



RESUMEN DE RESULTADOS

FECHA 18/02/2020

FPS-TRA-2017-02

Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud

La información de este documento es confidencial y es propiedad de la Fundación Progreso y Salud. Por tanto, la información no debe ser divulgada, publicada, revelada o transferida de cualquier otro modo a una tercera parte, en ninguna forma, sin consentimiento por escrito de la Fundación Progreso y Salud. Sin embargo, este documento puede ser revelado a los investigadores participantes, Autoridades Sanitarias competentes y correspondientes Comités Éticos bajo la condición de que respeten su naturaleza confidencial.





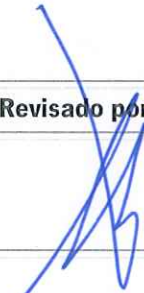
ÍNDICE

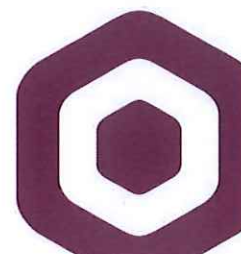
| | |
|---|----|
| ● APROBACIÓN DEL DOCUMENTO..... | 3 |
| ● ABREVIATURAS..... | 4 |
| ● INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO CLÍNICO..... | 4 |
| ● SUJETOS DEL ESTUDIO..... | 12 |
| ● FARMACOVIGILANCIA Y VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD..... | 18 |
| ● RESULTADOS..... | 21 |
| ● INFORMACIÓN ADICIONAL..... | 27 |





APROBACIÓN DEL DOCUMENTO

| | Elaborado por: | Elaborado por: | Revisado por: | Aprobado por: |
|---------------------|---|---|--|---|
| Firma /Fecha |  |  |  |  |
| Nombre | Paula Callejo García | José Antonio Andrés García/ Fernando Oliva Moya | Marta Reboredo Ares | Gonzalo Balbontín Casillas |
| Cargo | TÉCNICO DE GESTIÓN Y MONITORIZACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS | INVESTIGADOR PRINCIPAL/INVESTIGADOR COLABORADOR | DIRECTORA DEL ÁREA DE GESTIÓN DE PROYECTOS | DIRECTOR GERENTE |



ABREVIATURAS

- **AA:** Acontecimientos Adversos
- **AAG:** Acontecimientos Adversos Graves
- **RA:** Reacciones Adversas
- **RAG:** Reacciones Adversas Graves
- **RAGI:** Reacciones Adversas Graves e Inesperadas

1. INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO CLÍNICO

| IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO | |
|---|---|
| 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. |
| Código del protocolo: | FPS-TRA-2017-02 |
| EudraCT (si aplica): | 2017-002480-17 |
| Tipo de estudio: | Ensayo clínico |
| Medicamento/producto sanitario en investigación: | Ácido Tranexámico (Amchafibrin ©) |

| INFORMACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO | |
|--|---|
| CEI: | CEIm Provincial de Cádiz. |
| Objetivo principal del estudio: | Comparar la eficacia y seguridad del ácido tranexámico tópico con respecto a placebo 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 (pérdida de sangre estimada, disminución de hemoglobina y disminución de hematocrito). |
| Diseño general del estudio: | Es un ensayo clínico en fase III, unicéntrico, nacional, doble ciego, controlado con placebo de grupos paralelos 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. |
| Antecedentes científicos del estudio: | 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 prevalencia (<i>Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2004;12, Supplement:31-3.</i> |



La rodilla es una de las articulaciones que con más frecuencia se ve afectada. La prevalencia de artrosis sintomática de rodilla es del 10,2% (14% en mujeres y 5,7% en hombres).

Actualmente se pueden diferenciar dos situaciones para explicar la artrosis de rodilla: artrosis primaria y artrosis secundaria. 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 como puede ser: traumatismos (fracturas de tibia, femur, rótula, lesiones meniscales,...), o alteraciones en la alineación de la pierna: como rodillas en valgo o varo, desviaciones de la rótula, anomalías del pie o cadera. Por otro lado, se encuentra la artrosis primaria, en la que no se evidencia ninguna causa que justifique su aparición.

El síntoma principal que se manifiesta es un *dolor* sordo, insidioso, profundo; en fases iniciales aparece con el uso de la articulación y disminuye e incluso desaparece tras el reposo (características mecánicas). En estadios más avanzados, el dolor es continuo. Este dolor conlleva a una *limitación de la movilidad* secundaria a la presencia de fibrosis y adherencias, que se producen por la inflamación intraarticular provocando *rigidez matutina o de reposo* que suele durar unos minutos (Canale ST. Campbell Cirugía Ortopédica. Vol. 1. 11ª ed. España: Elsevier; 2009).

Una vez diagnosticada y clasificada dicha artropatía se decide 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, añadimos un Antiinflamatorio No Esteroideo (AINES) y para el grave añadimos un opioide menor (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).

Cuando estos dos escalones comunes para cualquier estadio de la enfermedad no funciona, hay dos posibilidades: administración de una infiltración intraarticular (Xie D-X, Zeng C, Wang Y-L, Li Y-S, Wei J, Li

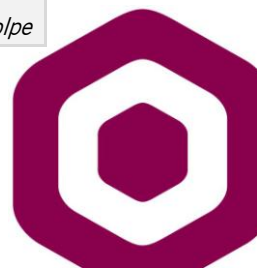


H, et al. A Single-Dose Intra-Articular Morphine plus Bupivacaine versus Morphine Alone following Knee Arthroscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2015;10(10):e0140512 (con corticoides y anestésico) y/o la viscosuplementación con ácido hialurónico (*Askari A, Gholami T, NaghiZadeh MM, Farjam M, Kouhpayeh SA, Shahabfard Z. Hyaluronic acid compared with corticosteroid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized control trial. Springerplus [Internet]. 2016 Apr 12 [cited 2016 Oct 21];5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4828353/>).*

Si a pesar de esto no se consigue mejorar la situación clínica del paciente, se plantea el tratamiento quirúrgico; en lo que responde a distintos objetivos. Por un lado inicialmente se puede presentar en pacientes jóvenes un lavado articular o desbridamiento artroscópico (*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; 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*) para retrasar el máximo tiempo posible el tratamiento definitivo. Otra 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. Como tratamiento de carácter definitivo existen dos opciones: artroplastia o artrodesis (*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*).

El tratamiento de Cirugía Protésica Primaria de Rodilla tiene como objetivo sustituir la articulación por un elemento que imita la anatomía original (*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*). Actualmente la indicación para colocación de una prótesis total de rodilla está indicada en aquellos pacientes que presentan dolor diario, que limitan las actividades básicas de la vida diaria, que no mejoran con un tratamiento conservador y además presentan hallazgos radiográficos grados 2 según la clasificación de Kellgren.

Cuando se plantea una cirugía protésica hay que tener en cuenta que no existe punto retorno y además no está exenta de complicaciones (precoces y tardías). Precoces: infección superficial, infección profunda, sangrado abundante, enfermedad tromboembólica, lesión neurovascular, daño en el aparato extensor, fractura periprotésica (*Sadigursky D, Andion D, Boureau P, Ferrerira MC, Carneiro RJF, Colavolpe*



| | |
|--|---|
| | <p><i>PO. Effect of tranexamic acid on bleeding control in total knee arthroplasty. Acta Orthop Bas. 2016; 24(3):131-6. Tardías: aflojamiento aséptico, osteolisis, fibrosis, malalineamiento (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).</i></p> <p>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. (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).</p> |
| <p>Justificación del estudio:</p> | <p>El ácido tranexámico es un fármaco con una larga trayectoria y ampliamente utilizado por los anestesiólogos y los médicos de UCI para controlar el sangrado activo de los pacientes (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), ya sea debido a causas vitales: politraumatizados y sangrado activo no controlable con evidencia 1ª, como a su vez en pacientes que van a ser sometidos a cirugía programada: como la perteneciente a Otorrinolaringología, Ginecología, Urología o Cirugía General o Torácica.</p> <p>En concreto, en el Hospital Puerta del Mar, se ha aprobado el protocolo de transfusión masiva en el paciente traumatizado, en el que el ácido tranexámico juega un papel fundamental, ya que en el estudio CRASH2 (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), 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.</p> <p>En la actualidad, los distintos campos de investigación que se están llevando a cabo en el campo de la Cirugía Ortopédica y Traumatología consiste en mejorar la satisfacción de los pacientes, disminuir los efectos adversos o empezar de forma rápida una recuperación activa no limitante.</p> <p>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 (Aguilera-Roig X, Jordán-Sales M, Natera-Cisneros L, Monllau-García JC, Martínez-Zapata MJ. Ácido</p> |



tranexámico en cirugía ortopédica. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. 2014;58(1):52-6), 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% (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) y; con la limitación en la recuperación que ello conlleva (Lin ZX, Woolf SK. Safety, Efficacy, and Cost-effectiveness of Tranexamic Acid in Orthopedic Surgery. *Orthopedics*. 2016 Apr;39(2):119-30).

Las distintas publicaciones que se encuentran actualmente refieren que la utilización de ácido tranexámico de forma intravenosa disminuye el sangrado postquirúrgico y la necesidad de transfusión en cirugía programada. De este hecho, y de 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 (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) como en rodillas, al igual que a su vez en cirugía correctora de columna.

En distintos estudios publicados en revistas indexadas con factor de impacto se ha visto que la administración tópica alcanza dosis altas de concentración a nivel de la articulación (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) 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 (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).

En la literatura actual existen estudios retrospectivos y prospectivos, en los que se demuestra que el ácido tranexámico tanto tópico como intravenoso disminuyen las pérdidas sanguíneas estimadas (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) y necesidad de transfusión (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).

Se propone realizar un ensayo clínico aleatorizado con grupo control, doble ciego, para evaluar la eficacia y seguridad del ácido



| | |
|---|--|
| | <p>tranexámico tópico frente a placebo. No existe ningún estudio publicado en la literatura que haya realizado un ensayo clínico fase III en nuestra comunidad.</p> <p>Se busca comprobar que la aplicación del ácido tranexámico tópico en cirugía protésica primaria de rodilla es seguro y que tiene efectos satisfactorios en nuestros pacientes: menor pérdida sanguínea (<i>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</i>), no colocación de drenaje con la consiguiente disminución de tasa de infección, recuperación precoz y menor tiempo de hospitalización. (<i>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</i>; <i>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</i>; <i>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</i>).</p> |
| Duración del estudio: | 18 meses: 28/noviembre/2017 - 8/mayo/2019. |
| Duración del seguimiento: | 4 semanas después del alta hospitalaria |
| Nº de sujetos previstos: | 150 sujetos |
| Centro participante: | Hospital Universitario Puerta del Mar |
| Breve explicación del tratamiento control y experimental: | <p>Brazo experimental: recibirá 3 gramos de ácido tranexámico vía tópica</p> <p>Brazo control: recibirá 3 gramos de placebo (suero fisiológico 0,9%) vía tópica.</p> |
| Métodos estadísticos empleados para la consecución de los objetivos: | <p>El análisis de las variable principal y las secundarias de eficacia se basará en la población por intención de tratar (IT). Todos los análisis de eficacia se basarán en el grupo de tratamiento al cual han sido aleatorizados los pacientes.</p> <p>El objetivo principal del ensayo clínico 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. En el análisis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se considerará una diferencia clínica y estadísticamente significativa un cambio de 245 ml en el resultado analítico al día siguiente de la intervención con respecto a la analítica previa a la intervención. Los análisis se basarán en la población (IT). Previo al análisis se evaluará la normalidad de las variables a través de la pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro- |



Wilk.

- Las variables continuas se expresarán como medidas de resumen (medias, medianas) y dispersión (desviaciones estándar, rangos) y las variables categóricas en frecuencia y porcentajes.
- Las diferencias basales entre grupos en las variables cuantitativas se compararán usando la prueba de la t de Student, cuando los datos estén distribuidos normalmente, y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney en caso contrario.
- Las diferencias entre las variables cualitativas dicotómicas (sexo) se compararán utilizando la prueba de la Chi-cuadrado.
- Las diferencias entre las variables de eficacia entre los subgrupos determinados por las variables dicotómicas se compararán mediante la prueba t de Student.
- Las diferencias entre las variables dicotómicas (ácido tranexámico/placebo, sexo) se compararán mediante la prueba t de Student. La correlación de Pearson o la Rho de Spearman se utilizará para evaluar la asociación entre variables continuas con las puntuaciones de la EVA.
- Para el análisis intergrupar se utilizará 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 conseguimos mejorar su comorbilidad.

Todos los valores de p se basarán en una distribución de dos colas y una significación de 0,05.

El análisis estadístico se realizará con la ayuda del programa SPSS versión 21.0 para Macintosh (Copyright © SPSS Inc., 1989-2006).

Los análisis de seguridad se realizarán basándose en la población de seguridad. Los análisis de seguridad se basarán en el tratamiento que han recibido los pacientes.

La seguridad de ácido tranexámico se evaluará basándose en los resúmenes de AA. Los pacientes que reciban cualquier dosis del tratamiento del estudio se incluirán en los análisis de seguridad. Los resultados de los análisis de seguridad se resumirán en la población de seguridad, de acuerdo con el tratamiento que han recibido realmente los pacientes.





| | |
|--|---|
| | <p>Las descripciones literales de los AA originados durante el tratamiento se adaptarán a la terminología del MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) y se clasificarán de acuerdo con los criterios NCI-CTCAE, Versión 4.0. Se resumirán todos los AA, incluyendo los AAG, en cada grupo de tratamiento y de acuerdo con el grado CTCAE. Además, se resumirán en cada grupo de tratamiento los AA que requieran la suspensión del tratamiento del estudio. Para cada AA experimentado por los pacientes, se utilizará en los resúmenes la máxima intensidad registrada.</p> <p>Se realizará un análisis descriptivo de la frecuencia y proporciones de la aparición de AA y/o AAG tanto en el grupo control con placebo como en las que se ha aplicado el ácido tranexámico.</p> |
|--|---|

| DATOS DEL PROMOTOR | |
|---|---|
| FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD | |
| Dirección: | Avda. Américo Vespucio 15, edificio S-2 41092 – Isla de La Cartuja (Sevilla) |
| Teléfono: | +34 955 04 04 50 |
| Fax: | +34 955 04 04 57 |

| FECHAS RELEVANTES | |
|---|-------------------|
| Fecha de dictamen favorable: | 10 noviembre 2017 |
| Fecha de autorización de la AEMPS: | 13 noviembre 2017 |
| Fecha notificación primer sujeto incluido: | 9 enero 2018 |
| Fecha finalización del estudio: | 8 de mayo 2019 |



2. SUJETOS DEL ESTUDIO

| CRITERIOS DE INCLUSIÓN | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN |
|--|---|
| Pacientes de ambos sexos, pertenecientes al grupo de edad: ≥ 18 y ≤ 80 años. | Pacientes con patología cardíaca concomitante: angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular, flutter, antecedentes de muerte súbita, insuficiencia valvular severa. |
| 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 artroplástica de rodilla. | 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. |
| Pacientes que firmen el consentimiento informado, aceptando participar en el estudio. | 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 y pacientes en periodo de lactancia. |

| SUJETOS | NÚMERO | COMENTARIOS |
|-----------------------|--------|---|
| Seleccionados: | 151 | <ul style="list-style-type: none"> Análisis por intención de tratar. |



| | | |
|----------------------------------|-----|---|
| Fallos de selección: | 7 | <ul style="list-style-type: none"> 1 sujeto no firma el consentimiento informado al no estar interesado en participar. 3 sujetos no pudieron seleccionarse por incumplimiento del criterio relativo al margen de edad. 1 sujeto no se le realizó cambio de prótesis durante la intervención en el quirófano por lo que no cumple el requerimiento de cirugía de prótesis total de rodilla. 1 sujeto tiene alergia a los metales. 1 sujeto durante la intervención se observó que tenía debilitamiento del tendón rotuliano y condrocalcinosis. |
| Incluidos (Firma del CI): | 150 | |
| Retiradas: | 4 | <ul style="list-style-type: none"> 1 sujeto se retiró por acontecimiento adverso grave durante la intervención quirúrgica por la metodología, sin relación con el medicamento en investigación. 1 sujeto se retiró por complicación clínica en el quirófano (luxación que implicó abrir de nuevo y cambiar la prótesis). No constituye AAG. 1 sujeto se retiró por analítica postquirúrgica perdida. 1 sujeto se retiró por presentar infección urinaria habiendo sido ya aleatorizado (informa al anestesiista 5 min antes de la intervención). |
| Pérdidas de seguimiento: | 0 | |
| Finalizan seguimiento: | 150 | Al ser por intención de tratar los 150 pacientes se siguieron hasta la interrupción del tratamiento. Estrictamente, 146 sujetos finalizaron el seguimiento establecido en el protocolo. |

SUJETOS SELECCIONADOS

| CÓDIGO DEL SUJETO | MEDICACIÓN/PRODUCTO O SANITARIO ASIGNADO | EDAD | GÉNERO | OTRAS CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL ESTUDIO |
|-------------------|--|------|--------|---|
|-------------------|--|------|--------|---|





| | | | | |
|--------|-------------------|----|--------|--|
| HPM-01 | Placebo | 68 | Mujer | |
| HPM-02 | Ácido Tranexámico | 75 | Mujer | |
| HPM-03 | Placebo | 74 | Mujer | |
| HPM-05 | Placebo | 71 | Mujer | |
| HPM-06 | Placebo | 66 | Mujer | |
| HPM-07 | Placebo | 71 | Mujer | |
| HPM-08 | Ácido Tranexámico | 60 | Mujer | |
| HPM-09 | Ácido Tranexámico | 65 | Mujer | |
| HPM-10 | Ácido Tranexámico | 66 | Mujer | |
| HPM-11 | Ácido Tranexámico | 59 | Mujer | |
| HPM-12 | Placebo | 70 | Mujer | |
| HPM-13 | Ácido Tranexámico | 70 | Hombre | |
| HPM-14 | Ácido Tranexámico | 65 | Hombre | |
| HPM-15 | Ácido Tranexámico | 73 | Mujer | |
| HPM-16 | Placebo | 72 | Mujer | |
| HPM-17 | Ácido Tranexámico | 66 | Mujer | |
| HPM-18 | Placebo | 71 | Mujer | |
| HPM-19 | Placebo | 71 | Mujer | |
| HPM-20 | Placebo | 73 | Mujer | |
| HPM-21 | Ácido Tranexámico | 69 | Mujer | |
| HPM-22 | Ácido Tranexámico | 64 | Mujer | |
| HPM-23 | Ácido Tranexámico | 70 | Mujer | |
| HPM-24 | Ácido Tranexámico | 77 | Mujer | |
| HPM-25 | Ácido Tranexámico | 75 | Mujer | |
| HPM-26 | Placebo | 77 | Mujer | |
| HPM-27 | Ácido Tranexámico | 62 | Mujer | |
| HPM-28 | Placebo | 68 | Hombre | |
| HPM-29 | Placebo | 75 | Mujer | |
| HPM-30 | Placebo | 64 | Hombre | |
| HPM-31 | Placebo | 61 | Mujer | |
| HPM-32 | Placebo | 71 | Mujer | |





| | | | | |
|--------|-------------------|----|--------|--|
| HPM-33 | Placebo | 77 | Mujer | |
| HPM-34 | Placebo | 64 | Hombre | |
| HPM-35 | Placebo | 66 | Mujer | |
| HPM-36 | Ácido Tranexámico | 71 | Hombre | |
| HPM-37 | Placebo | 63 | Mujer | |
| HPM-38 | Ácido Tranexámico | 71 | Mujer | |
| HPM-39 | Ácido Tranexámico | 70 | Hombre | |
| HPM-40 | Ácido Tranexámico | 75 | Mujer | |
| HPM-41 | Ácido Tranexámico | 69 | Hombre | |
| HPM-42 | Placebo | 69 | Mujer | |
| HPM-43 | Ácido Tranexámico | 71 | Mujer | |
| HPM-44 | Ácido Tranexámico | 80 | Hombre | |
| HPM-45 | Placebo | 72 | Mujer | |
| HPM-46 | Placebo | 68 | Mujer | |
| HPM-47 | Placebo | 73 | Mujer | |
| HPM-48 | Ácido Tranexámico | 80 | Hombre | |
| HPM-49 | Placebo | 66 | Hombre | |
| HPM-50 | Ácido Tranexámico | 65 | Mujer | |
| HPM-51 | Ácido Tranexámico | 76 | Mujer | |
| HPM-52 | Placebo | 69 | Mujer | |
| HPM-53 | Placebo | 62 | Mujer | |
| HPM-54 | Ácido Tranexámico | 74 | Mujer | |
| HPM-55 | Ácido Tranexámico | 69 | Mujer | |
| HPM-56 | Placebo | 70 | Mujer | |
| HPM-57 | Placebo | 83 | Hombre | |
| HPM-58 | Placebo | 68 | Hombre | |
| HPM-59 | Ácido Tranexámico | 85 | Mujer | |
| HPM-60 | Ácido Tranexámico | 78 | Mujer | |
| HPM-61 | Ácido Tranexámico | 75 | Mujer | |
| HPM-62 | Ácido Tranexámico | 72 | Hombre | |
| HPM-63 | Ácido Tranexámico | 73 | Mujer | |





| | | | | |
|--------|-------------------|----|--------|--|
| HPM-64 | Placebo | 70 | Mujer | |
| HPM-65 | Ácido Tranexámico | 77 | Hombre | |
| HPM-66 | Ácido Tranexámico | 79 | Mujer | |
| HPM-67 | Placebo | 70 | Mujer | |
| HPM-68 | Placebo | 59 | Hombre | |
| HPM-69 | Placebo | 74 | Mujer | |
| HPM-70 | Ácido Tranexámico | 67 | Hombre | |
| HPM-71 | Placebo | 49 | Hombre | |
| HPM-72 | Ácido Tranexámico | 67 | Hombre | |
| HPM-73 | Placebo | 68 | Mujer | |
| HPM-74 | Placebo | 64 | Hombre | |
| HPM-75 | Ácido Tranexámico | 50 | Hombre | |
| HPM-76 | Placebo | 74 | Mujer | |
| HPM-77 | Ácido Tranexámico | 64 | Mujer | |
| HPM-78 | Ácido Tranexámico | 77 | Mujer | |
| HPM-79 | Ácido Tranexámico | 73 | Mujer | |
| HPM-80 | Placebo | 74 | Mujer | |
| HPM-81 | Placebo | 70 | Hombre | |
| HPM-83 | Ácido Tranexámico | 74 | Hombre | |
| HPM-82 | Placebo | 62 | Mujer | |
| HPM-84 | Placebo | 72 | Mujer | |
| HPM-85 | Placebo | 68 | Mujer | |
| HPM-86 | Placebo | 67 | Hombre | |
| HPM-87 | Ácido Tranexámico | 74 | Mujer | |
| HPM-88 | Ácido Tranexámico | 62 | Hombre | |
| HPM-89 | Ácido Tranexámico | 65 | Mujer | |
| HPM-90 | Ácido Tranexámico | 65 | Mujer | |
| HPM-91 | Placebo | 74 | Mujer | |
| HPM-92 | Placebo | 70 | Mujer | |
| HPM-93 | Ácido Tranexámico | 72 | Mujer | |
| HPM-94 | Placebo | 74 | Hombre | |





| | | | | |
|---------|-------------------|----|--------|--|
| HPM-95 | Placebo | 74 | Hombre | |
| HPM-96 | Ácido Tranexámico | 63 | Hombre | |
| HPM-97 | Placebo | 69 | Mujer | |
| HPM-98 | Ácido Tranexámico | 69 | Mujer | |
| HPM-99 | Ácido Tranexámico | 48 | Mujer | |
| HPM-100 | Ácido Tranexámico | 63 | Mujer | |
| HPM-101 | Placebo | 69 | Mujer | |
| HPM-102 | Placebo | 81 | Hombre | |
| HPM-103 | Placebo | 79 | Hombre | |
| HPM-104 | Ácido Tranexámico | 72 | Mujer | |
| HPM-105 | Placebo | 79 | Hombre | |
| HPM-106 | Ácido Tranexámico | 72 | Mujer | |
| HPM-107 | Placebo | 71 | Hombre | |
| HPM-108 | Ácido Tranexámico | 66 | Mujer | |
| HPM-109 | Placebo | 48 | Hombre | |
| HPM-110 | Ácido Tranexámico | 65 | Mujer | |
| HPM-111 | Ácido Tranexámico | 61 | Hombre | |
| HPM-112 | Ácido Tranexámico | 75 | Mujer | |
| HPM-113 | Ácido Tranexámico | 78 | Mujer | |
| HPM-114 | Ácido Tranexámico | 63 | Hombre | |
| HPM-115 | Placebo | 61 | Mujer | |
| HPM-116 | Placebo | 70 | Mujer | |
| HPM-117 | Placebo | 73 | Mujer | |
| HPM-118 | Placebo | 60 | Hombre | |
| HPM-119 | Placebo | 66 | Mujer | |
| HPM-120 | Ácido Tranexámico | 64 | Mujer | |
| HPM-121 | Ácido Tranexámico | 67 | Mujer | |
| HPM-122 | Placebo | 75 | Mujer | |
| HPM-123 | Ácido Tranexámico | 67 | Hombre | |
| HPM-124 | Placebo | 68 | Mujer | |
| HPM-125 | Placebo | 73 | Hombre | |





| | | | | |
|---------|-------------------|----|--------|--|
| HPM-126 | Placebo | 71 | Mujer | |
| HPM-127 | Placebo | 62 | Hombre | |
| HPM-128 | Ácido Tranexámico | 71 | Hombre | |
| HPM-129 | Ácido Tranexámico | 64 | Mujer | |
| HPM-130 | Ácido Tranexámico | 65 | Hombre | |
| HPM-131 | Ácido Tranexámico | 60 | Mujer | |
| HPM-132 | Ácido Tranexámico | 75 | Mujer | |
| HPM-133 | Ácido Tranexámico | 75 | Mujer | |
| HPM-134 | Placebo | 74 | Mujer | |
| HPM-135 | Placebo | 67 | Mujer | |
| HPM-136 | Ácido Tranexámico | 69 | Hombre | |
| HPM-137 | Placebo | 63 | Mujer | |
| HPM-138 | Placebo | 59 | Hombre | |
| HPM-139 | Ácido Tranexámico | 71 | Mujer | |
| HPM-140 | Ácido Tranexámico | 72 | Mujer | |
| HPM-141 | Placebo | 65 | Mujer | |
| HPM-142 | Ácido Tranexámico | 70 | Hombre | |
| HPM-143 | Ácido Tranexámico | 73 | Mujer | |
| HPM-144 | Ácido Tranexámico | 76 | Mujer | |
| HPM-145 | Ácido Tranexámico | 68 | Mujer | |
| HPM-146 | Placebo | 71 | Mujer | |
| HPM-147 | Placebo | 74 | Mujer | |
| HPM-148 | Placebo | 67 | Mujer | |
| HPM-149 | Ácido Tranexámico | 51 | Mujer | |
| HPM-150 | Placebo | 68 | Mujer | |
| HPM-151 | Placebo | 68 | Mujer | |

3. FARMACOVIGILANCIA Y VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD

| TIPO | NÚMERO DE EVENTOS | COMENTARIOS |
|-----------------|-------------------|--|
| AA registrados: | 14 | Según el protocolo de estudio se notifica al |



| | | |
|---|---|--|
| AAG registrados: | 2 | promotor únicamente aquellos acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento; los que concluyan con la muerte del sujeto participante, o aquellos eventos que ponen en peligro su vida. |
| RA registrados: | 0 | |
| RAG registrados: | 0 | |
| RAGI registrados: | 0 | |
| Notificaciones a las autoridades sanitarias: | 0 | La mayoría de los acontecimientos adversos (AA) registrados, no están relacionados con la medicación de ensayo, si no con edema de rodilla (en 1 sujeto además del edema se detectó hematoma leve) como consecuencia de la evolución natural de un postoperatorio de cirugía de rodilla (no necesita tratamiento); o con dolor que se trata mediante tratamiento domiciliario en Hospital. Además, se detectó diarrea en 1 sujeto que no necesito tratamiento. |

| INFORMACIÓN SOBRE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES (AAG) | | | | | |
|---|---------------|---------------------------------------|---|----------------------|-----------------------------|
| TIPO | CÓDIGO SUJETO | CENTRO | DESCRIPCIÓN | CRITERIO DE GRAVEDAD | RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO |
| AAG | HPM-64 | Hospital Universitario Puerta del Mar | Muerte por parada cardiorrespiratoria. 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. Se produjo a las 5 horas de la intervención la muerte del mismo. De forma inmediata se procedió al desenmascaramiento del fármaco, resultando ser placebo. | GRAVE | NO |





| | | | | | |
|-----|--------|---|--|-------|----|
| AAG | HPM-64 | Hospital Universitario Puerta del Mar | Retención urinaria que requiere hospitalización. Un paciente realizó globos 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 realizaba una micción espontánea y controlada. | GRAVE | NO |
|-----|--------|---|--|-------|----|



4. RESULTADOS

| FASE DE ANÁLISIS DE RESULTADOS | |
|--|--|
| FECHA PREVISTA FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO | MAYO 2019 |
| FECHA DE ANÁLISIS INTERMEDIOS DE DATOS | EN ESTE ESTUDIO NO SE HA REALIZADO ANÁLISIS INTERMEDIO |
| ESTADO DEL ANÁLISIS | DEFINITIVO |

| RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO |
|--|
| <p>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.</p> <p>En este estudio se han recogido los siguientes tipos de variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variables demográficas: Edad, Sexo, Talla, Peso, IMC • Variables clínicas: Kellgren, Tipo de prótesis usada (Sigma/ Triathlon), Tipo de prótesis (CR/PS), Grupo de tratamiento (Ácido tranexámico/Placebo), Escala EVA, Inicio de bipedestación (1er día/ 2º día/3er día/4to día), Número de evoluciones (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: Complicaciones tras la operación <p>Análisis descriptivo de la muestra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de los sujetos en estudio son mujeres (70,7% ; n=106), siendo los hombres un 29,3% (n=44). • La edad media de la muestra es de 69.17 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). Y por lo tanto un índice de masa corporal medio de 32.73 (21,6 - 44,28). • La distribución de TRX y placebo en cuanto a: sexo, edad, altura, peso (aplicando el contraste Chi cuadrado o U de Mann Whitney), siguió una distribución normal. <p>Tipo de Prótesis:</p> <p>La distribución de la prótesis usada es muy balanceada, siendo el tipo Sigma para un 44,2% (65) de los sujetos y un 55,8% (82) el tipo Triathlon. Sin embargo, la gran mayoría de prótesis fueron CR (93,2%; n=138), solamente PS (6,8%, n=10).</p> |



VARIABLES CLÍNICAS:

Número de Evoluciones:

Como se puede observar en la Tabla, las categorías del número de evoluciones no presentan un patrón similar según tratamiento. 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 evoluciones

Inicio de Bipedestación:

El reparto del 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 (0,28) | 39 (0,27) |
| Segundo día | 25 (0,17) | 24 (0,17) |
| Tercer día | 5 (0,03) | 8 (0,06) |
| Cuarto día | 0 (0,0) | 2 (0,01) |

Tabla 6: Momento de inicio de bipedestación

Escala EVA al mes de la intervención:

El reparto de las puntuaciones en la escala de EVA según tratamiento es homogéneo en términos porcentuales. Se realizó la prueba x2 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

VARIABLES DE EFICACIA:

Contraste de K-S:

La Normalidad mostrada en la Tabla 9 para las variables de pérdidas de sangre totales (TBL), Hemoglobina previa, Hemoglobina posterior, peso e IMC, fue probada mediante K-S si se estudian los 150 sujetos conjuntamente. La distribución Normal que sigue la variable TBL es una Normal con media 744.82 y desviación estándar 301.59; Hemoglobina previa sigue una Normal con media 13.66 y desviación estándar de 4.41; Hemoglobina posterior sigue una Normal con media 11.63 y desviación estándar de 1.42; Peso sigue una Normal con media 82.88 y desviación estándar de 12.05; IMC sigue una Normal con media 32.74 y desviación estándar de 4.23. Por otro lado, no se probó la Normalidad para las variables diferencia de hemoglobina y talla para toda la muestra.

| | Estadístico | P-valor |
|-----------------------------------|-------------|---------|
| Pérdidas sanguíneas totales (TBL) | 0,063 | 0,190 |
| Hemoglobina previa | 0,050 | 0,462 |
| Hemoglobina posterior | 0,043 | 0,754 |
| Diferencia hemoglobina | 0,109 | 0,000 |

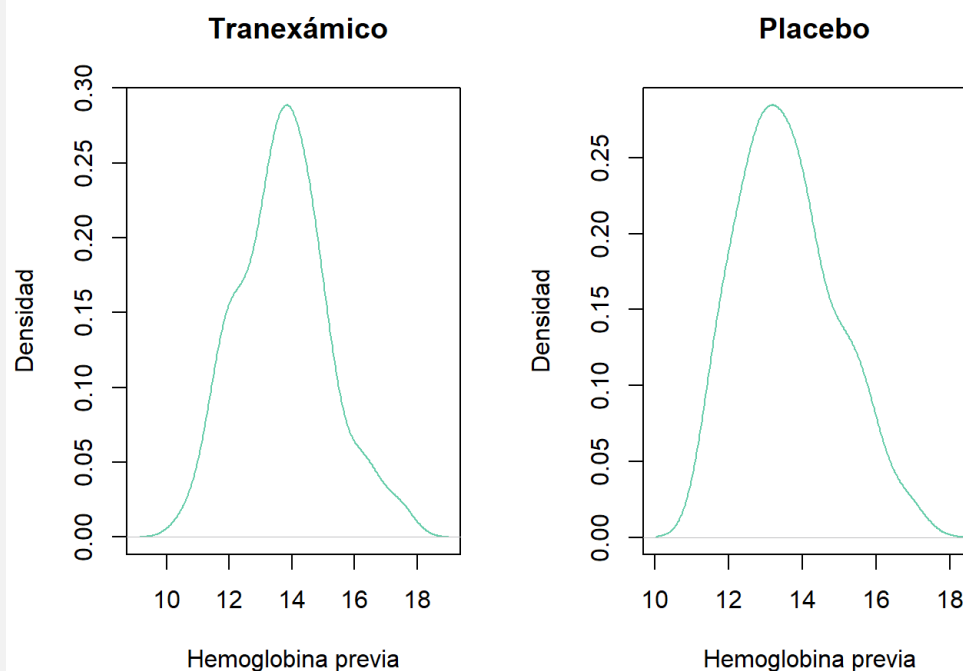
Tabla 9: Prueba de Normalidad

Hemoglobina Previa:

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

Tabla 10: Distribución hemoglobina previa





La hemoglobina previa se distribuye, como se puede observar en la Tabla 10 y la Gráfica 1, para el grupo de placebo y bajo tratamiento. Para poder comparar ambos grupos se utilizará una 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 | 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 un 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 de ácido tranexámico frente a placebo (p-valor=0.526). Como se observa en la Tabla 13, la hemoglobina previa media es muy similar entre 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



Hematocrito Previo:

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

Tabla 14: Hematocrito previo

El nivel de hematocritos previo no se distribuye Normalmente para el grupo de placebo, aunque sí se probó la Normalidad en el grupo bajo tratamiento. Para poder comparar ambos grupos se utilizó la prueba U de Mann Whitney, como se muestra en la Tabla 15.

| | 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 de 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

Total Blood Loss, TBL (pérdidas sanguíneas totales):

| | 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*

La pérdida total de sangre (TBL) se distribuye Normalmente para ambos grupos de tratamiento tal y como se muestra en la Tabla 17. Por lo que 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 tengan la misma variabilidad (p -valor=0.02), como se muestra en la Tabla 18.

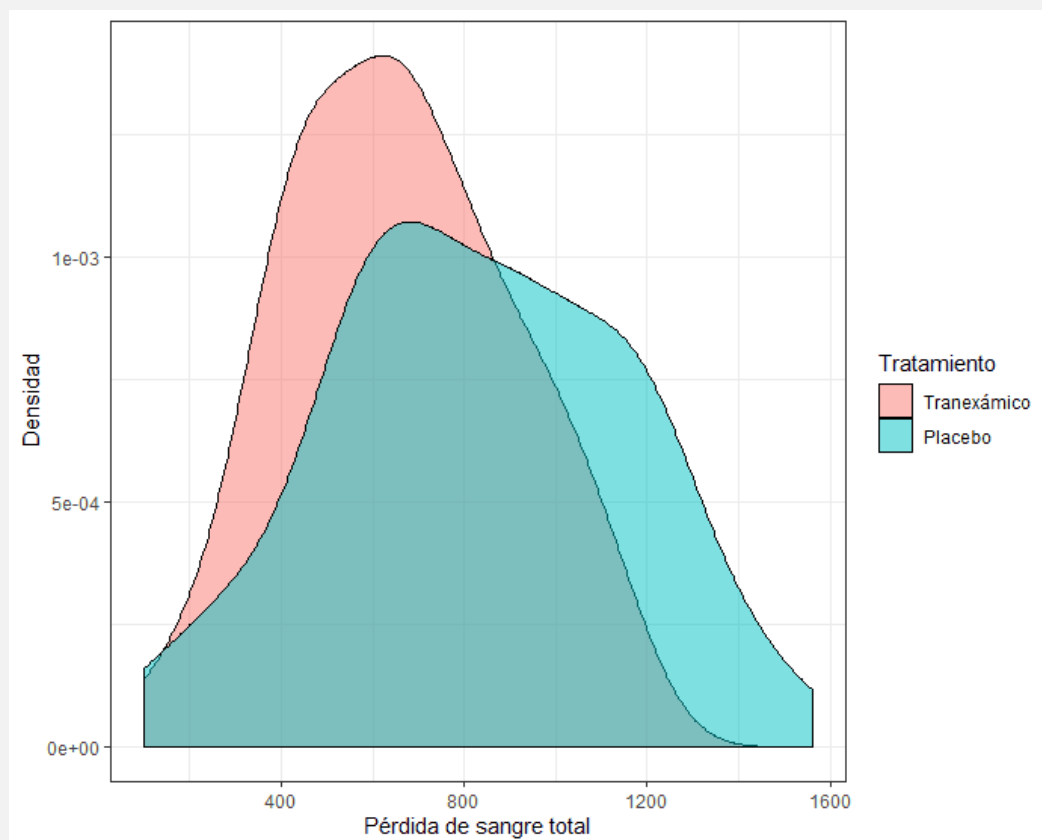
| Estadístico | Límite inferior | Límite superior | P-valor | Media Tranexámico | Media Placebo |
|-------------|-----------------|-----------------|---------|-------------------|---------------|
| -3,446 | -264,073 | -71,482 | 0,001 | 659,149 | 826,926 |

Tabla 19: Resultado obtenido prueba t-Student

Según el resultado obtenido mediante la prueba t-Student, se puede afirmar que existen diferencias significativas en la pérdida total de sangre (TBL) comparando el grupo tratado con ácido tranexámico frente a placebo. Obteniendo mayor pérdida de sangre en aquellos pacientes que no se les ha aplicado ácido tranexámico, resultados en Tabla 20 y Gráfica 2.

| 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



Gráfica 2: Pérdida de sangre total



CONCLUSIÓN:

Consideramos que la administración de ácido tranexámico tópico tras la colocación de los componentes definitivos protésicos y el cierre de la herida, hace que el fármaco sea SEGURO y EFICAZ.

5. INFORMACIÓN ADICIONAL

| DESVIACIONES DEL PROTOCOLO | | | |
|--|---------------|-------------------------------|---|
| CENTRO | CÓDIGO SUJETO | DESCRIPCIÓN | RESOLUCIÓN |
| Hospital Universitario Puerta del Mar | HPM-07 | Error en la toma de analítica | <p>Al sujeto HPM-07 se le realizó una analítica una hora antes de la intervención, sin embargo, la muestra se coaguló, no pudiendo analizarse ciertos valores referentes a la coagulación.</p> <p>Por equivocación le habían extraído una analítica el día anterior (ya había firmado el consentimiento informado) que se conservaba correctamente sin coagularse. Se toman los datos de la analítica realizada en el momento correcto según el protocolo del estudio salvo los de coagulación, los cuales son tomados de la analítica del día anterior.</p> <p>Dada la no relevancia clínica a juicio del investigador del suceso y la no alteración de los datos del estudio, el sujeto continúa en el estudio y no se requieren medidas extraordinarias.</p> |





| | | | |
|--|--------|---|---|
| | HPM-07 | Error en el momento de realización de la prueba radiológica | <p>La radiografía se debió hacer el 27/01 según lo establecido en el protocolo, sin embargo, se realiza el 28/01 por incidencia del Servicio de rayos.</p> <p>Dada la no relevancia clínica a juicio del investigador del suceso y la no alteración de los datos del estudio, el sujeto continúa en el estudio y no se requieren medidas extraordinarias.</p> |
| | HPM-12 | Error en el momento de realización de la prueba radiológica | <p>La radiografía se realizó un día antes de la fecha correcta según lo establecido en el protocolo por incidencia del Servicio de rayos.</p> <p>Dada la no relevancia clínica a juicio del investigador del suceso y la no alteración de los datos del estudio, el sujeto continúa en el estudio y no se requieren medidas extraordinarias.</p> |



| | | | |
|--|-------------------------|--|--|
| | HPM-57 y HPM-59 | El sujeto fue incluido en el ensayo clínico superando el rango de edad determinado en uno de los criterios de inclusión. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Se trata con el investigador principal la importancia de cumplir estrictamente los criterios de selección fijados en el protocolo del estudio, velando siempre por la seguridad del paciente y la fiabilidad de los datos recopilados. 2. Se indica al investigador principal que este sujeto constituye un fallo de selección (incumpliendo uno de los criterios de inclusión) y que sus datos no podrán ser incluidos en el análisis global de resultados del estudio. 3. Se explica al investigador principal que este hecho constituye un incumplimiento de protocolo y que, por tanto, deberá notificarse como tal a las autoridades competentes y CEIm. |
| | HPM-61, HPM-62 y HPM-63 | La visita final del sujeto fue realizada después de lo estipulado según lo descrito en el protocolo. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Se trata con el investigador principal la importancia de realizar las visitas en el rango de fecha descrita en el protocolo. 2. Se explica al investigador principal que este hecho constituye un incumplimiento de protocolo y que, por tanto, deberá notificarse como tal a las autoridades competentes y CEIm. |





| | | | |
|--|--------|--|---|
| | HPM-79 | La información relativa a la 4ª visita de seguimiento del sujeto con código HPM-79 no queda recogida en la Historia Clínica del sujeto participante. | Se trata con el investigador principal la importancia de recoger toda la información en los documentos fuente, como base para certificar la fiabilidad de la información registrada en los CRD y de la que se extraerán las conclusiones del estudio. Se explica al investigador principal que este hecho constituye un incumplimiento de protocolo y que, por tanto, deberá notificarse como tal a las autoridades competentes y al CEIm. |
|--|--------|--|---|

MODIFICACIONES SUSTANCIALES

EN EL PRESENTE ESTUDIO NO SE HAN REALIZADO MODIFICACIONES SUSTANCIALES

INTERRUPCIONES GLOBALES Y REANUDACIONES

| FECHA INTERRUPCIÓN | MOTIVO DE INTERRUPCIÓN | FECHA REANUDACIÓN, EN SU CASO | COMENTARIOS |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------|
| NO PROCEDE | | | |

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

NO PROCEDE

