostáticos tópicos en la reducción de hemorragia en la ATR. Sus hallazgos indicaron que el ATX junto con epinefrina fue el más efectivo, sin aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.³³

Experiencia Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL)

En nuestra institución, realizamos un ECA con el objetivo de contrastar los efectos del ácido aminocaproico oral como agente hemostático frente al uso de ATX oral, en el periodo pre y postquirúrgico en pacientes sometidos a un reemplazo total de rodilla. La indicación para el manejo quirúrgico abarcó enfermedades degenerativas de la rodilla como la osteoartritis. Noventa y dos pacientes fueron inscritos y distribuidos en dos grupos de forma aleatoria, el primer grupo recibió tres dosis de ácido aminocaproico (2,000 mg por dosis) y el otro, un esquema de tres dosis de ATX oral (1,300 mg por dosis). Los medicamentos se administraron dos horas antes de la cirugía y seis y 12 horas después de la misma. Se analizó la pérdida total de sangre, la pérdida de sangre oculta, la pérdida de sangre visible, la tasa de transfusión, la pérdida de sangre durante la cirugía, las disminuciones en los valores de hemoglobina, la producción de drenaje quirúrgico, y las complicaciones quirúrgicas. Excepto por los pacientes que recibieron ATX y presentaron más eventos adversos ($p = 0.04$), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas entre el grupo que tomó ácido aminocaproico oral y el que tomó ATX oral. Los resultados sugieren que el uso de ácido aminocaproico oral produjo resultados similares a los obtenidos con ATX. A pesar de que los pacientes

que recibieron ATX mostraron una pérdida de sangre promedio, 140 ml menor que aquellos en el grupo ε-ACA, esta diferencia no pareció tener relevancia clínica. La tasa de transfusión fue mínima y no se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a las complicaciones postoperatorias.³⁴

Además, llevamos a cabo un ECA comparando los dos regímenes de tratamiento, pero en pacientes que se sometieron a una artroplastia total primaria electiva de cadera. Un total de 102 pacientes fueron asignados al azar en dos grupos: el primer grupo recibió tres dosis orales de ácido aminocaproico (2,000 mg por dosis), mientras que el segundo grupo recibió tres dosis orales de ATX (1,300 mg por dosis). En ambos grupos, las dosis se administraron dos horas antes de la cirugía y luego a las seis y 12 horas posteriores a la cirugía. Evaluamos diversas variables que incluyeron la cantidad total de pérdida

de sangre, la pérdida de sangre oculta, la pérdida de sangre visible, la tasa de transfusión, la pérdida de sangre durante la operación, las reducciones en los niveles de hemoglobina y hematocrito, la cantidad de drenaje quirúrgico, la escala visual analógica y las complicaciones quirúrgicas. No encontramos diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas entre el grupo que recibió ATX oral y el que recibió ácido aminocaproico. Nuestro estudio sugiere que el uso de ácido ε-aminocaproico oral fue comparable a su contraparte, el ATX, en lo que respecta a los parámetros evaluados. No se observaron efectos superiores del ATX en cuanto a la conservación de sangre, perfil de seguridad ni diferencias en las escalas funcionales en comparación con el ácido ε-aminocaproico en la artroplastia total primaria electiva de cadera. Llegamos a la conclusión de que el protocolo de administración de múltiples

Tabla 1: Resultados del uso del ácido tranexámico en pacientes con riesgo preexistente de trombosis en artroplastia total de rodilla y cadera.

Autor, año, país	Grupo	N	Mujer n (%)	Edad*	Hemoglobina preoperatoria*	Resultados postoperatorios					
						Hemorragia*	Caída de hemoglobina*	Estancia hospitalaria*	Transfusión sanguínea n (%)	Mortalidad %	TVP n (%)
Tang, 2022, China	ATX	246	NR	NR	NR	748.5 ± 338.4	NR	12.4 ± 4.1	15 (6.1)	NR	NR
	Control	216	NR	NR	NR	1,149.6 ± 556.6	NR	12.4 ± 4.1	60 (27.8)	NR	NR
Joo, 2022, República de Corea	ATX	298	85.2	70.1 ± 8.0	NR	NR	NR	NR	84 (28.1)	NR	11 (3.69)
	Control	212	85.8	69.6 ± 7.3	NR	NR	NR	NR	154 (72.6)	NR	7 (3.3)
Yen, 2021, Taiwan	ATX	34	28 (82.4)	69.3 ± 7.1	13.02 ± 1.1	645.2 ± 209	10.9 ± 1.1	4.2 ± 0.5	0	0	0
	Control	35	32 (91.4)	69.7 ± 5.9	12.8 ± 0.8	1,103 ± 305	9.6 ± 1.08	4.1 ± 0.4	1 (2.9)	0	0
Goh, 2021, EUA	ATX	240	40.5	65.3 ± 10.0	13.5 ± 1.79	131 ± 173	2.4 ± 1.5	2.1 ± 2.4	19 (7.92)	0	NR
	Control	1,883	30	68.6 ± 12.4	13.2 ± 1.75	178 ± 324	2.8 ± 1.4	4.6 ± 6.1	94 (4.99)	11	NR
Poeran, 2020, EUA	ATX	404,974	59.8	66 [59-73] [‡]	NR	NR	NR	2 (2-3)	721 (5.5)	40	176 (0.043)
	Control	360,037	59.5	66 [59-73] [‡]	NR	NR	NR	3 (2-3)	2,293 (15.4)	183	248 (0.068)
Porter, 2020, EUA	ATX	20,501	55.5	18-95	13.6 ± 1.5	NR	NR	NR	NR	17	34 (0.165)
	Control	17,719	56.8	18-95	13.5 ± 1.4	NR	NR	NR	NR	23	111 (0.626)
Heller, 2016, EUA	ATX	1,678	55.2	62.0 ± 10.8	NR	1,147 ± 405	NR	NR	12 (0.8)	1	0
	Control	1,157	54	65.4 ± 11	NR	1,284 ± 414	NR	NR	20 (2.0)	0	3 (0.259)

N = tamaño de la muestra. TVP = trombosis venosa profunda. ATX = ácido tranexámico. EUA = Estados Unidos de América. NR = no reportado.

* Los valores cuantitativos se expresan como media ± desviación estándar y las variables cualitativas como número (porcentaje), a menos que se indique lo contrario. Estancia hospitalaria expresada en días.

[‡] Datos expresados como media y rango.

dosis orales de ácido ϵ -aminocaproico en la dosis seleccionada, resulta efectivo como enfoque estándar para reducir la pérdida de sangre, minimizar la necesidad de transfusiones y disminuir los eventos adversos relacionados con la medicación en pacientes sometidos a una artroplastia total primaria electiva de cadera.³⁵

Consideraciones para la investigación futura

La mayoría de los estudios que investigan la seguridad del ATX en el ámbito clínico suelen excluir a pacientes de alto riesgo antes de la aleatorización, lo que, a su vez, restringe la aplicabilidad del ATX a todos los pacientes ortopédicos. Diversos estudios han analizado el uso de ATX en pacientes con previo riesgo tromboembólico (*Tabla 1*); se ha evidenciado que hay una asociación con mayor riesgo de incidencia de mortalidad postoperatoria, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular dentro de los 90 días posteriores a la cirugía de rodilla y cadera.^{22,26,27,29,36-39} Sin embargo, sólo dos estudios corresponden a ECA,^{37,38} siendo los demás estudios cohorte. A pesar de que la evidencia empírica sugiere que los resultados entre los estudios experimentales y observaciones no son tan diferentes como pensábamos, el control de las variables confusoras no siempre es perfecto.⁴⁰ Por ello, se deben de realizar estudios de mayor rigor metodológico para determinar la efectividad del ATX en población con comorbilidades, puesto que la artroplastia total de las articulaciones se suele realizar en el adulto mayor. Aunque se necesita más investigación para confirmar plenamente estos resultados, estas conclusiones sugieren que el ATX podría ser seguro incluso en pacientes con comorbilidades que los colocan en un alto riesgo inicial de complicaciones tromboembólicas.

Conclusión

La utilidad del ATX se ha demostrado en diversos procedimientos de la ortopedia. Reduce la pérdida de sangre aunado a una disminución del riesgo de requerir transfusiones sanguíneas en la ATR. A pesar de las preocupaciones sobre la trombosis, se sugiere que el ATX es una opción segura y efectiva para controlar la hemorragia y reducir la pérdida de sangre en la cirugía ortopédica, sin incrementar el riesgo de trombosis.

Referencias

1. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 1987; 30 (8): 914-918.
2. González KD. Envejecimiento demográfico en México: análisis comparativo entre las entidades federativas. La situación demográfica de México. 2015, 113-129.
3. Partida BV. La transición demográfica y el proceso de envejecimiento en México. *Pap Poblac.* 2005; 11 (45): 9-27.
4. Pelaez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl.* 2011; 86: 3-8.
5. Jin X, Luxan BG, Hanly M, Pratt NL, Harris I, de Steiger R, et al. Estimating incidence rates of periprosthetic joint infection after hip and knee arthroplasty for osteoarthritis using linked registry and administrative health data. *Bone Joint J.* 2022; 104 (9): 1060-1066.
6. Ravi B, Escott B, Shah PS, Jenkinson R, Chahal J, Bogoch E, et al. A systematic review and meta-analysis comparing complications following total joint arthroplasty for rheumatoid arthritis versus for osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (12): 3839-3849.
7. Liu Y, Li YM, Tian P, Li ZJ, Xu GJ, Fu X. Comparison between peri-articular injection and intra-articular injection of tranexamic acid during total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Jt Dis Relat Surg.* 2022; 33 (3): 686-694.
8. Lu Q, Peng H, Zhou GJ, Yin D. Perioperative blood management strategies for total knee arthroplasty. *Orthop Surg.* 2018; 10 (1): 8-16.
9. Blumberg N, Kirkley SA, Heal JM. A cost analysis of autologous and allogeneic transfusions in hip-replacement surgery. *Am J Surg.* 1996; 171 (3): 324-330.
10. Hu Y, Li Q, Wei B-G, Zhang X-S, Torsha TT, Xiao J, et al. Blood loss of total knee arthroplasty in osteoarthritis: an analysis of influential factors. *J Orthop Surg Res.* 2018; 13 (1): 1-8.
11. Petaja J, Myllynen P, Myllyla G, Vahtera E. Fibrinolysis after application of a pneumatic tourniquet. *Acta Chirur Scand.* 1987; 153 (11-12): 647-651.
12. Han J, Zhang X-y, Mu S-y, Liu S-l, Cui Q-t, Zhang C, et al. Tourniquet application in primary total knee arthroplasty for osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Surg.* 2023; 9: 994795.
13. Lu F, Sun X, Wang W, Zhang Q, Guo W. What is the ideal route of administration of tranexamic acid in total knee arthroplasty? A meta-analysis based on randomized controlled trials. *Ann Palliat Med.* 2021; 10 (2): 1880-1894.
14. Spahn DR, Moch H, Hofmann A, Isbister JP. Patient blood management: the pragmatic solution for the problems with blood transfusions. *Anesthesiology.* 2008; 109 (6): 951-953.
15. 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.
16. Chauncey JM, Wieters JS. Tranexamic acid. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing;* 2022.
17. Chen X, Zhu X, Yang S, Lin W, Wang L. Tranexamic acid treatment decreases hidden blood loss in total knee arthroplasty. *Am J Ther.* 2016; 23 (6): e1397-e405.

18. Fu D-J, Chen C, Guo L, Yang L. Use of intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin J Traumatol*. 2013; 16 (02): 67-76.
19. Zheng C, Ma J, Xu J, Li M, Wu L, Wu Y, et al. The optimal dose, efficacy and safety of tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid to reduce bleeding in TKA: a systematic review and bayesian network meta-analysis. *Orthop Surg*. 2023; 15 (4): 930-946.
20. Wang C-g, Sun Z-h, Liu J, Cao J-G, Li Z-j. 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.
21. Jennings JD, Solarz MK, Haydel C. Application of tranexamic acid in trauma and orthopedic surgery. *Orthop Clin North Am*. 2016; 47 (1): 137-143.
22. Joo YB, Kim YM, An BK, Lee CW, Kwon ST, Song J-H. Topical tranexamic acid can be used safely even in high risk patients: deep vein thrombosis examination using routine ultrasonography of 510 patients. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58 (12): 1750.
23. Reale D, Andriolo L, Gursoy S, Bozkurt M, Filardo G, Zaffagnini S. Complications of tranexamic acid in orthopedic lower limb surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int*. 2021; 2021: 6961540.
24. Dai W-L, Zhou A-G, Zhang H, Zhang J. Most effective regimen of tranexamic acid for reducing bleeding and transfusions in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Knee Surg*. 2018; 31 (07): 654-663.
25. Gandhi R, Evans HM, Mahomed SR, Mahomed NN. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res Notes*. 2013; 6 (1): 1-14.
26. Poeran J, Chan JJ, Zubizarreta N, Mazumdar M, Galatz LM, Moucha CS. Safety of tranexamic acid in hip and knee arthroplasty in high-risk patients. *Anesthesiology*. 2021; 135 (1): 57-68.
27. Porter SB, Spaulding AC, Duncan CM, Wilke BK, Pagnano MW, Abdel MP. Tranexamic acid was not associated with increased complications in high-risk patients with hip fracture undergoing arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2021; 103 (20): 1880-1889.
28. Collaborators C-t, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376 (9734): 23-32.
29. Heller S, Secrist E, Shahi A, Chen AF, Parvizi J. Tranexamic acid can be administered to arthroplasty patients who receive aspirin for venous thromboembolic prophylaxis. *J Arthroplasty*. 2016; 31 (7): 1437-1441.
30. Wei Z, Liu M. The effectiveness and safety of tranexamic acid in total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of 2720 cases. *Transfus Med*. 2015; 25 (3): 151-162.
31. Wu Q, Zhang H-A, Liu S-L, Meng T, Zhou X, Wang P. Is tranexamic acid clinically effective and safe to prevent blood loss in total knee arthroplasty? A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015; 25: 525-541.
32. Li J, Liu R, Rai S, Ze R, Tang X, Hong P. Intra-articular vs. intravenous administration: a meta-analysis of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2020; 15 (1): 581.
33. Li S, Chen B, Hua Z, Shao Y, Yin H, Wang J. Comparative efficacy and safety of topical hemostatic agents in primary total knee arthroplasty: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (12): e25087.
34. Morales-Avalos R, Ramos-Morales T, Espinoza-Galindo AM, Garay-Mendoza D, Pena-Martinez VM, Marfil-Rivera LJ, et al. First comparative study of the effectiveness of the use of tranexamic acid against epsilon-aminocaproic acid via the oral route for the reduction of postoperative bleeding in TKA: a clinical trial. *J Knee Surg*. 2021; 34 (4): 383-405.
35. Morales-Avalos R, Ramos-Morales T, Garcia-Pedro JA, Espinoza-Galindo AM, Acosta-Olivo C, Morcos-Sandino M, et al. Tranexamic acid versus aminocaproic acid in multiple doses via the oral route for the reduction of postoperative bleeding in total primary hip arthroplasty: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2021; 32 (2): 132-139.
36. Goh GS, D'Amore T, Lonner JH, Fillingham YA. Tranexamic acid is associated with decreasing the risk of complications in patients undergoing arthroplasty with preoperative coagulopathy. *J Arthroplasty*. 2021; 36 (12): 3864-9.e1.
37. Qiu J, Sun X, Zhang W, Ke X, Yang G, Zhang L. Effect of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty patients who receive continuous aspirin for prevention of cardiovascular or cerebrovascular events: a prospective randomized study. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019; 105 (7): 1327-1332.
38. Yen S-H, Lin P-C, Wu C-T, Wang J-W. Comparison of effects of a thrombin-based hemostatic agent and topical tranexamic acid on blood loss in patients with preexisting thromboembolic risk undergoing a minimally invasive total knee arthroplasty. A prospective randomized controlled trial. *Biomed Res Int*. 2021; 2021: 2549521.
39. Tang S, Zhou Z, Yang J, Kang P, Shen B, Pei F, et al. Effects of tranexamic acid on vascular occlusive events and perioperative resuscitation in patients with atrial fibrillation undergoing total joint arthroplasty. *Chin Med J (Engl)*. 2022; 135 (19): 2354-2356.
40. Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014 (4): Mr000034.