

**EVALUACION COSTO-EFECTIVIDAD DEL USO DEL ACIDO TRANEXAMICO VS
MANEJO CONVENCIONAL PARA REEMPLAZO ARTICULAR PRIMARIO DE
RODILLA Y CADERA EN LA FUNDACION SANTA FE DE BOGOTÁ DURANTE EL
2014-2015**

Diego Orlando Alarcón Perico

Asesor Temático

Dr. Daniel Monsalvo

Asesor Metodológico

Dr. Dario Londoño

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Ortopedia y Traumatología

Bogotá D.C, Octubre de 2018

CONTENIDO

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	7
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
1.2 JUSTIFICACIÓN	7
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
2 MARCO TEÓRICO.....	9
3 HIPÓTESIS	14
4 OBJETIVOS	15
4.1 Objetivo general	15
4.2 Objetivos específicos.....	15
5 METODOLOGÍA	16
5.1 Enfoque metodológico de la Investigación	16
5.2 Tipo de estudio	16
5.3 Población y muestra.....	16
5.3.1 Diseño muestral	19
5.4 Horizonte temporal.....	20
5.5 Perspectiva	20
5.6 Modelamiento	20
5.7 Revisión de la literatura	24
5.8 Desenlaces y valoración	25
5.8.1 Tabla de variables.....	28
5.9 Técnica de recolección de información	30
5.9.1 Fuente de información	30
5.9.2 Instrumento de recolección	30
5.10 Manejo de incertidumbre	30
5.11 Control errores y sesgos.....	31
5.12 Presentación de resultados	31
6 CONSIDERACIONES ÉTICAS	33

7	RESULTADOS	34
7.1	Efectividad	34
7.2	Costos	35
7.3	Caso base.....	36
7.4	Análisis de sensibilidad	39
8	DISCUSIÓN	42
9	CONCLUSIONES	44
10	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	45
11	Anexos	49

RESUMEN

Introducción: La reducción del sangrado perioperatorio en reemplazo total de cadera y rodilla ha buscado disminuir la realización de transfusiones sanguíneas por sus riesgos inherentes y su elevado costo. Por tal razón han surgido varias alternativas para el manejo de las consecuencias del sangrado perioperatorio, siendo una de estas el Ácido Tranexámico (TXA). **Objetivo:** Evaluar la costo-efectividad del uso de Ácido Tranexámico respecto a no utilizarlo en la disminución de sangrado y necesidad de transfusiones en pacientes llevados a reemplazo articular primario de cadera y rodilla, sin aumento de los eventos tromboembólicos, desde la perspectiva del pagador durante los años 2014-2015 en el hospital universitario Fundación Santa Fé de Bogotá.

Materiales y métodos: Evaluación económica completa de tipo costo-efectividad a través de un árbol de decisiones en TreeAge® comparando dos alternativas (uso de ácido tranexámico y no usarlo) para disminuir sangrado y enfermedad trombo-embólica así como evitar la estancia prolongada en pacientes llevados a reemplazo total primaria unilateral de cadera y rodilla. **Resultados:** Los pacientes intervenidos con reemplazo total de cadera y rodilla, usando ácido tranexámico tuvieron menor sangrado, requerimientos de transfusión y estancia hospitalaria. Es 7% más efectivo el uso de ácido tranexámico en cadera y 20% en rodilla en los tres desenlaces evaluados. Dado el horizonte temporal y la perspectiva, los costos fueron muy similares (entre COP 9,3 y COP 9,7 millones), la diferencia marginal es de ahorro a favor del uso del ácido tranexámico en cadera con \$ 24.438,94 y en rodilla \$ 19.301,46 adicional. Al tener una alternativa efectiva y con bajo costo (estrategia dominante) -resultado incremental (ICER) negativo-, para cadera -\$144.570,28 y para rodilla -\$ 101.586,63, es que el uso de ácido tranexámico en reemplazos articulares de cadera y rodilla, le podría generar ahorros al sistema de salud.

Conclusión: En pacientes llevados a reemplazo total primario de cadera y rodilla, el uso de ácido tranexámico es una estrategia costo-efectiva que se recomienda utilizar de manera rutinaria.

Palabras clave: Ácido Tranexámico, Artroplastia, Cadera, Rodilla, Transfusión Sanguínea, Análisis Costo-Beneficio

ABSTRACT

Introduction: The reduction of perioperative bleeding in a hip or knee replacement has sought to decrease the transfusion rate because of its inherent risks and its high cost. For this reason, many alternatives for the management of perioperative bleeding complications have been developed, being one of these the use of tranexamic acid (TXA). **Objective:** To assess cost-effectiveness of tranexamic acid use in regard to not using it, in the reduction of bleeding and transfusion needs in patients who underwent primary total hip or knee arthroplasty, without an increase in thromboembolic events, from the perspective of the payer in the hospital Fundación Santa Fé de Bogotá in Bogotá between 2014-2015. **Materials and Methods:** Full economic evaluation of cost-effectiveness. A decision tree was built with TreeAge® to compare two alternatives (use of tranexamic acid vs. not using it) to decrease bleeding and thromboembolic disease, and to prevent prolonged stays in patients who underwent a unilateral total hip or knee arthroplasty. **Results:** Patients who experienced a total hip or knee arthroplasty, and received tranexamic acid had a lower rate of bleeding, transfusion requirements and hospital stay. It is 7% more effective to use tranexamic acid in a hip arthroplasty and 20% in a knee arthroplasty in the three outcomes that were measured. Given the temporal horizon and the perspective, costs were very similar (between COP 9,3 million and COP 9,7 million), the marginal difference is of saving in favor of the use of tranexamic acid in hip with \$ 24,438.94 and in knee with \$ 19,301.46 additional. Having an effective alternative, with a low cost (dominant strategy) –negative incremental result (ICER)-, for hip -\$144.570,28 and for knee -\$ 101.586,63, it is possible that the use of tranexamic acid in hip and knee arthroplasty could generate savings for the health system. **Conclusion:** The use of tranexamic acid in patients undergoing total hip and knee arthroplasty, it's a cost-effective strategy that should be used as a routine..

Key words: Tranexamic Acid, Hip Arthroplasty; Knee Replacement; Blood Transfusion; Cost-effectiveness analysis.

1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El sangrado en reemplazo articular de cadera y rodilla se asocia con complicaciones e incluso mortalidad. Entre los diferentes factores que se asocian con aumento del sangrado se encuentra el estado de salud preoperatorio del paciente como la obesidad o alteraciones en la coagulación, la duración del procedimiento quirúrgico, los hallazgos y posibles complicaciones intraoperatorias y la tromboprolifaxis (1).

Entre las diferentes maneras para evitar la pérdida sanguínea durante el procedimiento quirúrgico, se encuentran la hipotensión controlada, la anestesia regional, la donación autóloga de sangre, la transfusión alogénica de hemocomponentes, vendajes compresivos, crioterapia y la administración de medicamentos intravenosos, intrarticulares y orales como los coloides y los antifibrinolíticos(2)(3)(4). Dentro las opciones mencionadas, se destaca la transfusión alogénica de hemocomponentes, ya que esta puede llevar a eventos adversos como la transmisión de enfermedades infecciosas, aumento de las infecciones postoperatorias, alteración del sistema inmune, hemólisis intravascular, coagulopatía inducida por transfusión, falla renal, lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones, disfunción multiorgánica o incluso la muerte (5)(6)(7)(8).

Es necesario una intervención costo efectiva que disminuya el sangrado perioperatorio y la tasa de transfusiones sin aumentar las complicaciones y eventos tromboembólicos.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La utilización del Ácido Tranexámico (TXA) en el campo de las artroplastias comenzó desde hace 10 años aproximadamente y en los últimos 3 años se ha incrementado su uso asociado a la aparición de evidencia basada en metanálisis, ensayos clínicos

aleatorizados y grandes cohortes. Estos estudios han demostrado una disminución del sangrado total postoperatorio de 300 ml aproximadamente y reducción de más del 50% de requerimiento de transfusiones sanguíneas (9)(2)(10)(8)(11), sin aumentar la incidencia de eventos tromboembólicos o complicaciones asociadas(12)(13).

Se han realizado varios estudios de costo-efectividad relacionados con el uso de TXA en reemplazos primarios de cadera y rodilla, comparando la disminución de sangrado y transfusiones asociado a costos al utilizar el TXA. Se ha encontrado disminución de la tasa de transfusiones alrededor del 45% y de los costos entre US\$ 80 y 130 por cada procedimiento quirúrgico en el que se utilice TXA(14)(15)(16). De igual manera se reducen los costos de procedimientos para recuperar sangre en cerca del 25% (17), aumentan en 9% la cantidad de pacientes que pueden ser dados de alta a casa y no ser referenciados a un centro de cuidado prolongado (15) y disminuye 1,2 días de hospitalización (18). Al estudiar otras alternativas para la disminución de sangrado perioperatorio en artroplastia como el suplemento de hierro y la eritropoyetina, se encontró que el TXA es significativamente menos costoso y ser más efectivo (19).

Actualmente no hay un estudio que evalué la efectividad de utilizar TXA asociado a costos en reemplazo de cadera y rodilla en Colombia o Latino-América, donde los costos varían respecto a otras economías y tenemos diferentes sistemas de salud.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la costo-efectividad de utilizar Ácido Tranexámico según el protocolo institucional comparado con no utilizarlo en pacientes llevados a reemplazo articular primario unilateral de cadera y rodilla durante el año 2014-2015 en la Fundación Santa Fe de Bogotá?

2 MARCO TEÓRICO

El reemplazo total de cadera y rodilla es el tratamiento de elección para el manejo de la osteoartritis en su estado avanzado. Uno de los mayores retos que afronta este tipo de procedimientos quirúrgicos es el control y reposición de la pérdida de volemia, ya que el sangrado esperado es de 500 a 1500 ml y requiere transfusión de 1 o 2 unidades de hemocomponentes en el 10 a 38% de los pacientes(20)(21).

El sangrado perioperatorio está relacionado con la activación del sistema fibrinolítico cuando las células endoteliales expuestas al trauma quirúrgico liberan trombina y activador del plasminógeno tisular (t-PA) lo cual activa la fibrinólisis. El uso de torniquete aumenta la actividad fibrinolítica. Al mismo tiempo se activa la respuesta contrareguladora protrombotica, llevando a aumento de las concentraciones plasmáticas de factores de coagulación, reducción la concentración de inhibidores de la coagulación e incremento de los niveles de catecolaminas y serotonina, sin embargo la homeostasia no se logra y evidenciándose mayor sangrado(3).

Entre las diferentes maneras para evitar la pérdida sanguínea durante el procedimiento quirúrgico, se encuentran la hipotensión controlada, la anestesia regional, la donación autóloga de sangre, la transfusión alogénica de hemocomponentes, vendajes compresivos, crioterapia y la administración de medicamentos intravenosos, intrarticulares y orales como los coloides y los antifibrinolíticos(2)(3)(4). Dentro las opciones mencionadas, se destaca la transfusión alogénica de hemocomponentes, ya que esta puede llevar a eventos adversos como la transmisión de enfermedades infecciosas, aumento de las infecciones postoperatorias, alteración del sistema inmune, hemolisis intravascular, coagulopatía inducida por transfusión, falla renal, lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones, disfunción multiorgánica o incluso la muerte (5)(6)(7)(8).

Los antifibrinolíticos más comunes son Aprotinina, Ácido ϵ -aminocaproico y el Ácido Tranexámico (TXA) (10)(3)(11), siendo este último al ser comparado con los otros, el

mas potente, seguro y económico(3). El TXA es un inhibidor sintético de la fibrinólisis, el cual competitivamente bloquea sitios de unión de lisina en el plasminógeno(22)(23). El complejo TXA-plasminógeno evita la creación de plasmina e impide la creación de productos de degradación del fibrinógeno, logrando de esta manera detener la fibrinólisis. El TXA a altas concentraciones actúa como un inhibidor no competitivo de la plasmina.

Aunque este proceso reduce el sangrado a través de la disminución en la degradación de la fibrina, existe aumento del riesgo hipotético de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) postoperatoria, embolismo pulmonar o incluso muerte especialmente en procesos quirúrgicos con alto riesgo de ETV o en pacientes con enfermedad veno-oclusiva preexistente(24).

El Ácido Tranexámico no se une a la albumina sérica ya que se adhiere en su totalidad al plasminógeno, con requerimientos de niveles plasmáticos terapéuticos de 5-10 mg/L. Cuando el TXA es administrado intravenoso, este se distribuye ampliamente a través de los compartimientos intracelulares y extracelulares(25). Rápidamente alcanza el líquido sinovial y las membranas sinoviales, obteniendo las mismas concentraciones tanto el líquido articular como en la sangre. La vida media biológica en el líquido articular es de 3 horas(26). Las posibles rutas de biotransformación son la acetalización o deaminación seguido por la oxidación o la reducción. El TXA es eliminado por filtración glomerular, excretándose cerca del 30% a la hora, 55% en 3 horas y 90% en 24 horas después de la administración de una dosis intravenosa de 10 mg/kg de peso. La administración tópica intraarticular del TXA presenta una absorción sistémica aproximadamente 70% menor que la utilización intravenosa del medicamento(25).

La utilización del TXA en el campo de las artroplastias comenzó desde hace 10 años aproximadamente y en los últimos 3 años se ha incrementado su uso asociado a la aparición de evidencia clínica basada en metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y grandes cohortes. Estos estudios han demostrado una disminución del sangrado total postoperatorio de 300 ml aproximadamente y reducción de más del 50% de

requerimiento de transfusiones sanguíneas (9)(2)(10)(8)(11), sin aumentar la incidencia de eventos tromboembólicos o complicaciones asociadas(12)(13).

Se han estudiado varias formas de utilización en medicamento, ya sea por vía intravenosa o por vía local tópica incluyendo diferentes dosis y momentos de administración del mismo. La vía intravenosa es la más utilizada con dosis de 1gr, 10 mg/kg, 15 mg/kg o 2 gr aplicada en diferentes momentos, desde única dosis preoperatoria hasta varias dosis en el postoperatorio obteniendo resultados similares de efectividad (7)(23). Recientemente la literatura ha demostrado que la utilización de TXA por vía local-tópica en reemplazos de rodilla, mantiene la misma efectividad que la vía intravenosa y disminuye la absorción sistémica del medicamento (27)(4)(28). Al disminuir la tasa de transfusiones, la literatura ha demostrado que la utilización de TXA en el perioperatorio de un reemplazo de cadera o rodilla primario disminuye los costos de la hospitalización postoperatoria del paciente (15).

Existen varios estudios de costo-efectividad relacionados con el uso de TXA en reemplazos primarios de cadera y rodilla, comparando la disminución de sangrado y transfusiones asociado a costos al utilizar el TXA. Se ha encontrado disminución de la tasa de transfusiones alrededor del 45% y de los costos entre US\$ 80 y 130 por cada procedimiento quirúrgico en el que se utilice TXA (14)(15)(16), siendo esta la alternativa con mejor relación de costo-efectividad en comparación con otras alternativas como la eritropoyetina o suplementos de hierro(19). De igual manera se reducen los costos de procedimientos para recuperar sangre como el Cell Saber o suplemento férrico en cerca del 25% (17), aumentan en 9% la cantidad de pacientes que pueden ser dados de alta a casa y no ser referenciados a un centro de cuidado prolongado (15) y disminuyendo la estancia hospitalaria de 4,3 días a 3,3 días en reemplazo total de cadera y de 4,6 días a 3,4 días en reemplazo total de rodilla (18).

Teniendo en cuenta lo anterior y la necesidad de utilizar el Ácido Tranexámico en reemplazos articulares primarios unilateral de rodilla y cadera, se realizó el protocolo de

utilización de Ácido Tranexámico para reemplazo primario de cadera y rodilla el cual consiste:

Indicaciones:

- Pacientes que ingresan a salas de cirugía para la realización de reemplazo primario total de rodilla o cadera (paciente quirúrgico).

Contraindicaciones:

- Alergia al TXA.
- Historia de desordenes fibrinolíticos o discrasias sanguíneas.
- Antecedente de accidente cerebrovascular o infarto del miocardio.
- Hemorragia subaracnoidea.
- Fibrilación auricular.
- Historia de enfermedad tromboembólica venosa o arterial
- Falla renal definida tasa de filtración glomerular <30ml/min.
- Alteraciones adquiridas de la visión de color .
- Hematuria.
- Pacientes con coagulopatía intravascular diseminada.
- Uso actual de anovulatorios orales.
- Deficiencia de proteína C, S, anticuerpo lúpico circulante, aborto habitual, Síndrome antifosfolípido.
- Las contraindicaciones podrían ser relativas en casos particulares de acuerdo a un balance de riesgos/beneficio que realiza el médico tratante.

Forma de utilización:

- Reemplazo total de cadera:
 - Paciente que cumpla con las indicaciones y no tenga ninguna contraindicación se administrara de la siguiente manera:
 - Administrar 1gr de TXA Intravenoso 30 minutos antes de realizar la incisión quirúrgica, dosis única.
- Reemplazo total de rodilla:

- Paciente que cumpla con las indicaciones y no tenga ninguna contraindicación se administrara de la siguiente manera:
- Después de terminar la cementación y colocación de los componentes articulares, lavado de la articulación y retiro de remanentes de cemento con el torniquete insuflado (que este insuflando desde el inicio de la cirugía o la cementación), se prepara una solución de 2 gr de TXA (4 ampollas de 500 mg/5cc) diluidos en 50 cc de solución salina normal. Esta solución se irriga sobre la articulación y se mantiene por 5 minutos en el sitio quirúrgico. Posteriormente se realiza la succión de la solución con la cánula sin tocar los componentes protésicos. Una vez se baje el torniquete, se realiza hemostasia y se cierra la herida quirúrgica de forma rutinaria.
- En el caso que no se utilice torniquete durante el reemplazo total de rodilla, la administración del TXA se realiza de igual manera que en el reemplazo total de cadera.

Este protocolo fue revisado por los diferentes ortopedistas que componen el centro de cuidado clínico de reemplazos articulares y por el departamento de Anestesiología quienes en conjunto aprobaron la utilización del medicamento como lo dispone el respectivo protocolo. La utilización de TXA se agregó al plan de atención de reemplazos articulares y una vez se hizo publico el protocolo, este se comenzó a utilizar a partir del 1 de Octubre de 2014.

3 HIPÓTESIS

H0: No hay diferencia en la costo-efectividad de utilizar Ácido Tranexámico según el protocolo institucional comparado con no utilizarlo en pacientes llevados a reemplazo articular primario unilateral de cadera y rodilla durante el año 2014-2015 en la Fundación Santa Fe de Bogotá.

Ha: Existe diferencia en la costo-efectividad de utilizar Ácido Tranexámico según el protocolo institucional comparado con no utilizarlo en pacientes llevados a reemplazo articular primario unilateral de cadera y rodilla durante el año 2014-2015 en la Fundación Santa Fe de Bogotá.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

- Evaluar la relación de costo-efectividad del uso de Ácido Tranexámico respecto a no utilizarlo en la disminución de sangrado y necesidad de transfusiones en pacientes llevados a reemplazo articular primario de cadera y rodilla, sin aumento de los eventos tromboembólicos, desde la perspectiva del pagador durante los años 2014-2015 en el Hospital Universitario Fundación Santa Fé de Bogotá.

4.2 Objetivos específicos

- Determinar la efectividad de disminuir sangrado y tasa de transfusiones en el perioperatorio de artroplastia primaria de cadera y rodilla al utilizar Ácido Tranexámico según el protocolo institucional.
- Estimar los costos de uso del Ácido Tranexámico en reemplazo total primario de cadera y rodilla, y aquellos relacionados con los eventos evitados (transfusiones) y ocurridos (tromboembólicos).
- Analizar la relación costo-efectividad incremental según caso base y de sensibilidad según escenarios relevantes para disminuir la incertidumbre en los resultados.

5 METODOLOGÍA

5.1 Enfoque metodológico de la Investigación

El enfoque metodológico de este estudio fue una evaluación de costo-efectividad.

5.2 Tipo de estudio

Estudio de evaluación económica de costo-efectividad de tipo integrativo. El periodo de tiempo que se utilizó fueron los pacientes llevados a reemplazo articular primario unilateral de cadera y rodilla durante los años 2014 y 2015

5.3 Población y muestra

Población:	Pacientes llevados a reemplazo total primaria unilateral de cadera y rodilla en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.
Intervención:	Ácido Tranexámico según protocolo institucional en: <ul style="list-style-type: none">• RTC: reemplazo total cadera• RTRt: reemplazo total rodilla con torniquete• RTR: reemplazo total rodilla sin torniquete
Comparación:	No uso de Ácido Tranexámico en: <ul style="list-style-type: none">• RTC: reemplazo total cadera• RTRt: reemplazo total rodilla con torniquete• RTR: reemplazo total rodilla sin torniquete
Outcomes:	Desenlaces naturales: <ul style="list-style-type: none">• Sangrado

	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización: estancia prolongada • ETV: enfermedad tromboembólica
--	--

- **Características de la población:**

El caso base de este estudio fueron los pacientes llevados a reemplazo total primario unilateral de cadera y rodilla en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

De acuerdo al Protocolo de Atención del Centro de Cuidado Clínico de Reemplazos Articulares, el paciente candidato a un reemplazo articular es valorado de acuerdo a su patología y comorbilidades para determinar si cumple con los criterios de inclusión del programa. Posteriormente se realiza una mitigación de riesgos, educación personalizada y con el visto bueno del paciente y posibles especialidades consultantes se considera que el paciente puede ser llevado a una artroplastia.

El proceso perioperatorio y postoperatorio de un reemplazo articular primario unilateral se lleva a cabo de acuerdo al Plan de Atención del Centro de Cuidado Clínico de Reemplazos Articulares el cual se encuentra estandarizado y validado por los especialistas, creadores e integrantes del mismo. Dependiendo del proceso de recuperación del paciente, se le da salida oportuna con recomendaciones y signos de alarma. A los 3 meses postoperatorio se realiza una llamada telefónica estandarizada donde se indaga acerca del proceso de recuperación domiciliario y se hace énfasis en aparición de complicaciones o reingreso.

Dentro del Plan de Atención de Reemplazos articulares, se utiliza el Ácido Tranexámico en el perioperatorio de acuerdo al Protocolo de Manejo del Ácido Tranexámico en reemplazos articulares creado por el Centro de Cuidado Clínico de Reemplazos Articulares. En este protocolo, dependiendo del tipo de reemplazo articular se especifica su modo de utilización de la siguiente manera:

- Reemplazo total de cadera:
 - Paciente que cumpla con las indicaciones y no tenga contraindicación se administrara de la siguiente manera:
 - Administrar 1gr de Ácido Tranexámico Intravenoso 30 minutos antes de realizar la incisión quirúrgica, dosis única.

- Reemplazo total de rodilla:
 - Paciente que cumpla con las indicaciones y no tenga ninguna contraindicación se administrara de la siguiente manera:
 - Después de terminar la cementación y colocación de los componentes articulares, lavado de la articulación y retiro de remanentes de cemento con el torniquete insuflado (que este insuflando desde el inicio de la cirugía o la cementación), se prepara una solución de 2gr de Ácido Tranexámico (4 ampollas de 500mg/5cc) diluidos en 50 cc de solución salina normal. Esta solución se irriga sobre la articulación y se mantiene por 5 minutos en el sitio quirúrgico. Posteriormente se realiza la succión de la solución con la cánula sin tocar los componentes protésicos. Una vez se baje el torniquete, se realiza hemostasia y se cierra la herida quirúrgica de forma rutinaria.
 - En el caso que no se utilice torniquete durante el reemplazo total de rodilla, la administración del Ácido Tranexámico se realiza de igual manera que en el reemplazo total de cadera.

Teniendo en cuenta que el Ácido Tranexámico se utiliza tanto en reemplazo total primario unilateral de cadera y de rodilla y que su uso, según protocolo de utilización institucional es diferente para cada intervención, en este proyecto de investigación se decidió dividir la población en los siguientes grupos del caso base:

- Pacientes llevados a reemplazo articular primario unilateral de cadera.
- Pacientes llevados a reemplazo articular primario unilateral de rodilla sin uso de torniquete intraoperatorio.

- Pacientes llevados a reemplazo articular primario unilateral de rodilla con uso de torniquete intraoperatorio.

El análisis de subgrupos de población no es relevante para el modelo propuesto dado que la evidencia (27)(29)(30) que soporta este estudio de investigación y el protocolo institucional de la utilización del Ácido Tranexámico en reemplazos articulares esta enfocado a pacientes que cumplan con unas características para poder aplicarse el medicamento y en el resto de población que no cumpla con dichas características no se administra el medicamento, lo cual no da lugar a subgrupos de población.

5.3.1 Diseño muestral

No se calculó tamaño de muestra debido a que se tomó el total de pacientes llevados a reemplazo total primario unilateral de cadera y rodilla en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá en el tiempo definido para el estudio. Se consideró un total de 500 pacientes aproximadamente, que corresponde al resultado de la estadística de pacientes operados en el servicio con el procedimiento definido y en el tiempo establecido.

En caso de que la estimación de la efectividad y seguridad no se logra determinar con la muestra seleccionada, se realizaría una revisión sistemática de la literatura utilizando los siguientes términos: “ácido tranexámico, reemplazo total de cadera, reemplazo sangrado, transfusiones, dosis, vía y eventos tromboembólicos”. Se incluirían los experimentos clínicos, metanálisis, cohortes y se excluyeron series y reportes de casos. Los estudios seleccionados serian analizados detalladamente y se aplicaron las plantillas de evaluación de las guías SIGN y AMSTAR.

5.4 Horizonte temporal

El tiempo de análisis y seguimiento estimado para cada caso es inferior a un año, por lo tanto no se tendría en cuenta la aplicación de la tasa de descuento.

5.5 Perspectiva

Se planeó realizar el análisis desde el punto de vista del tercero pagador en el sistema de salud y seguridad social de Colombia. Debido a que los eventos ocurren en los primeros días de hospitalización se realizó un análisis hasta máximo el primer mes del posoperatorio.

5.6 Modelamiento

Se utilizó el software TreeAge Pro Healthcare ® para crear y desarrollar los modelos de decisión para reemplazo de cadera y rodilla acerca de la utilización de TXA o no uso en los diferentes grupos de sujetos planteados. Para esta evaluación se usó un árbol de decisión que representa el curso natural de la enfermedad asociado a la intervención quirúrgica. Los desenlaces intermedios y finales (sangrado, transfusión y estancia hospitalaria) corresponden a la información reportada en la evidencia y al proceso estandarizado de atención en artroplastias de la institución, se presentan en un esquema del modelo tipo árbol.

Figura 1. Árboles de decisión.



RTC = Reemplazo total de cadera

TXA= Ácido Tranexámico

ETV = Enfermedad Tromboembólica



RTR = Reemplazo total de rodilla

TXA= Ácido Tranexámico

ETV = Enfermedad Tromboembólica



RTR = Reemplazo total de rodilla
 TXA= Ácido Tranexámico
 ETV = Enfermedad Tromboembólica

Tanto para el reemplazo de rodilla como para el reemplazo de cadera, el modelo inicia con la decisión de utilizar o no TXA. Posteriormente se da lugar a diferentes ramas que incluyen los desenlaces de sangrado, transfusión, y duración de la hospitalización, no se consideraron los eventos tromboembólicos al no encontrar diferencias significativas en la literatura. El horizonte temporal del modelo es de 1 mes, periodo en el cual la literatura ha reportado que suceden los eventos en análisis.

Los eventos subsecuentes que se abordan en el árbol de decisión son la presencia sangrado, definido como la presencia o no de un sangrado total calculado a través de la fórmula matemática descrita por Nadler, Hidalgo y Bloch (31) que supera las perdidas permisibles previamente definidas (32), este se considera un supuesto estructural. Avanzando en el árbol de decisión se encuentra la presencia o no de transfusión de hemocomponentes. Debido a que actualmente en la Institución no existe un protocolo de transfusión, esta se realiza de acuerdo a criterio médico y teniendo en cuenta la disminución de dos gramos entre la hemoglobina preoperatoria y las primeras 24 horas postoperatorio asociado a taquicardia, hipotensión o desaturación. Seguidamente en el árbol de decisión se encuentra la duración de la estancia hospitalaria, definida como el número de noches que el paciente estuvo hospitalizado posterior al procedimiento quirúrgico y considerando un supuesto estructural, categorizándola si superaba o no la estancia esperada de este tipo de pacientes definida en el plan de atención Institucional estandarizado de artroplastias. Finalmente en el árbol de decisión se evalúa el desenlace de presencia o no de eventos tromboembólicos venosos sintomáticos (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) durante los primeros 30 días postoperatorios.

5.7 Revisión de la literatura

Para complementar y soportar la información de las fuentes secundarias, se realizó una revisión de la literatura y a creación de un metanálisis para reemplazos de cadera y otro para reemplazos de rodilla. En cada uno se incluyeron experimentos clínicos aleatorizados comparando TXA con control (placebo o nada) en reemplazo primario unilateral de rodilla y de cadera que evaluaran los desenlaces previamente expuestos; no se tuvo en cuenta estudios donde se evaluaron otras intervenciones activas. Se obtuvieron los artículos que fueron publicados en las bases de datos MEDLINE, PubMed y EMBASE publicados antes de Marzo de 2016 utilizando los términos MeSH “ácido tranexámico, reemplazo total de cadera, reemplazo total de rodilla, sangrado y

transfusiones”. Se seleccionaron 23 artículos para reemplazo de cadera y 31 para reemplazo de rodilla. La extracción de datos y la calidad metodológica de cada artículo seleccionado fue hecha por 2 revisores independientes aplicando la herramienta de evaluación usada por Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group (33). Cualquier duda o desacuerdo fue resuelto por el investigador Senior. Los datos fueron registrados y analizados a través del software Review Manager (RevMan Version 5.0; Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark) teniendo en cuenta que datos continuos se ingresaron como promedios y desviaciones estándar mientras que los datos dicotómicos como número de eventos. La presencia de heterogeneidad se exploró con la prueba Chi cuadrado con un valor p de 0,1 y el grado de heterogeneidad a través del cálculo del valor I^2 . Se utilizó un modelo de análisis de efectos fijos se utilizó para comparar los estudios que no mostraban heterogeneidad mientras que un modelo de efectos aleatorios se usó en aquellos que si presentaban heterogeneidad. Para cada estudio, se calculó el Odds Ratio (OR) con su correspondiente intervalo de confianza del 95% en desenlaces dicotómicos y se calculó diferencia promedio con su respectivo intervalo de confianza del 95% para desenlaces continuos. Adicionalmente se llevó a cabo un análisis de subgrupos para reemplazo de rodilla estratificando por vía de administración intravenosa o tópica.

5.8 Desenlaces y valoración

- Efectividad:

La efectividad del uso del Ácido Tranexámico se midió en términos de disminución del sangrado y requerimiento de transfusiones. El sangrado se calculó a través de la fórmula matemática descrita por Nadler, Hidalgo y Bloch. Se midió la tasa de transfusiones a partir del número de unidades transfundidas por paciente durante la hospitalización postoperatorio, teniendo en cuenta como criterio de transfusión la

disminución de dos gramos entre la hemoglobina preoperatoria y las primeras 24 horas postoperatorio asociado a taquicardia, hipotensión o desaturación.

- Ecuación matemática de Nadler, Hidalgo y Bloch para calcular la pérdida sanguínea total:

$$\text{Volumen Sanguíneo del Paciente (VSP)} = (\text{K1} \times \text{talla}^3 \text{ (m)}) + (\text{K2} \times \text{peso (kg)}) + \text{K3}$$

para hombres: K1=0,3669, K2=0,03219, K3=0,6041

para mujeres: K1=0,3561, K2=0,03308, K3=0,1833

$$\text{Volumen de Eritrocitos} = \text{VSP} \times \text{Hematocrito (Hct)}$$

$$\text{Pérdida Total de eritrocitos} = \text{VSP} \times (\text{Hct preoperatorio} - \text{Hct postoperatorio})$$

Perdida Sanguínea Total (Litros) =

$$\frac{\text{Pérdida Total de Eritrocitos} + (\text{No. de unidades transfundidas} \times 0,285)}{((\text{Hct preoperatorio} - \text{Hct postoperatorio}) \div 2)}$$

- Seguridad:

Se midió la incidencia de eventos tromboembólicos venosos sintomáticos (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) durante los primeros 30 días postoperatorios, a partir de los datos consignados en el registro estandarizado del Centro de Cuidado Clínico de Reemplazos Articulares de la Fundación Santa Fé de Bogotá.

Tanto la efectividad como la seguridad se midió utilizando la información del registro estandarizado de artroplastias del Centro de Cuidado Clínico de la Fundación Santa Fé y la historia clínica digital, previa autorización del comité de Ética. Se realizó un análisis univariado para describir la población y posteriormente un análisis bivariado mostrando la asociación en la utilización o no de Ácido Tranexámico con la presencia de aumento de sangrado, transfusiones, duración de la hospitalización y presencia de enfermedad tromboembólica. En el análisis bivariado en caso de comparar una variable cualitativa con otra de esta misma naturaleza se realizó una prueba de chi cuadrado. En caso de una variable cuantitativa con una cualitativa, se evaluó primero si hay una distribución normal o no normal. En el caso de ser normal, se realizó prueba de T student y si es no normal, U de Mann-Whitney. Estos resultados fueron plasmados en una tabla. Se consideró una p estadísticamente significativa menor de 0,05 y se utilizó el programa estadístico SPSS.

- Costos:

Se realizó un microcosteo basado en actividades que son requeridas para el manejo de cada reemplazo y sus complicaciones como son sangrado, transfusión, eventos tromboembólicos. Este proceso constó tres fases: identificación, medición y valoración de los recursos relacionados directamente con la atención. Para los dos primeros componentes se utilizaron los registros clínicos (historias y facturas), y se validó con un grupo de expertos en ortopedia; para la parte de valoración se tuvo en cuenta la recomendación del IETS (34), que consiste en usar manuales tarifarios para procedimientos (ISS 2001 +30%), y SISMED y/o precios de circulares vigentes para medicamentos.

Al basarse en el punto de vista del tercer pagador se realizó conteo únicamente de los costos directos y no se tomaron en cuenta los costos indirectos. Dentro de los costos directos que se tuvieron en cuenta se encuentran los siguientes aspectos.

Costos médicos directos:

- Costo del medicamento

- Reemplazo Total de Rodilla: 4 ampollas de TXA + 50 cc de SSN + jeringa.
- Reemplazo Total de Cadera: 2 ampolla TXA + jeringa
- Transfusión
 - Procesamiento de la unidad de sangre
 - Pruebas de hemoclasificación, compatibilidad y anticuerpos
 - Hemograma
 - Aplicación de la unidad de glóbulos rojos
- Enfermedad tromboembolica
 - Doppler de miembros inferiores
 - TAC de tórax con protocolo para TEP
 - Manejo de un evento tromboembólico

Costos directos no médicos

- Aumento de la estancia hospitalaria
- Anticoagulación prolongada

5.8.1 Tabla de variables

Tabla 1. Tabla operacional de variables

Nombre	Descripción	Naturaleza	Codificación
Edad	Número de años cumplidos a la fecha de la cirugía	Cuantitativa de razón. Discreta	n= Número de años
Sexo	Sexo del paciente	Cualitativa nominal.	0= Mujer 1= Hombre
Peso	Número de kilogramos de peso al momento de la cirugía	Cuantitativa de razón.	n= Número de kilogramos
Talla	Número de metros de talla al momento de la cirugía	Cuantitativa de razón.	n= Número de metros
Índice de masa corporal	Peso (kilogramos) / Estatura ² (metros)	Cuantitativa de razón.	n= índice de masa corporal
Tipo de reemplazo articular	Reemplazo primario total de cadera o rodilla	Cualitativa, nominal	Reemplazo de cadera = 1 Reemplazo de

			rodilla = 2
Vía de administración del Ácido Tranexámico	Dependiendo del tipo de reemplazo y del criterio médico de acuerdo a al protocolo de utilización del medicamento puede ser intravenosa o tópica.	Cualitativa, nominal	Vía intravenosa = 1 Vía tópica = 2
Hemoglobina Preoperatoria	Medición de la hemoglobina preoperatoria en gramos/decilitro (g/dl)	Cuantitativa de razón.	n = g/dl
Hematocrito Preoperatorio	Medición del hematocrito preoperatoria en gramos/decilitro (g/dl)	Cuantitativa de razón.	n = g/dl
Hemoglobina Postoperatoria	Medición de la hemoglobina a las 24 horas postoperatorio en gramos/decilitro (g/dl)	Cuantitativa de razón.	n = g/dl
Hematocrito Postoperatorio	Medición del hematocrito a las 24 horas postoperatorio en gramos/decilitro (g/dl)	Cuantitativa de razón.	n = g/dl
Profilaxis antitrombótica en el postoperatorio intrahospitalario	Los pacientes en el postoperatorio utilizan profilaxis antitrombótica, utilizando alguno de estos medicamentos: enoxaparina, rivaroxaba, dabigatran, apixaban, fondaparinux	Cualitativa, nominal	1= Enoxaparina 2= Rivaroxaban 3= Dabigatran 4= Apixaban 5= Fondaparinux
Eventos tromboembólicos venosos intrahospitalarios	Sospecha clínica y/o confirmación paraclínica de eventos tromboembólicos	Cualitativa, nominal	1 = si 2 = no

	intrahospitalarios. Presencia de Embolia pulmonar		
Perdida sanguínea total	Cálculo de la perdida sanguínea total en Litros, de acuerdo a la formula matematica descrita por Nadler, Hidalgo y Bloch (anexo)	Cuantitativa de razón	n = L
Días de hospitalización	Numero de días desde que el paciente es operado hasta que se le da egreso hospitalario	Cuantitativa de razón	n= días
Uso de torniquete	Utilización de torniquete en algún momento durante el reemplazo total de rodilla	Cualitativa nominal.	0= no 1= si

5.9 Técnica de recolección de información

5.9.1 Fuente de información

Secundaria, historias clínicas.

5.9.2 Instrumento de recolección

De acuerdo a la perspectiva de análisis del modelo los inputs se tomaron de forma indirecta de historias clínicas, facturas y la base de datos estandarizada del Centro de Cuidado Clínico de Reemplazos Articulares. Se creó un formato de recolección de datos en Excel, guardado en una USB que estuvo a cargo de los investigadores. La recolección de la información se realizó a partir de registros digitales.

5.10 Manejo de incertidumbre

Se realizaron análisis de sensibilidad determinístico teniendo en cuenta los rangos de cada variable. La información se presentó en diagrama de tornado, influencia de variables en una o mas vías así como escenarios relevantes para el resultado de costo efectividad incremental.

La información para poblar el modelo corresponde a una base de datos completa de pacientes y estimaciones basadas en la literatura se realizara a través de la búsqueda sistemática propuesta.

5.11 Control errores y sesgos

Sesgos de selección: Se tomó el total de la población llevada a reemplazo total primario unilateral de cadera y rodilla en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá en el tiempo definido y se mitigó el sesgo de no respuesta dado que la información se obtuvo de las historias clínicas, facturas y manuales tarifarios definidos en la metodología.

Sesgos de información: La medición de efectividad (sangrado) se calculó a través de una fórmula matemática estandarizada (descrita por Nadler, Hidalgo y Bloch) lo que mitigó el sesgo de medición

5.12 Presentación de resultados

Se realizó un análisis incremental de los resultados de costos y efectividad, estimando la razón de costo-efectividad incremental (ICER), así:

$$\text{Relación incremental de costo - efectividad: } \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

∀ i, j tales que i: tecnología intervención; j: tecnología comparador

El umbral de costo-efectividad se comparó en varios escenarios, según recomendación de OMS (1-3 veces PIB per cápita), y costos de la enfermedad (carga económica para el sistema de salud).

6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización del proyecto se declara como una investigación sin riesgo, según el documento del Ministerio de Salud, resolución número 8430 de 1993 (4 de octubre), por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. En el título II, capítulo 1, en el artículo 11 se *“declara que como investigación sin riesgo: a aquellos estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.”* (35)

Este trabajo cumple con los principios éticos de respeto por las personas, beneficencia y justicia de acuerdo con el informe de Belmont, ajustándose a las normas de investigación en humanos. Se mantuvo en reserva la identificación de los pacientes y las pruebas diagnósticas investigadas. Así mismo la confidencialidad y manejo de las historias clínicas está regida bajo las consideraciones establecidas en la resolución 1995 DE 1999.

Ninguno de los investigadores tiene conflictos de interés frente a los resultados y el desarrollo del estudio.

El proyecto de investigación se presentó al Comité de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá, obteniendo aprobación para su desarrollo. (Se adjunta carta de aprobación comité de ética)

7 RESULTADOS

7.1 Efectividad

La efectividad del uso del Ácido Tranexámico se midió en términos de disminución del sangrado, entendido como sangrado calculado que no supera las pérdidas permisibles calculadas, requerimiento de transfusiones, duración de la hospitalización y presencia de eventos tromboembólicos venosos dentro de los 30 posteriores al procedimiento quirúrgico. Esta medición de desenlaces inicialmente se realizó a través de los datos existentes de una fuente secundaria como fueron las historias clínicas de los pacientes intervenidos de reemplazo total primario de rodilla y cadera durante el periodo 2014-2015 y se complementó con los datos existentes la revisión de la literatura (Tabla 2).

Tabla 2 Parámetros de efectividad: probabilidades por cada intervención

Variable		Valor caso base	Valor mínimo	Valor máximo
RTC	Probabilidad de sangrado moderado a severo con ATX	0,19	0,07	0,09
	Probabilidad de transfusión ATX	0,11	0,01	0,03
	Probabilidad de prolongar la estancia	0,08	0,07	0,1
	Probabilidad de hospitalización prolongada sin uso de ATX	0,10	0,08	0,12
	Probabilidad de sangrado permisible sin ATX	0,33	0,33	0,35
	Probabilidad de transfusión sin ATX	0,21	0,15	0,17

RTR	Probabilidad de sangrado moderado a severo con ATX	0,08	0,07	0,09
	Probabilidad de transfusión ATX	0,02	0,01	0,03
	Probabilidad de prolongar la estancia	0,08	0,07	0,1
	Probabilidad de hospitalización prolongada sin uso de ATX	0,10	0,08	0,12
	Probabilidad de sangrado permisible sin ATX	0,34	0,33	0,35
	Probabilidad de transfusión sin ATX	0,16	0,15	0,17

7.2 Costos

Se llevó a cabo un microcosteo basado en actividades que son requeridas para el manejo de cada reemplazo articular, incluyendo costos asociados a sangrado, transfusión, duración de la hospitalización y eventos tromboembólicos. Este proceso incluye tres fases: identificación, medición y valoración de los recursos relacionados directamente con la atención. Para los dos primeros componentes se recurrió a registros clínicos (historias y facturas) validándolo con expertos; para la parte de valoración se tuvo en cuenta la recomendación del IETS (34) y se utilizó manuales tarifarios para procedimientos (ISS 2001 +30%), y SISMED y/o precios de circulares vigentes para medicamentos. Al basarse en el punto de vista del tercer pagador se realizó conteo únicamente de los costos directos (Tabla 3).

Tabla 3 *Parámetros de costos: recursos relevantes en el árbol de decisión*

Desenlace	Valor base	Valor mínimo	Valor máximo
Reemplazo Total Rodilla (RTR)	\$ 9.689.400	\$ 9.328.061	\$ 11.058.958
Reemplazo Total Cadera (RTC)	\$ 9.230.732	\$ 9.048.781	\$ 10.755.415
Sangrado y Transfusión	\$ 1.574.685	\$ 1.514.120	\$ 1.792.718
Ácido Tranexámico en RTR	\$ 46.156	\$ 41.540	\$ 50.772
Ácido Tranexámico en RTC	\$ 23.078	\$ 20.770	\$ 25.386
Hospitalización	\$ 133.282	\$ 119.954	\$ 146.610

7.3 Caso base

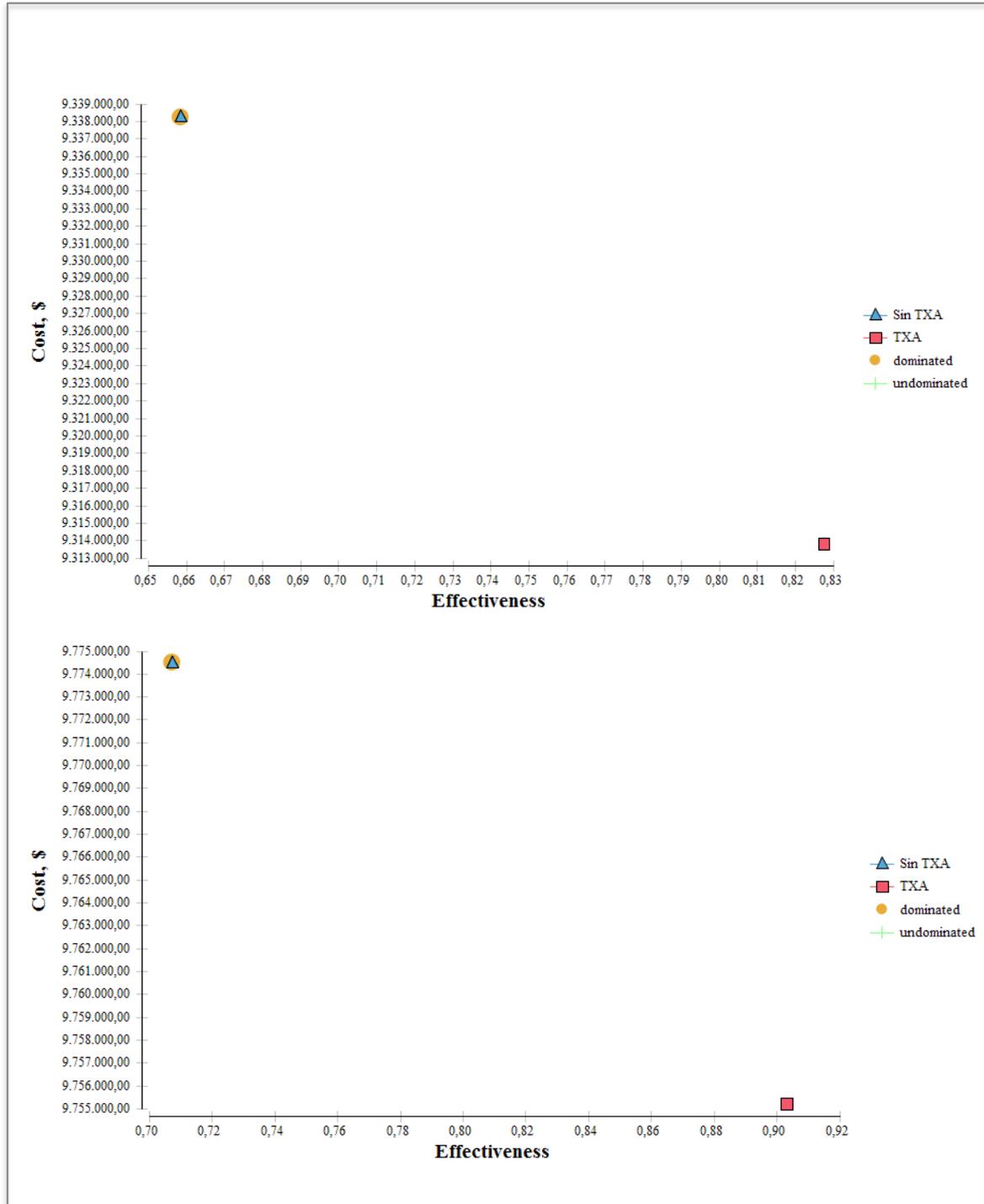
En pacientes llevados a reemplazo total primaria unilateral de cadera y rodilla, el uso de ácido tranexámico permite menor sangrado, requerimientos de transfusión y estancia hospitalaria. Para reemplazo total de cadera –RTC- con uso de ATX el costo total fue de \$ 9.313.808,99 (\$ 24.438,94 mas sin usar ATX), y la efectividad de 83% (17% más que sin usar ATX). Para reemplazo total de rodilla –RTR- con uso de ATX el costo total fue de \$ 9.755.188,82 (\$19.301,46 mas sin usar ATX), y la efectividad de 90% (19% más que sin usar ATX). Teniendo en cuenta la disponibilidad a pagar o umbral de costo-efectividad en Colombia (3 PIB per cápita, aproximadamente COP \$70 millones), y con estos resultados se encontraron razones de costo-efectividad incrementales a favor del uso del ácido tranexámico, para RTC fue dominante (-\$144.570,28) y para RTR de \$101.586,63 (Tabla 4 y Figura 2).

Tabla 4 Resultado de costo-efectividad: caso base

Alternativa		Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	ICER
RTC	TXA	\$ 9.313.808	-	0,83	-	
	Sin TXA	\$ 9.338.247	\$ 24.438	0,66	0,17	\$ 144.570
RTR	TXA	\$ 9.755.188	-	0,90	-	
	Sin TXA	\$ 9.774.490	\$19.301	0,71	0,19	\$101.586

Los resultados descritos en la tabla anterior se pueden apreciar en el plano de costo efectividad, donde en el eje Y se observan los costos y en el eje X la efectividad (Figura 2), se puede observar como el uso del ácido tranexámico está representado con un cuadrado rojo y el no uso del ácido tranexámico con un triángulo azul, en ambos casos se aprecia como el TXA es una estrategia dominante, es decir más efectiva y menos costosa (o costo similares), considerando el umbral de costo-efectividad para Colombia.

Figura 2. Plano de costo-efectividad resultado caso base

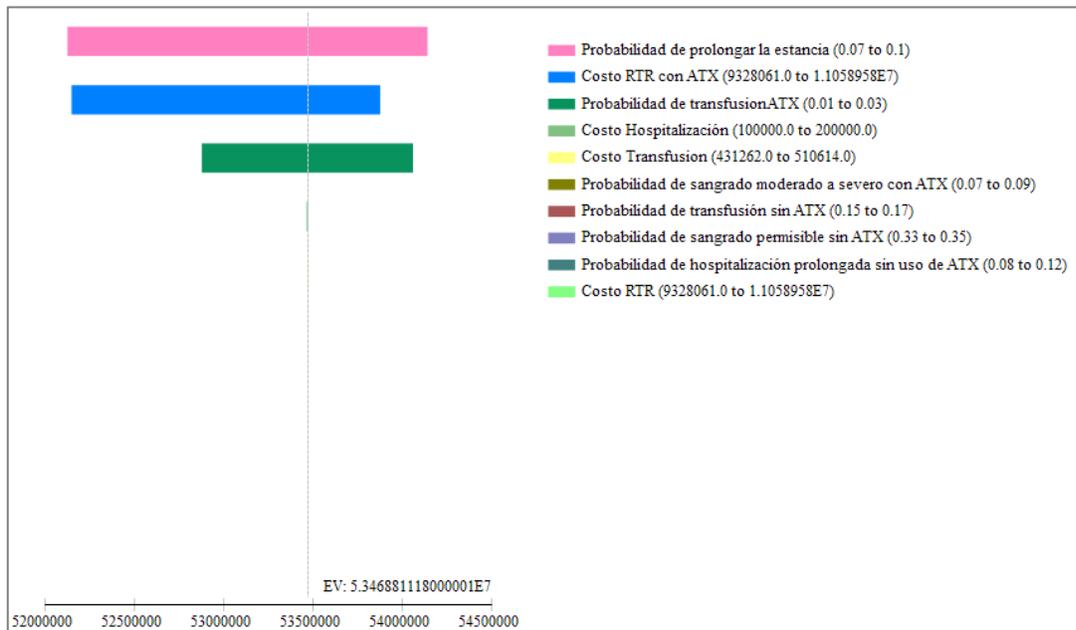


7.4 Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad permite evaluar los resultados controlando la incertidumbre de todos los parámetros incluidos en el modelo. Para este caso se realizó un análisis de sensibilidad determinístico que consiste en demostrar cuáles variables son más sensibles al resultado del caso base y mostrar escenarios con diferentes resultados.

En la figura 3 se aprecia el diagrama de tornado que representa la variabilidad de los parámetros con sus respectivos rangos de mínimos y máximos, donde se concentra la incertidumbre (orden descendente eje Y), respecto a la disponibilidad a pagar (eje X). Dado el horizonte temporal y todos los supuestos del modelo, las variables más sensibles a los resultados fueron: la probabilidad de prolongar la estancia hospitalaria, costo del reemplazo articular con ATX y probabilidad de transfusión.

Figura 3 Análisis de sensibilidad determinístico: diagrama de tornado para RTR



Nota: Las mismas variables fueron sensibles para el modelo de RTC

Teniendo en cuenta que el costo del reemplazo articular con el uso de ATX fue una variable sensible, se recrearon varios escenarios donde cambia el ICER o resultado de costo-efectividad incremental en una escala según valor mínimo y máximo de los procedimientos.

Los resultados de costo-efectividad incremental varían con el costo de la RTC con ATX entre COP -\$1.398.842,80 hasta COP \$ 6.965.383,62, lo cual demuestra que aún con el costo máximo del reemplazo total de cadera con ácido tranexámico, la estrategia evaluada es una opción costo-efectiva para Colombia (Tabla 5).

Tabla 5 Análisis de sensibilidad determinístico según costo del RTC con TXA

Alternativa	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	ICER
TXA	\$ 9.101.779,99	-	0,83	-	-
TXA	\$ 9.338.247,93	\$ 236.467,94	0,66	0,17	\$ 1.398.842,80
Sin TXA	\$ 9.338.247,93	-	0,66	-	-
TXA	\$ 9.455.263,49	\$ 117.015,56	0,83	0,17	\$ 692.213,81
Sin TXA	\$ 9.338.247,93	-	0,66	-	-
TXA	\$ 9.808.746,99	\$ 470.499,06	0,83	0,17	\$ 2.783.270,41
Sin TXA	\$ 9.338.247,93	-	0,66	-	-
TXA	\$10.162.230,49	\$ 823.982,56	0,83	0,17	\$ 4.874.327,02
Sin TXA	\$ 9.338.247,93	-	0,66	-	-
TXA	\$10.515.713,99	\$1.177.466,06	0,83	0,17	\$ 6.965.383,62

De manera similar, el ICER varía con el costo de la RTR con ATX entre COP -\$2.246.297,16 hasta COP \$ 6.863.687,05, lo cual demuestra que aún con el costo máximo del reemplazo total de cadera con ácido tranexámico, la estrategia evaluada es una opción costo-efectiva para Colombia (Tabla 6).

Tabla 6 Análisis de sensibilidad determinístico según costo del RTR con TXA

Alternativa	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	ICER
TXA	\$ 9.347.693,82	-	0,90	-	-
TXA	\$ 9.774.490,28	\$ 426.796,46	0,71	0,19	\$ 2.246.297,16
Sin TXA	\$ 9.774.490,28	-	0,71	-	-
TXA	\$ 9.780.418,07	\$ 5.927,79	0,90	0,19	\$ 31.198,89
Sin TXA	\$ 9.774.490,28	-	0,71	-	-
TXA	\$ 10.213.142,32	\$ 438.652,04	0,90	0,19	\$ 2.308.694,95
Sin TXA	\$ 9.774.490,28	-	0,71	-	-
TXA	\$ 10.645.866,57	\$ 871.376,29	0,90	0,19	\$ 4.586.191,00
Sin TXA	\$ 9.774.490,28	-	0,71	-	-
TXA	\$ 11.078.590,82	\$ 1.304.100,54	0,90	0,19	\$ 6.863.687,05

8 DISCUSIÓN

Desde el punto de vista clínico, el uso de ácido tranexámico en reemplazos articulares de cadera y rodilla, ha demostrado reducir significativamente el sangrado perioperatorio, la necesidad de transfusión y la estancia hospitalaria (1-4), estos desenlaces representan un importante beneficio para el paciente. Actualmente no se tiene conocimiento de estudios de costo-efectividad acerca de la utilización de ácido tranexámico en artroplastias primaria de cadera y rodilla en nuestra población. Consideramos que es de vital importancia este estudio debido a los mayores problemas que aqueja un sistema de salud, representado por lo altos costos que generalmente implica una nueva intervención y su utilización responsable depende de todas y cada una de las partes.

En el mundo hay pocos estudios publicados de costo-efectividad sobre el uso de ácido tranexámico en reemplazos articulares de cadera y rodilla, debido a que existe evidencia de alta calidad acerca de la efectividad del uso del medicamento en artroplastias asociado a su bajo costo y por lo tanto se asume que podría llegar a ser una práctica costo-efectiva, sin embargo no es clara la relación con la dinámica del sistema de salud en cada contexto.

Este análisis de costo-efectividad se desarrolló con base la mejor evidencia disponible, y las recomendaciones estandarizadas en la práctica clínica de un hospital de Bogotá. Como toda evaluación económica, tiene sus limitaciones propias de la incertidumbre en los modelos, sin embargo se controló por medio de análisis de sensibilidad y planteamiento de diferentes escenarios para los resultados incrementales.

Los resultados de la presente evaluación pueden influir de manera importante en la definición de guías de práctica clínica y fortalecer la comunidad científica, así como el beneficio de los pacientes sometidos a la intervención quirúrgica con reemplazo articular de cadera o rodilla en Bogotá y el resto del país. Con estos resultados se puede generar un ahorro muy importante para el sistema de salud colombiano, en

particular para los terceros pagadores, teniendo en cuenta que es un procedimiento quirurgico de alto costo, cada vez mas frecuente en poblacion mayor con comorbilidades mas complejas que aumentan el riesgo de sangrado.

9 CONCLUSIONES

Desde la perspectiva del Sistema de Salud colombiano, el uso de ácido tranexámico en pacientes sometidos a reemplazo articular de rodilla y/o cadera, para disminuir el sangrado, evitar transfusiones y la estancia hospitalaria prolongada, es una intervención costo efectiva a precios actuales y con un horizonte temporal menor de un año.

El uso de ácido tranexámico en artroplastia primaria de cadera y rodilla es una práctica efectiva y segura que disminuye los costos, lo cual se ajusta con la necesidad del sistema de salud que busca intervenciones efectivas que no impliquen disminución en la calidad a un precio razonable.

Teniendo en cuenta la evidencia contundente de la efectividad y seguridad de uso de ácido tranexámico en artroplastia primarios de cadera y rodilla, asociado a los resultados de este estudio que demuestra que es una práctica costo-efectiva, recomendamos el uso de ácido tranexámico de manera rutinaria en reemplazos primarios de cadera y rodilla, siempre y cuando no exista contraindicación para su utilización.

10 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Patel BVP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, Dewal H, Cesare PE Di. Factors Associated with Prolonged Wound. *J Bone Jt Surg* [Internet]. Elsevier; 2007;89(1):33–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9355\(07\)73637-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9355(07)73637-8)
2. Zhao-Yu C, Yan G, Wei C, Yuejv L, Ying-Ze Z. Reduced blood loss after intra-articular tranexamic acid injection during total knee arthroplasty: a meta-analysis of the literature. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* [Internet]. 2013 Dec [cited 2015 Jan 4];22(lv):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352523>
3. Dahuja A, Dahuja G, Jaswal V, Sandhu K. A prospective study on role of tranexamic acid in reducing postoperative blood loss in total knee arthroplasty and its effect on coagulation profile. *J Arthroplasty* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014 Apr [cited 2015 Jan 4];29(4):733–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24184325>
4. Huang Z, Ma J, Shen B, Pei F. Combination of intravenous and topical application of tranexamic Acid in primary total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *J Arthroplasty* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014 Dec [cited 2015 Jan 13];29(12):2342–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25007725>
5. Kozek-Langenecker S a, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2013;30(6):270–382. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23656742>
6. Maniar RN, Kumar G, Singhi T, Nayak RM, Maniar PR. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2012 Sep [cited 2015 Jan 7];470(9):2605–12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3830076&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Ralley FE, Berta D, Binns V, Howard J, Naudie DDR. One intraoperative dose of tranexamic Acid for patients having primary hip or knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2010 Jul [cited 2014 Dec 23];468(7):1905–11. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2882010&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Zhou X, Tao L, Li J, Wu L. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg* [Internet]. 2013 Jul [cited 2015 Jan 4];133(7):1017–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615973>
9. Gandhi R, Evans HMK, Mahomed SR, Mahomed NN. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res Notes* [Internet]. 2013 Jan;6:184. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3655041&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. 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* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Dec 7];349(August):g4829. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4130961&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 11. Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol a, Blenkinsopp J, Mason JM. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. 2011 Dec [cited 2015 Jan 4];93(12):1577–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161917>
 12. Duncan CM, Gillette BP, Jacob AK, Sierra RJ, Sanchez-Sotelo J, Smith HM. Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Tranexamic Acid Use During Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014 Sep 6 [cited 2015 Jan 4]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25257237>
 13. Meta-analysis AA. Effectiveness and Safety of Tranexamic Acid. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. Elsevier; 2012;94(13):1–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9355\(12\)70269-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9355(12)70269-2)
 14. Vigna-Taglianti F, Basso L, Rolfo P, Brambilla R, Vaccari F, Lanci G, et al. Tranexamic acid for reducing blood transfusions in arthroplasty interventions: a cost-effective practice. *Eur J Orthop Surg Traumatol* [Internet]. 2014;24(4):545–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00590-013-1225-y>
 15. Tuttle JR, Ritterman S a, Cassidy DB, Anazonwu W a, Froehlich J a, Rubin LE. Cost benefit analysis of topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014 Aug [cited 2014 Dec 26];29(8):1512–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630599>
 16. Harris RN, Moskal JT, Capps SG. Does Tranexamic Acid Reduce Blood Transfusion Cost for Primary Total Hip Arthroplasty? A Case–Control Study. *J Arthroplasty* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;30(2):192–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883540314006093>
 17. Irisson E, Hémon Y, Pauly V, Parratte S, Argenson J-N, Kerbaul F. Tranexamic acid reduces blood loss and financial cost in primary total hip and knee replacement surgery. *Orthop Traumatol Surg Res* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2012;98(5):477–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877056812001065>
 18. Gilbody J, Dhotar HS, Perruccio A V., Davey JR. Topical Tranexamic Acid Reduces Transfusion Rates in Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;29(4):681–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883540313006499>
 19. Phan DL, Ani F, Schwarzkopf R. Cost Analysis of Tranexamic Acid in Anemic Total Joint Arthroplasty Patients. *J Arthroplasty* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088354031500889X>
 20. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An

- analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(1):2–10.
21. Bong MR, Patel V, Chang E, Issack PS, Hebert R, Di Cesare PE. Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* [Internet]. 2004 Apr [cited 2015 Mar 17];19(3):281–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883540303005837>
 22. Cyklokapron [Internet]. monografia de producto; 2013. Available from: [http://www.anzca.edu.au/communications/anzca-e-newsletter/e-news-advertisements/Product information - Pfizer.pdf](http://www.anzca.edu.au/communications/anzca-e-newsletter/e-news-advertisements/Product%20information%20-%20Pfizer.pdf)
 23. Iwai T, Tsuji S, Tomita T, Sugamoto K, Hideki Y, Hamada M. Repeat-dose intravenous tranexamic acid further decreases blood loss in total knee arthroplasty. *Int Orthop* [Internet]. 2013 Mar [cited 2015 Jan 3];37(3):441–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3580084&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 24. Loss B, Mannucci PM, Levi M, Ph D. Prevention and Treatment of Major Blood Loss. 2007;2301–11.
 25. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1980;14:41–7.
 26. Ahlberg a, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand*. 1976;47(5):486–8.
 27. Patel JN, Spanyer JM, Smith LS, Huang J, Yakkanti MR, Malkani AL. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *J Arthroplasty* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014 Aug [cited 2015 Jan 13];29(8):1528–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24768543>
 28. Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, Blenkinsopp J, Haddad FS, Mason JM. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J* [Internet]. 2014 Aug [cited 2015 Jan 4];96-B(8):1005–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25086114>
 29. Bidolegui F, Arce G, Lugones A, Pereira S, Vindver G. Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Transfusion in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty without Tourniquet: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Open Orthop J* [Internet]. 2014;8(July 2012):250–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25132872>
 30. Sa-Ngasoongsong P, Wongsak S, Chanplakorn P, Woratanarat P, Wechmongkolgorn S, Wibulpolprasert B, et al. Efficacy of low-dose intra-articular tranexamic acid in total knee replacement; a prospective triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2013;14:340. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24308672>
 31. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* [Internet]. 1962 Feb [cited 2016 Aug 1];51(2):224–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21936146>
 32. García MJ. Pérdidas sanguíneas permisibles, modelo exponencial. *Rev Colomb Anestesiol* [Internet]. 2009;37(3):255–62. Available from:

- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120334709730084>
33. Handoll HHG, Gillespie WJ, Gillespie LD, Madhok R. Moving towards evidence-based healthcare for musculoskeletal injuries: featuring the work of the Cochrane Bone, joint and Muscle Trauma Group. *J R Soc Promot Health* [Internet]. 2007;127(4):168–73. Available from: <http://rsh.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1466424007079491>
 34. IETS. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. 2014.
 35. Resolucion 8430 de 1993 - 1. 1993;1993:1–12.

11 Anexos

Carta aceptación comité de ética

Fecha de expedición: Bogotá, Julio 10 de 2017

Ref. Protocolo: Evaluación costo-efectividad del uso del ácido Tranexámico vs el manejo convencional para reemplazo articular primario de rodilla y cadera en la Fundación Santa fe de Bogotá durante el 2014-2015.

Cordial Saludo,

El Comité Corporativo de Ética en Investigación reunión del 10 de julio de 2017 y como consta en el Acta 12, recibe y queda notificado según lo informado por el investigador principal el 9 de marzo de 2017 refiere que el protocolo termino la recolección de datos y esta en análisis de información.

En adelante y por políticas del Comité de Ética, todos los estudios tendrán una aprobación y vigencia por 1 año y por ello es necesario que usted solicite la renovación de la aprobación directamente al Comité de Ética, en su caso particular, su estudio fue aprobado el 11 de abril de 2016 y con la presentación de este informe podemos extender su aprobación hasta abril de 2018, teniendo en cuenta que debe continuar presentando sus informes de forma semestral en los meses de Abril y Octubre de cada año mientras dure la investigación, hasta la entrega de conclusiones y publicación al Comité para el cierre de la misma. En el próximo informe enviar formato APY-CCEI-F-036.

Se recomienda en todo momento tener en cuenta la Política de Protección de tratamiento de datos personales APY-POL-060, así como lo mencionado en las Leyes 1581 de 2012 - Protección de datos personales y 1266 de 2008 Ley Hábeas Data - Manejo de información contenida en las bases de datos personales. Es su responsabilidad la confidencialidad de los datos.