



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>





TESIS DOCTORAL  
“Ensayo clínico sobre el efecto del ácido tranexámico  
en el sangrado y la fibrinólisis durante la artroplastia simple  
de cadera y rodilla”

Presentada por  
**Juan Carlos Álvarez**

para optar al grado de Doctor en la  
Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

Director y tutor de la tesis:  
Dr Lluís Gallart i Gallego

Servei d'Anestesiologia, Reanimació i Teràpia del dolor. Parc de Salut Mar  
Programa de recerca de Neurociències. IMIM-  
Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques  
Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Cirurgia  
Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques  
Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona  
Barcelona, 2021

Lluís Gallart i Gallego, Professor Agregat del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

Que la Tesi Doctoral “Ensayo clínico sobre el efecto del ácido tranexámico en el sangrado y la fibrinólisis durante la artroplastia simple de cadera y rodilla”, presentada pel llicenciat Juan Carlos Álvarez García, ha estat realitzada sota la meva direcció i està en condicions de ser presentada per a la seva lectura i defensa davant del tribunal corresponent per a aspirar al grau de Doctor en Medicina i Cirurgia.

I, perquè consti i tingui els efectes que corresponguin, signo el present document a Barcelona a 7 de Setembre de 2021.



Dr. Lluís Gallart i Gallego

Director i Tutor de la Tesi

Esta tesis la quiero dedicar a todos los que han hecho que sea lo que soy:

A todos mis maestros por su abnegada dedicación.

A mi hermano por estar ahí conmigo, de niños y ahora.

A mi hermana porque muchas veces me ha servido de ejemplo a seguir.

A mi padre por mostrarme el orgullo de ser un trabajador.

A mi madre porque desde su delirio todavía me inculca la cultura del esfuerzo.

A mis hijos porque me hacen sentir orgulloso de ellos, de la sensatez de Miquel y la  
sensibilidad de Hilina.

Y a Lourdes, porque sencillamente es lo mejor que me ha pasado en la vida.

## ABREVIATURAS

ATC	Artroplastia total de cadera
ATR	Artroplastia total de rodilla
A2AP	$\alpha$ 2-antiplasmina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATRoC	Artroplastia total de rodilla o cadera
ATx	Ácido tranexámico
DE	Derivación estándar
EEUU	Estados Unidos de América
EP	Embolismo pulmonar
EPC	Edema pulmonar cardiogénico
FG	Filtrado glomerular
G	Fuerza centrífuga relativa
g	Gramo
g/dL	Gramos por decilitro
g/h	Gramos por hora
Hb	Concentración de hemoglobina
HTO	Porcentaje de hematocrito
IC	Intervalo de confianza
kDa	KiloDaltons
L	Litros
L/h	Litros por hora
L/kg	Litros por kilogramo
mcg/L	Microgramos por litro
mEq/L	Miliequivalentes por litro
mg/d	Miligramos al día
mg/kg	Miligramos por kilogramo
mg/mL	Miligramos por mililitro
mL	Mililitros
mL/kg/h	Mililitros por kilogramo de peso y hora
mL/min/m <sup>2</sup>	Mililitros por minuto y metro cuadrado de superficie corporal
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercurio
NaCl	Cloruro sódico

NNT	Number needed to treat
°C	Grados centígrados
OCDE	Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1
PAI-2	Inhibidor del activador del plasminógeno tipo-2
PAP	Complejos de plasmina-antiplasmina
PDF	Productos de degradación de la fibrina
RHA	Reacción hemolítica aguda
RR	Riesgo relativo
rTTPa	Ratio de tiempo parcial de tromboplastina activada
TAFI	Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina
TAT	Complejos de trombina-antitrombina
TEV	Tromboembolia venosa
TP	Tiempo de protrombina
tPA	Activador tisular del plasminógeno
TRALI	Lesión pulmonar aguda atribuible a la transfusión
TVP	Trombosis venosa profunda
UCH	Unidad de concentrado de hematíes
UI	Unidades internacionales
uPA	Uroquinasa
uPAR	Receptores de uroquinasa
VE	Volumen eritrocitario

## AGRADECIMIENTOS

Esta tesis se enmarca en un proyecto que se inició hace quince años. Mis primeros estudios sobre el ácido tranexámico en artroplastia de rodilla dieron lugar a una publicación. Esta publicación sirvió de fuente de inspiración para la solicitud de una beca FIS de la cual ha surgido la tesis. Posteriormente inicié un estudio en fracturas de fémur al que la pandemia ha puesto todas las trabas imaginables. Por ello quiero aprovechar la ocasión para agradecer la ayuda de todos los compañeros que han participado en este largo proyecto en sus diferentes fases.

Gracias a Lluís Puig y Santos Martínez, que han sido mis cirujanos ortopédicos de referencia en todo momento y han facilitado el trabajo, enrolando para ello a varias promociones de residentes de la especialidad. Enric Cáceres fue mi director de tesis hasta el momento en que tomó la sabia decisión de jubilarse.

Gracias a todos mis compañeros de anestesia, que me ayudaron en la recogida y el registro de los casos, muchas veces recibiendo mis quejas de investigador principal con deportividad y buen humor. En concreto, algunos de ellos se implicaron más y merecen por ello mi mención: Isabel Ramos, Enrique Vela y Lluís Aguilera me ayudaron en lo científico y en lo personal con su amistad de largo recorrido.

Xavier Santiveri es un compañero al que también debo muchas cosas en este trabajo: Paciencia, comprensión y asesoramiento estadístico. Nunca he escuchado un “no” de su boca cuando le he pedido favores que le suponían un trabajo extraordinario. Un placer trabajar con él.

Mi director de Tesis, el Dr. Lluís Gallart, ha tenido que dar gracia y color a esta tesis, reciclándose magistralmente sobre un tema que estaba fuera de su zona de confort. Él, más que nadie, ha confiado en mí y me ha animado para tirar adelante a lo largo de horas de revisión en que las frases eran retorcidas hasta que transmitían el mensaje adecuado.

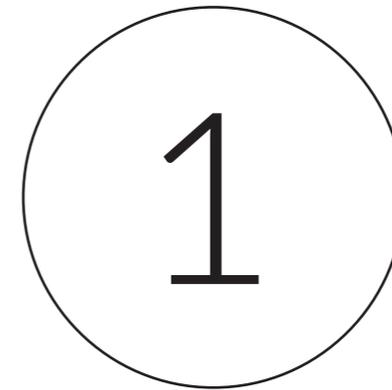
Gracias a mis jefes: a Fernando Escolano, que ha sido un jefe excepcional sin más; a Enric Samsó, que tuvo la capacidad de desarrollar un proyecto ejemplar del cual yo participé durante muchos años; a Jordi Vallés que siempre ha sabido darme consejos meditados y acertados; y a Antonio Montes que transmite cercanía y serenidad por igual.

También quiero agradecer el trabajo de Marta Pulido, Marta Gas, Àlex Pascual y Xavier Durán en la corrección, edición, traducción y estadística de esta tesis y otros trabajos relacionados. Magí Ferrer y Cristina Llop me ayudaron mucho desde el Comité de Ética del hospital.

Y por último, gracias a los pacientes, que son el principio y el fin de todo lo que hago como médico.

17	<b>1. INTRODUCCIÓN</b>
19	1.1. Interés del proyecto
20	1.2. Artroplastia total de cadera y artroplastia total de rodilla
21	1.3. Sangrado y transfusión en la cirugía ortopédica de cadera y rodilla
22	1.4. Complicaciones de la anemia
24	1.5. Complicaciones de la transfusión sanguínea
26	1.6. Formación de fibrina y estructura del coágulo
30	1.7. La fibrinólisis
33	1.8. Fibrinólisis y coagulación durante la cirugía
34	1.9. Farmacología de los agentes antifibrinolíticos
35	1.9.1. Aprotinina
36	1.9.2. Ácido épsilon-aminocaproico
36	1.9.3. Ácido tranexámico
37	1.9.3.1. Farmacodinamia
38	1.9.3.2. Farmacocinética
40	1.9.3.3. Interacciones potenciales
40	1.9.3.4. Indicaciones
41	1.9.3.4.1. Procedimientos quirúrgicos
45	1.9.3.4.2. Sangrados no quirúrgicos
48	1.9.3.4.3. Uso en cirugía ortopédica
51	1.9.3.5. Seguridad
51	1.9.3.5.1. Riesgo de trombosis
54	1.9.3.5.2. Riesgo de convulsiones
55	1.10. Justificación del presente estudio
59	<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>
61	2.1. Hipótesis
61	2.2. Objetivos

63	<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	76	3.5.2. Cálculo del tamaño de la muestra
65	3.1. Diseño	76	3.5.3. Método estadístico
65	3.1.1. Espacio físico	77	3.6. Aspectos éticos y legales
65	3.2. Sujetos de estudio	79	<b>4. RESULTADOS</b>
65	3.2.1. Criterios de inclusión	81	4.1. Descripción de la población estudiada
65	3.2.2. Criterios de exclusión	81	4.1.1. Inclusión, asignación, seguimiento y análisis
66	3.2.3. Estudio previo	82	4.1.2. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio
67	3.2.4. Aleatorización de los pacientes y grupos de estudio	83	4.1.3. Terapias de ahorro de sangre aplicadas
67	3.3. Intervenciones del estudio	83	4.1.4. Riesgo trombótico de la población seleccionada
67	3.3.1. Preparación de la medicación del estudio	83	4.2. Variables intraoperatorias
67	3.3.2. Administración de la medicación del estudio	84	4.3. Eficacia en la reducción del sangrado
68	3.3.3. Procedimiento anestésico	85	4.4. Eficacia en la reducción de transfusiones
68	3.3.4. Cirugía	85	4.5. Seguridad
68	3.3.5. Postoperatorio	86	4.6. Coagulación y fibrinólisis
69	3.3.6. Criterios de transfusión	89	<b>5. DISCUSIÓN</b>
69	3.4. Mediciones durante el estudio	91	5.1. El ATx reduce el sangrado y la necesidad de transfusión en la ATR y ATC
69	3.4.1. Momentos en que se realizan mediciones serológicas	94	5.2. El ATx es igualmente eficaz en ATR y ATC
70	3.4.1.1. Analíticas sanguíneas realizadas	96	5.3. La ATR y la ATC desarrollan un nivel de fibrinólisis similar
70	3.4.1.2. Procesado de las muestras	99	5.4. El ATx reduce la fibrinólisis en ATC y ATR
71	3.4.2. Estimación del sangrado	101	5.5. El uso de ATx profiláctico en ATR y ATC no induce mayor riesgo de eventos tromboembólicos
71	3.4.2.1. Directa	103	5.6. Limitaciones del estudio
71	3.4.2.2. Indirecta	105	5.7. Futuro
72	3.4.3. Necesidad de transfusión	109	<b>6. CONCLUSIONES</b>
72	3.4.4. Momentos en que se realizan mediciones de las complicaciones tromboembólicas	113	<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>
73	3.4.4.1. Medición de las complicaciones tromboembólicas	139	<b>8. ANEXO</b>
73	3.4.4.1.1. Clínica		
73	3.4.4.1.2. Pruebas de imagen		
74	3.4.5. Seguimiento telefónico		
75	3.4.6. Seguimiento de historia clínica compartida		
75	3.5. Recogida y análisis de datos		
75	3.5.1. Análisis estadístico		



INTRODUCCIÓN

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Interés del proyecto

Las cirugías de artroplastia simple de cadera y rodilla son las cirugías ortopédicas que más se indican en el mundo. Ambas cirugías se asocian con un sangrado importante y anemia postoperatoria frecuente. Se indican en un estrato poblacional de edad avanzada con alta morbilidad asociada, en el que la anemia constituye un factor limitante para la recuperación funcional postoperatoria. La alternativa a esta anemia, la transfusión de hematíes, también implica riesgos que han de ser tenidos en consideración.

El ácido tranexámico ha demostrado su eficacia para reducir el sangrado en numerosas cirugías y se utiliza de manera amplia en quirófano en diversas situaciones. Sin embargo, se desconocen aspectos fundamentales de su manejo clínico, entre los cuales podríamos citar:

- Qué características de las cirugías o de los pacientes son las que favorecen una mayor eficacia en el ahorro de sangre.
- Cuál es la dosificación más apropiada para cada cirugía o situación.
- Cuál es el patrón temporal más adecuado: cuándo se debe empezar la terapia y durante cuánto tiempo en el postoperatorio.
- En qué condiciones presenta mayor riesgo de efectos secundarios: dosis segura, pacientes de riesgo.

La eficacia de este fármaco podría estar en relación con su efecto sobre la fibrinólisis excesiva que se produce asociado a la cirugía. Cuantificando la fibrinólisis de la cirugía y el efecto que sobre ésta tiene el empleo de ácido tranexámico, podríamos relacionarlo con el ahorro en el sangrado e incluso los riesgos tromboembólicos potenciales. De esta manera se podría hacer un uso más racional de este fármaco.

El ácido tranexámico se utiliza con éxito en artroplastia de cadera y rodilla, pero no se ha establecido si alguna de las dos cirugías presenta un perfil de eficacia mayor. Ambas tienen muchas similitudes (osteotomía, cementación, lesión partes blandas), pero también diferencias importantes que podrían condicionar la eficacia, esencialmente el empleo de torniquete de isquemia. Este hecho podría asociarse con un nivel diferente de fibrinólisis, cuya cuantificación podría ayudar a la administración más racional del fármaco.

En resumen, las cuestiones que motivan nuestro trabajo son:

1. ¿La eficacia del ácido tranexámico sobre el sangrado es mayor en la artroplastia total de cadera o en la de rodilla? Para ello sería necesario utilizar la misma dosificación y patrón de administración y comparar la reducción en el sangrado observado.
2. ¿El nivel de fibrinólisis es igual en la cirugía de artroplastia de cadera y rodilla? Para ello hemos de definir unos parámetros analíticos que cuantifiquen este proceso y compararlos.
3. ¿El uso de ácido tranexámico es capaz de modificar el nivel de fibrinólisis durante las cirugías de artroplastia de cadera y rodilla? Si es así, ¿en qué cirugía es más intenso este efecto?
4. Al actuar sobre la fibrinólisis, ¿aumentamos el riesgo de tromboembolias venosas?

Estas son las preguntas que resumen el interés del proyecto y cuya respuesta hemos buscado como objetivos a desarrollar.

## 1.2. Artroplastia total de cadera y artroplastia total de rodilla

La osteoartritis es una forma degenerativa de artritis que se caracteriza por el desgaste del cartílago que amortigua y suaviza el movimiento de las articulaciones (comúnmente de cadera y rodillas). Causa dolor, hinchazón y rigidez, lo que ocasiona pérdida de movimiento y funcionalidad. La osteoartritis es una de las diez enfermedades más incapacitantes en países desarrollados. Globalmente, se calcula que el 10% de los

hombres y el 18% de las mujeres de más de 60 años padecen formas moderadas y severas de osteoartritis sintomática<sup>1</sup>

La cirugía de reemplazo o artroplastia de total de cadera (ATC) y artroplastia total de rodilla (ATR) son dos de las cirugías más realizadas en el mundo y su principal indicación es la osteoartritis de estas articulaciones, con el objetivo de mejorar la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Más de 2,2 millones de pacientes se someten a reemplazos de cadera o de rodilla cada año en países de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE). Las tasas de reemplazo de rodilla se han duplicado desde el año 2000 mientras que los reemplazos de cadera se han incrementado en un 30%. Los promedios de la OCDE son de 182 reemplazos de cadera por cada 100.000 habitantes y 135 reemplazos de rodilla por cada 100.000 habitantes<sup>2</sup>

Los resultados indican que ambos procedimientos mejoraron el dolor, la funcionalidad y la calidad de vida relacionada con la salud (según lo reportado por pacientes, con resultados ajustados por edad, género y puntaje preoperatorio). Los pacientes sometidos a reemplazo de cadera tuvieron mayores mejoras. En caso de ser practicado a los 65 años, en promedio, el reemplazo generaría 4,3 años de vida adicionales al restante de vida esperado, con total calidad de vida relacionada con la salud. En comparación, el reemplazo de rodilla aportaría 3,3 años<sup>2</sup>.

## 1.3. Sangrado y transfusión en la cirugía ortopédica de cadera y rodilla

La cirugía de artroplastia total de rodilla o cadera (ATRoC) se asocia con un sangrado importante y una alta demanda de transfusión de productos sanguíneos, en especial hemáties.

En pacientes programados para ATRoC, la anemia preoperatoria es muy prevalente (24±9%) y la postoperatoria todavía más (51%)<sup>3</sup>. La anemia preoperatoria es un factor de riesgo para transfusión.

La mayoría de los autores refieren sangrados estimados medios que van entre los 583 y 1500 mL<sup>4-6</sup> y entre el 11 y el 24% de las cirugías de artroplastia requieren transfusión de hemáties homóloga<sup>4,6-8</sup>. El número ponderado de unidades de sangre transfundidas es de  $2,6 \pm 0,6^3$ . En nuestra propia institución (Parc de Salut Mar), el 14,5% de los pacientes que eran sometidos a artroplastia de rodilla precisaban transfusión de sangre homóloga<sup>9</sup>.

Los factores de riesgo que contribuyen a la pérdida hemática y la transfusión incluyen el índice de masa corporal, la hemoglobina preoperatoria baja, el sexo masculino, la edad superior a 75 años, hipertensión, técnica quirúrgica y duración prolongada de cirugía<sup>6,10</sup>.

Las transfusiones sanguíneas se indican para evitar la anemia, que pone en riesgo la vida de los pacientes, pero también éstas se asocian con complicaciones.

#### 1.4. Complicaciones de la anemia

La World Health Organization define anemia a partir de un umbral de 13 gr/dL en hombres y 12 gr/dL en mujeres. La anemia da lugar a una hipoxia tisular que supone una condición peligrosa, por la que a diario muchos pacientes reciben transfusiones para evitarla.

Existen tres mecanismos fundamentales que regulan la apropiada liberación de oxígeno a los tejidos de los mamíferos: una contractilidad cardíaca eficiente, un sistema de distribución de oxígeno (sistema circulatorio) eficiente y una reserva de oxígeno igualmente eficiente. Y esta última se refiere a la hemoglobina de los eritrocitos sanguíneos.

Aunque el aporte de oxígeno no es la única función de la sangre, ésta es probablemente la más crítica de todas ellas, especialmente si hablamos de los eritrocitos.

Muchas líneas de evidencia apoyan el efecto perjudicial de la anemia (incluso cuando es leve o moderada) en varias poblaciones de pacientes que incluyen población general, ancianos, pacientes sometidos a cirugías (cardíaca, ortopédica, etc.), receptores de

trasplantes, pacientes críticos en general, con accidentes cerebrovasculares, isquemia cardíaca y pacientes con patologías crónicas como enfermedad renal, diabetes mellitus, cardiopatía y demencia<sup>11</sup>. La anemia se asocia con muchos resultados desfavorables, incluyendo mayor mortalidad a corto y largo plazo, aumento del riesgo de fracturas, enfermedad renal, fallo cardíaco, eventos cardiovasculares, reingresos, fallo del injerto, peor estado funcional y peor calidad de vida.

La hipoxia tisular es uno de los determinantes fisiopatológicos mayores de pronóstico en las cirugías. El aumento del consumo de oxígeno es una de las primeras respuestas al estrés ante la agresión quirúrgica. El fallo para compensar esta demanda incrementada y el desarrollo de déficit en el oxígeno tisular induce un aumento en las complicaciones, fallo orgánico y muerte, en función de la duración y la severidad de la hipoxia tisular<sup>12</sup>.

La anemia preoperatoria es un factor de riesgo para transfusión y efectos adversos y complicaciones en cirugía mayor<sup>13-17</sup>. La cuestión es si es la anemia preoperatoria o la transfusión intraoperatoria la responsable de los efectos adversos observados. Esta cuestión ha sido planteada en cirugía general y cardíaca, y en los análisis multivariantes el resultado es que ambos son factores de riesgo independientes para mortalidad, isquemia e infección<sup>13-17</sup>. Desafortunadamente no existen estudios observacionales grandes para demostrar esta asociación en cirugía ortopédica, pero la lógica hace pensar que el comportamiento debería ser similar.

En el caso de la ATC, algunos estudios han demostrado que la anemia postoperatoria lleva asociada un empeoramiento en la calidad de vida, evaluado por los test SF-36 y el FACT-Anemia<sup>18</sup>, y en la capacidad funcional, evaluada por el test de 6 minutos de marcha (6MWT)<sup>19</sup>, lo cual va en contra del objetivo mismo de la cirugía. Además, se ha relacionado la anemia preoperatoria con mayor incidencia de infección respiratoria y de orina postoperatoria, así como mayor estancia hospitalaria<sup>20</sup>.

Sin embargo, el límite aceptable de anemia es un tema controvertido y numerosos estudios establecen como seguros protocolos restrictivos de transfusión frente a otros más liberales, sin encontrar por ello peores pronósticos, ni tan siquiera a largo plazo<sup>21,22</sup>.

En todo caso, la anemia no ha de ser considerada como un testigo inocente, por la incidencia que tiene sobre la morbilidad, la calidad de vida y la mortalidad. Los pacientes en riesgo de presentar anemia, sobre todo aquellos que acuden al hospital para una cirugía electiva como la ATRoC, deben ser investigados sobre la anemia, preferiblemente con más de 4 semanas de antelación. Si presentan cifras de anemia, la etiología debe ser estudiada y establecido un tratamiento correcto, considerándola un motivo para posponer la cirugía.

### 1.5. Complicaciones de la transfusión sanguínea

El listado es amplio y variado: transmisión de enfermedades infecciosas, aumento de la infección postoperatoria, sensibilización inmune, lesión pulmonar aguda atribuible a la transfusión (TRALI), hemólisis intravascular, coagulopatía inducida por la transfusión, insuficiencia renal, ingreso en unidades de cuidados intensivos e incluso muerte.

Además, la transfusión supone unos costes económicos elevados y se ha de tener en cuenta que, en nuestro medio, se trata de un bien preciado derivado de las donaciones altruistas de voluntarios. La Tabla 1 reporta las tasas de los efectos adversos de la transfusión sanguínea más frecuentes en nuestro medio, recogidos en el informe de hemovigilancia del Banc de Sang i Teixits de Catalunya<sup>23</sup>.

Tabla 1: Principales efectos adversos de la transfusión en Cataluña y otros países del entorno

	Cataluña 2019	España 2018	Francia 2018	Reino Unido 2018
<b>Transfusiones erróneas</b>	1/50.000	1/39.000	1/43.500	1/10.000
<b>TRALI</b>	0	1/60.000	1/150.000	1/2.230.000
<b>Edema pulmonar cardiogénico (EPC)</b>	1/13.100	1/23.000	1/12.000	1/21.000
<b>Reacciones hemolíticas agudas (RHA)</b>	1/60.200	1/41.500	1/96.000	1/67.000
<b>Reacciones anafilácticas</b>	1/18.800	1/47.000	1/20.500	1/66.700
<b>Infección por transfusión</b>	0	1/1.863.645	1/500.360	1/780.000
<b>Muertes atribuibles a la transfusión con imputabilidad probable o segura</b>	1/150.496	1/187.000	1/1.720.000	1/300.000
<b>Número de componentes transfundidos</b>	300.992	1.863.645	3.002.160	2.334.515
<b>Tasa de notificaciones por 1000</b>	10,50‰	2,30‰	2,92‰	1,72‰
Cataluña: 2 exitus (1 RHA, 1 EPC)				
España: 10 exitus (2 RHA, 1EPC, 5 TRALI's, 1 infección bacteriana, 1 embolia pulmonar)				
Francia: 3 exitus (2 EPC, 1 TRALI)				
Reino Unido: 8 exitus (2 EPC, 2 transfusiones realizadas tarde, 2 RHA, 1 TRALI, 1 infección transmitida por transfusión (VHB))				

Sin embargo, la observación de que las transfusiones sanguíneas se asocian con peores resultados en la evolución de los pacientes (mayores tasas de morbilidad y mortalidad) es una observación frecuente en estudios que comparan cohortes de pacientes transfundidos con no transfundidos (o menos transfundidos) en diversas poblaciones. La frecuencia de resultados desfavorables asociados con la transfusión homóloga en estos estudios es mucho más alta que la esperada de las complicaciones tradicionalmente atribuidas a la transfusión, que en general es baja. De forma similar a lo visto con la anemia, los estudios han relacionado la transfusión de hematíes con toda una serie de consecuencias negativas en diferentes subpoblaciones de pacientes: empeoramiento de función renal, eventos cardíacos y neurológicos, infecciones, daño pulmonar, aumento de estancia hospitalaria, mayor riesgo de incidencia o recidiva de cáncer y muerte<sup>24</sup>.

Por otro lado, la transfusión se asocia con una serie de condiciones como mayor comorbilidad y edad que actúan como factores de confusión a la hora de evaluar estos resultados. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la transfusión surge como factor de riesgo independiente de complicaciones, tras el ajuste con el resto de los elementos de confusión.

De esta manera, se cree que la transfusión no siempre es una actuación que conlleva beneficios para el paciente, haciendo de la decisión de transfundir un proceso sometido a cuestionamiento. En un documento elaborado por un panel de expertos internacionales, se analizaban escenarios habituales de transfusión y se llegaba a conclusiones genéricas aplicables a la clínica: la transfusión sanguínea se consideró mayoritariamente apropiada (81%) cuando la Hb se situaba en 7,9 gr/dL o menos, en presencia de comorbilidad y edad superior a 65 años<sup>25</sup>. Sin embargo, en un tercio de los escenarios planteados, la transfusión se consideró indecisa, puesto que no había literatura suficiente para tomar decisiones, lo cual nos da una idea de la controversia que rodea al tema. Como consecuencia, la práctica transfusional presenta numerosas y amplias variaciones y, en ocasiones, en la decisión transfusional, las actitudes de los clínicos hacia la anemia pesarían más que la propia condición de los pacientes y la situación médica de estos. Esto se evidencia en numerosos estudios que publican, por ejemplo, una excesivamente amplia variación en la tasa de transfusiones en una misma cirugía dependiendo de las instituciones (entre el 7,8% y el 92,8% de las cirugías de by pass de arteria coronaria en EE.UU.<sup>26</sup>, entre el 16% y el 85% de las cirugías de ATC, entre el 12% y el 87% de las ATR en Austria<sup>27</sup>, o entre el 0% y el 100% de las ATC en el Reino Unido<sup>28</sup>, por ejemplo). También, en estudios que hablan directamente de transfusión inapropiada en el 23% y excesiva en el 19% de los pacientes hospitalizados en un país como Irlanda del Norte<sup>29</sup>.

### 1.6. Formación de fibrina y estructura del coágulo

De forma académica, la hemostasia se clasifica en primaria y secundaria, finalizando con la formación de la fibrina que estructura el coágulo. La hemostasia es un proceso complejo en el que hay implicados múltiples elementos celulares y humorales que actúan simultáneamente y que a continuación describiremos secuencialmente.

La hemostasia primaria es el primer estadio de la coagulación, tras la lesión vascular.

En una primera fase se produce la adhesión plaquetaria al tejido subendotelial expuesto tras la lesión del endotelio. La unión de las plaquetas a las proteínas adhesivas depende de receptores específicos en la membrana plaquetaria. El colágeno es la proteína adhesiva más importante. El colágeno se une a la plaqueta mediante la GPIb/IX y el factor de von Willebrand (FvW) plaquetarios. El FvW se une al colágeno y cambia su conformación, lo que permite que la GPIb/IX se le una, fijando la plaqueta al colágeno<sup>30</sup>.

En la segunda fase de la hemostasia primaria, las plaquetas cambian de forma y se activan, secretando las sustancias activas almacenadas en los gránulos plaquetarios (adenosina trifosfato, factor plaquetario 4, calcio, serotonina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, tromboxano A2, factor V, fibrinógeno)<sup>30</sup>.

En la tercera fase se produce la agregación plaquetaria, mediada por agonistas (adenosina trifosfato, factor plaquetario 4, calcio, serotonina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, tromboxano A2, factor V, fibrinógeno) que estimulan la unión de unas plaquetas con otras. En este punto, el coágulo es una masa de plaquetas degranuladas, empacadas estrechamente y rodeadas de muy poca fibrina. Para la agregación se requiere fibrinógeno y su receptor, la GPIIb/IIIa. La membrana de las plaquetas activadas también ofrece el ambiente ideal para acelerar la generación de fibrina, al proveer de fosfolípidos necesarios para la formación del coágulo definitivo<sup>30</sup>.

La activación de las plaquetas lleva a la exposición de fosfolípidos, que constituyen nidos para la unión de proteínas procoagulantes. Se produce entonces la activación de la cascada de la coagulación (hemostasia secundaria) en la que una serie de lisis llevadas a cabo por proteasas conducen a la activación de la trombina a partir de la protrombina. Según la teoría celular de la hemostasia secundaria se consideran tres fases que se superponen: iniciación, amplificación y propagación (figura hemostasia secundaria)<sup>31</sup>.

La fase de iniciación se localiza en las células que expresan factor tisular (FT) (fibroblastos, células de músculo liso expuestas tras la lesión de endotelio). El complejo

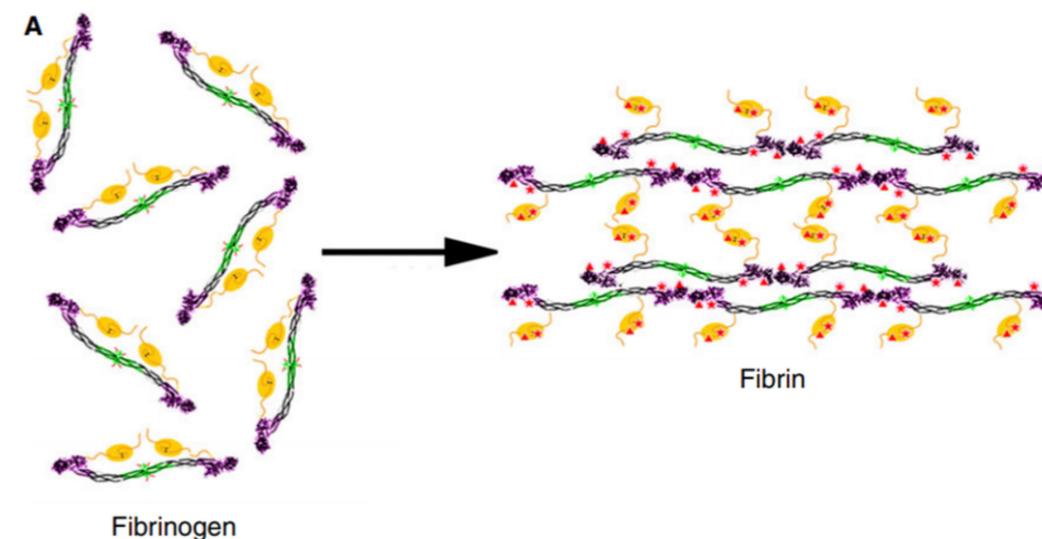
FT:FVIIa se forma en la superficie de estas células para activar el FX. Parte de este FXa permanece localizado en la superficie celular y se asocia con el FVa para formar el complejo de protrombinasa que resulta en la generación de pequeñas cantidades de trombina. La coagulación que se activa durante esta fase está limitada a la superficie de las células que exponen el FT, puesto que cualquier FXa que se disocia es rápidamente inactivado por los inhibidores plasmáticos circulantes.

En la fase de amplificación, las escasas cantidades de trombina generadas en las células que expresan FT se unen a las plaquetas para promover una mayor activación y generación de FXIa, FVIIIa y FVa que, a su vez, también se unen a la superficie plaquetaria activada. Esto lleva a la constitución del complejo tenasa (FX, FVIIIa, FIXa y calcio) que es 50 veces más eficaz en la activación de FXa que el complejo FT:FVIIa.

Se produce la fase de propagación cuando el FXa producido genera el complejo protrombinasa (FVa, FXa y calcio) que produce grandes cantidades de trombina. La explosión de trombina resultante cataliza la polimerización que transforma fibrinógeno soluble en fibrina insoluble que conlleva la hemostasia.

Durante cualquier cirugía se activa el proceso de la coagulación y la formación de fibrina como paso inicial de la respuesta fisiológica a la agresión.

El fibrinógeno es la principal diana molecular de la trombina. El fibrinógeno es una proteína soluble de 340 KDa constituida por dos grupos de tres cadenas de polipéptidos ( $A\alpha$ ,  $B\beta$  y  $\gamma$ ), que es convertido a monómeros de fibrina cuando la trombina elimina los fibropéptidos N-terminales A y B. El monómero resultante es una proteína cuyas terminaciones N- y C- convergen con los nódulos E- y D-, respectivamente. Los dominios E- interaccionan con los E- y D- de las fibras adyacentes, generando un solapamiento que desarrolla el trombo (Figura 1).



**Figura 1.** El fibrinógeno es una proteína soluble de 340 KDa que está constituida por dos grupos de tres cadenas de polipéptidos ( $A\alpha$ ,  $B\beta$  y  $\gamma$ ). En el dominio central (E-) (en verde) del fibrinógeno se encuentran los fibropéptidos A y B (en rojo), que son eliminados por la trombina cuando convierte el fibrinógeno a fibrina. En la fibrina resultante, los dominios distales (-D) (en púrpura), interactúan con los dominios E- y D- del monómero de fibrina adyacente para formar protofibrilas doblemente trenzadas. Los dominios  $\alpha$ C (en amarillo) se unen en la parte central de la molécula de fibrinógeno, inicialmente conectándose de una forma no covalente para formar una malla tridimensional. En un estadio posterior, el FXIIIa forma uniones entre cadenas  $\gamma$  y  $\alpha$  en monómeros adyacentes que estabilizan la fibrina. En la figura se muestran los sitios de unión de plasminógeno (estrellas) y tPA (triángulos)<sup>32</sup>.

En la estabilidad de la fibrina influye la concentración de calcio, el pH, el número de plaquetas, hematíes y neutrófilos, así como el diámetro de la fibra de fibrina y la geometría de la malla<sup>33</sup>. También la concentración local de trombina influye en la estructura, generando coágulos más estables.

Las fuerzas de adhesión entre plaquetas y fibrina, en combinación con la concentración de plaquetas, pone las fibras bajo la tensión que modula la estructura del coágulo.

El Factor XIIIa es una transglutaminasa originada en plasma o plaquetas, que introduce enlaces de glutamil-lisina entre los dominios C- de los monómeros de fibrina adyacentes. Estos enlaces producen una reducción de hasta el 20% del diámetro de las fibras, implicando que el FXIIIa tensa la unión de protofibrilas y disminuye el espacio entre fibras<sup>32</sup>. Es el proceso de estabilización de la malla de fibrina.

Los hematíes están involucrados en las interacciones dinámicas con fibrina a través de un receptor. La fibrina puede transmitir la fuerza contráctil de las plaquetas activadas a los hematíes, que cambian su forma de bicóncava a poliédrica. De esto resulta una compactación sin fisuras de los hematíes en las zonas entre fibras, lo que constituye una barrera contra la difusión de sustancias y una mayor resistencia. Los hematíes atrapados expresan fosfatidilserina en su superficie, que une el complejo de protrombinasa y acelera la generación de trombina<sup>32</sup>.

Los neutrófilos activados liberan ADN e histonas en las zonas de infección y de trombosis intravascular, lo cual conlleva una malla de fibrina más espesa y coágulos más robustos. Esto puede retrasar la fibrinólisis.

### 1.7. La fibrinólisis

Al mismo tiempo que los mecanismos procoagulantes se inician, también lo hacen mecanismos anticoagulantes, que sirven para limitar la extensión del coágulo. Estos últimos son el sistema fibrinolítico, las vías de la antitrombina (que implican antitrombina III por un lado y proteína C y S por el otro) y la vía del inhibidor de la vía extrínseca, que inhibe el complejo factor VIIa-tromboplastina. De estos mecanismos, la fibrinólisis es la que más contribuye a los sangrados en los pacientes quirúrgicos.

Como ocurre con la coagulación, la fibrinólisis es controlada por una serie de cofactores, inhibidores y receptores.

La plasmina es la primera fibrinolisisina y es activada desde el plasminógeno por dos serín-proteasas, el activador tisular del plasminógeno (tPA) y la uroquinasa (uPA). Mientras que el tPA es sintetizado y liberado por las células endoteliales, la uPA es producida por monocitos, macrófagos y epitelio urinario. La uPA tiene menor afinidad por el plasminógeno, no requiere de plasmina como cofactor y normalmente actúa en localizaciones extravasculares<sup>33</sup>.

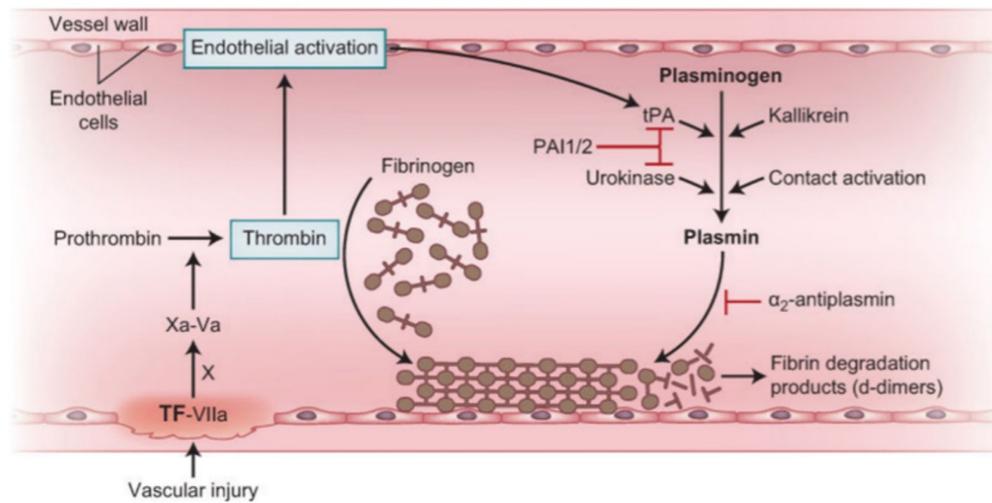
Cuando el plasminógeno es activado y la plasmina empieza a lisar la fibrina se forman los productos de degradación de la fibrina (PDF). Si esto se produce a nivel del nódulo D-, se forman los dímeros-D, que pueden ser medidos, siendo proporcionales al nivel

de trombosis y actividad de la plasmina. La cantidad de PDF tiene valor predictivo y pronóstico en estados patológicos como la coagulación intravascular diseminada, el embolismo pulmonar, la trombosis venosa profunda y la trombosis asociada al cáncer.

Los inhibidores de la fibrinólisis controlan el exceso en la síntesis de plasmina. Son inhibidores de serín-proteasas o serpinas, que forman complejos covalentes con las enzimas que inhiben. Las tres serpinas más importantes son el inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 (PAI-1), el inhibidor del activador del plasminógeno tipo-2 (PAI-2) y la  $\alpha$ 2-antiplasmina (A2AP)<sup>33</sup>.

Cada plasmina es inhibida por la unión 1:1 de A2AP, excepto cuando la plasmina ya se encuentra unida a la fibrina, momento en el que ya no puede ser inactivada. Las células endoteliales, plaquetas y otras células liberan PAI-1 que rápidamente inhibe tPA y uPA, sobre los que actúa también PAI-2.

El inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) no pertenece al grupo de las serpinas. Esta carboxipeptidasa es activada por la asociación trombomodulina - trombina. La acción del TAFI consiste en la eliminación de los residuos terminales de lisina y arginina de la fibrina, disminuyendo de esta manera los sitios de unión del plasminógeno.



**Figura 2.** Esquema de fibrinólisis. Tras el daño tisular, el factor tisular (TF) se une al FVIIa que activa el complejo Xa-Va que, a su vez, desencadena la generación de trombina. La trombina activa cataliza la polimerización que transforma fibrinógeno soluble en fibrina insoluble. La trombina también estimula la liberación endotelial de activador tisular del plasminógeno (tPA). La plasmina es liberada por la formación de un complejo plasminógeno-TPa que encaja en la fibrina, uniéndose a los sitios de lisina. Una vez producida esta unión, el TPa hace que el plasminógeno pase a su forma activa, la plasmina. La plasmina también se puede generar por otros mecanismos, incluyendo uroquinasa, activación por contacto y activación de proteasas mediadas por calicreína. La fibrinólisis es inhibida por el PAI-1 y PAI-2, A2AP y por la unión de trombina a trombosmodulina para liberar TAFI (no mostrado)<sup>34</sup>.

Como el objetivo es evitar la acumulación de trombos fuera de las zonas donde se produce la noxa, la fibrinólisis es más efectiva en la superficie de la fibrina que en cualquier otra disposición intravascular. Por ello el tPA es 500 veces más efectivo activando el plasminógeno cuando ya está unido a la fibrina que cuando actúa en fase fluida. De igual modo, también se ha explicado que la plasmina es resistente a la A2AP cuando esta ya se ha unido a la fibrina.

Las enzimas que activan la fibrinólisis (tPA, uPA y plasmina) se inactivan por inhibidores circulantes, pero son más resistentes en la superficie endotelial, porque es aquí donde son más útiles. Esto es debido a la presencia de receptores del plasminógeno, receptores de uPA (uPAR) y el complejo aneXin A2.

## 1.8. Fibrinólisis y coagulación durante la cirugía

La agresión quirúrgica induce cambios en los mediadores inflamatorios y de coagulación, y esto es sabido desde hace mucho tiempo.

Evolutivamente, la activación de la coagulación y la formación de mallas de fibrina como consecuencia de la inflamación tendrían un efecto esencial como sistema de defensa del huésped frente a agentes infecciosos o células reconocidas como extrañas. El objetivo es contener la noxa y la inflamación resultante en un área circunscrita.

Tras la lesión tisular y vascular, se desencadena una respuesta hemostática que tiene como resultado la generación de trombina, la adhesión plaquetaria y la formación de la malla de fibrina. Al mismo tiempo se inicia el proceso de la fibrinólisis, cuyo actor principal es la plasmina y que lleva a cabo la lisis de la malla de fibrina.

Este efecto beneficioso se pierde cuando la plasmina se produce en exceso, en cuyo caso puede superar la especificidad del sustrato (en este caso la fibrina) y de los reguladores locales (alfa-2-antiplasmina, que actúa como inhibidor) y pasar a actuar sobre otros componentes hemostáticos e inflamatorios, activándolos o inactivándolos.

Por ello, cuando se regula correctamente, la fibrinólisis se considera una respuesta fisiológica protectora que limita adecuadamente el tamaño del coágulo.

Sin embargo, algunas situaciones pueden conducir a excesiva fibrinólisis que contribuye a situaciones de coagulopatía, sangrado y respuesta inflamatoria excesiva<sup>34</sup>. Estas situaciones serían la lesión tisular asociada a trauma o cirugía, la isquemia-reperfusión, el contacto de la sangre con grandes superficies no endoteliales, como por ejemplo los dispositivos de circulación extracorpórea, u otras alteraciones de la hemostasia.

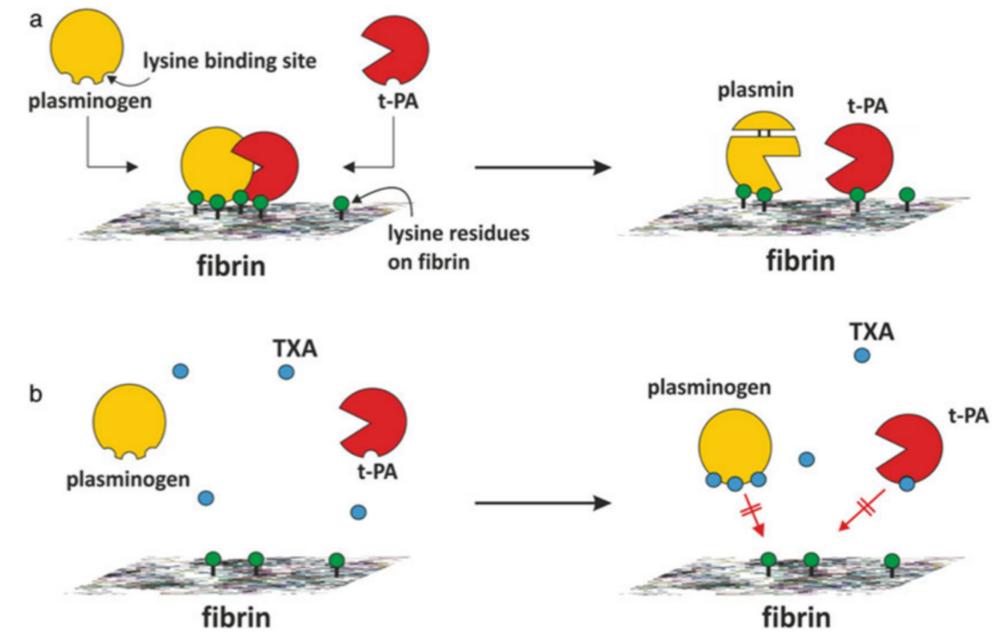
Existe una relación muy directa entre inflamación y coagulación, con un sistema de modulación muy interrelacionado. Sin embargo, todavía quedan por aclarar aspectos referentes a estos procesos.

## 1.9. Farmacología de los agentes antifibrinolíticos

Existen dos tipos de agentes antifibrinolíticos: los inhibidores de la proteasa y los análogos de la lisina.

El inhibidor de la proteasa es la aprotinina, descrita hace 80 años y que inhibe de forma reversible tripsina, calicreína, plasmina y elastasa, constituyendo el antifibrinolítico más potente que se conoce.

Los análogos sintéticos de la lisina tienen actividad antifibrinolítica resultante de la unión reversible al plasminógeno, evitando su interacción con la fibrina y, por tanto, inhibiendo la disolución de los coágulos de fibrina. Los residuos de lisina en la fibrina median la unión de fibrina a los sitios de unión de la lisina que se encuentran en la molécula de plasminógeno. Los análogos sintéticos de la lisina bloquean la unión del plasminógeno o de la plasmina a la fibrina, principalmente a través de la unión a los sitios de alta afinidad por la lisina en el plasminógeno. Aun así, el plasminógeno todavía se puede convertir a plasmina en presencia de activador tisular del plasminógeno, pero está incapacitada para unirse con la fibrina y lisarla (Fig 3). La unión del ácido tranexámico a los residuos de lisina es 6-10 veces más potente que la del otro análogo sintético, el ácido épsilon-aminocaproico.



**Figura 3.** a. Plasminógeno y TPa contienen sitios de unión de lisina, que se unen a los residuos de lisina en la fibrina, estableciendo la activación de plasminógeno a plasmina e iniciando así la fibrinólisis.

b. Los análogos sintéticos de la lisina (TXA: ácido tranexámico), bloquean este sitio de unión de la lisina en plasminógeno y posiblemente también TPa, inhibiendo la formación de plasmina y lisis de fibrina<sup>36</sup>.

### 1.9.1. Aprotinina

Es un inhibidor de la proteasa aislado del pulmón de bovinos y compuesto por 58 aminoácidos, con un peso molecular de 6512 Daltons. Tiene una estructura molecular formada por tres unidades y similar al inhibidor de la vía del factor tisular, que es un péptido endógeno que puede inhibir de forma reversible el factor Xa. Se elimina por proteólisis y una pequeña parte a través del riñón. Su vida media plasmática inicial es de 150 minutos y la vida final de aproximadamente 10 horas<sup>34</sup>.

A pesar de su eficacia, se cuestionó su seguridad tras el estudio BART, publicado en 2008, en el cual se revelaba una asociación entre aprotinina y mortalidad por causas cardíacas<sup>37</sup>. Habiendo sido retirado de la Unión Europea temporalmente y reintroducido en 2012, su indicación es muy limitada según la Agencia Europea de Medicamentos ("La aprotinina solo debe usarse después de una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos, y la consideración de que existen tratamientos alternativos")<sup>38</sup>,

considerando que no debe ser usado en cirugía cardíaca de alto riesgo. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad, por lo que no debe administrarse si ha habido una exposición en los 12 meses previos.

### 1.9.2. Ácido épsilon-aminocaproico

Se trata de un análogo sintético de la lisina, con un peso molecular de 131 Daltons. Tiene un volumen de distribución de  $30 \pm 8,2$  L y una rápida excreción urinaria, siendo filtrado en un 65% sin metabolizar y en un 11% tras metabolizarse a ácido adípico. El aclaramiento es 169 mL/min con una vida media de eliminación terminal de 2 horas. Por todo ello, se recomienda su uso en infusión para el mantenimiento de niveles terapéuticos.

La concentración de inhibición de la fibrinólisis es 0,13 mg/mL, que se alcanza con dosis de carga de 5 g, seguidos de infusión de 1-1,25 g/h<sup>34</sup>.

Es un fármaco bien tolerado, aunque entre sus efectos adversos se ha descrito necrosis muscular tras uso prolongado, con consecuencias que van desde mialgias a rabdomiólisis y fracaso renal<sup>36</sup>. Otros efectos adversos son bradicardia e hipotensión, problemas gastrointestinales, convulsiones, delirio y síncope. Además, se ha reportado prurito y erupción cutánea, cefalea, edema y malestar<sup>36</sup>.

### 1.9.3. Ácido tranexámico

En 1953, investigaciones llevadas a cabo por un grupo japonés, liderado por Shosuke Okamoto, reveló que algunos ácidos mercapto y aminocarbónicos tenían un efecto antiplasminico. El objetivo de sus investigaciones era la reducción de las miles de muertes perinatales por sangrado. Este grupo descubrió el ácido épsilon-aminocaproico. En 1962 se aísla una sustancia: el ácido 4-amino-metil-ciclohexano-carbónico (AMCHA). Este compuesto contiene dos estereoisómeros e, independientemente uno del otro, Okamoto et al. y Melander et al. (en el área de investigación de la farmacéutica Kabi, en Estocolmo), descubrieron que tan solo la forma trans del isómero (trans-AMCHA o ácido tranexámico) tenía efecto antifibrinolítico. Había nacido el ácido tranexámico<sup>39</sup>.

Es el fármaco antifibrinolítico más ampliamente usado. Se une al plasminógeno con una eficacia entre 10 y 16 veces mayor que el ácido épsilon-aminocaproico.

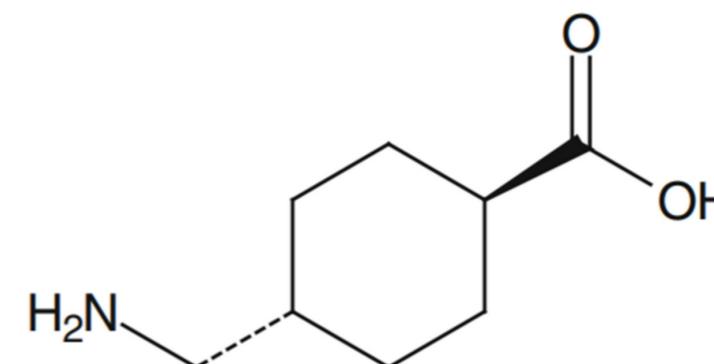


Figura 4. Estructura química del ácido tranexámico.

#### 1.9.3.1. Farmacodinamia

El fibrinógeno actúa impidiendo la formación de plasmina y la lisis de la fibrina, como se ha explicado previamente al hablar, de forma genérica, de los análogos de la lisina.

Además de haber demostrado una reducción del sangrado en numerosos ensayos clínicos en diversas situaciones relacionadas con la hemorragia (cirugía cardíaca, hepático-pancreática, ortopédica, espinal y craneal, entre otras), se ha propuesto un efecto inhibitor sobre la reacción inflamatoria y vasoplejía en cirugía cardíaca<sup>40</sup>.

La aplicación tópica en el sistema nervioso central causa convulsiones en animales de experimentación y se ha sugerido que el ATx se puede unir a los receptores GABA<sub>A</sub> e inducir hiperexcitabilidad. También se ha descrito el mismo efecto proconvulsivante en humanos tras la inyección intratecal accidental<sup>41</sup>.

A concentraciones sanguíneas < 10 mg/mL no tiene efecto sobre los parámetros de la coagulación (recuento plaquetario, TTPA, TP o niveles de factores de coagulación) en voluntarios sanos, pero puede aumentar el tiempo de trombina.

### 1.9.3.2. Farmacocinética

El ácido tranexámico ha sido utilizado en los estudios clínicos en una amplia variación de presentaciones (oral, tópico e intravenoso) y regímenes de dosificación, sin que haya quedado bien definido un patrón adecuado para cada situación.

Basado en estudios in vivo e in vitro, la concentración efectiva en plasma necesaria para inhibir la fibrinólisis sería 5-10 o 10-15 mg/L<sup>42,43</sup>.

**Tabla 2.** Farmacocinética del ATx. Parámetros farmacocinéticos medios después de una inyección única (5% o 10%) o comprimidos (500 mg), o administración múltiple de comprimidos (650 mg) tres veces al día por 5 días en adultos sanos voluntarios (Modificado de McCormack P, et al.)<sup>44</sup>

Parámetro	Dosis única				Dosis múltiple
	IV 1g (n=2)	IM 0,5g (n=3)	ORAL 0,5g (n=5)	ORAL 2g (n=3)	ORAL 1,3g tvd x 3d (n=19)
C <sub>max</sub> (mg/L)	60,0	21,2	6,0	14,4	16,4
T <sub>max</sub> (h)	0,25	0,5	2-3	2,8	2,5 <sup>a</sup>
AUC (mgxh/L) <sup>b</sup>				59,5	77,7
F (%)				33,4	
Vd	42,4 L				0,39 L/kg
CL <sub>R</sub> (L/h)				8,2	
T <sub>1/2</sub> (h)	1,9	2,0	3,3	2	

<sup>a</sup> Valor medio.

<sup>b</sup> Valor desde tiempo 0 a 6h o de 0 a 8h.

**AUC:** área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática; **CL<sub>R</sub>:** aclaramiento renal; **C<sub>max</sub>:** concentración pico en plasma; **F:** disponibilidad sistémica; **IM:** intramuscular; **IV:** intravenosos; **T<sub>1/2</sub>:** vida media de eliminación terminal; **tvd:** tres veces al día; **T<sub>max</sub>:** tiempo hasta C<sub>max</sub>; **Vd:** volumen de distribución aparente.

La concentración máxima en plasma se alcanza a los 30 minutos de una inyección intravenosa y 2-3 horas después de una toma oral. La administración única de una dosis de 1 g intravenoso alcanza concentraciones plasmáticas superiores a 10 mg/L por 5-6 horas<sup>44</sup>.

Tras la inyección de un bolo de 30 mg/kg produce una máxima inhibición de la plasmina que se ejerce desde los 30 minutos en plasma a las 2 horas en músculo y corazón, pasando por los 90 minutos del hígado<sup>44</sup>.

La biodisponibilidad es del 33% tras la administración oral. La absorción no está marcadamente afectada por el estómago lleno, por lo que puede ser administrado sin tener en cuenta las ingestas. El volumen de distribución del ATx oral es 0,39 L/kg y el aclaramiento renal es 8,2 L/h.

Solo el 3% se une a las proteínas plasmáticas (y esto prácticamente representa la unión con plasminógeno). La distribución es mayor en hígado, riñones y pulmón.

La eliminación de una dosis intravenosa de ATx es seguida de tres fases exponenciales, con una vida media de eliminación terminal de 2-3 h<sup>45</sup>. Es metabolizado en muy pequeña proporción, de manera que, tras la administración de una dosis intravenosa de 1 g, el 95% se recupera en orina en 72 h<sup>44</sup>.

Atraviesa la membrana placentaria, produciendo concentraciones de cordón similares a las plasmáticas maternas. Atraviesa la membrana hematoencefálica y penetra en el ojo: la concentración en líquido cefalorraquídeo y humor vítreo es alrededor del 10% de la plasmática. También difunde bien en articulaciones y líquido sinovial. Sin embargo, la excreción en leche materna no alcanza el 1% de la plasmática<sup>44</sup>.

Aunque los efectos de la insuficiencia renal no han sido suficientemente estudiados, la excreción urinaria disminuye a medida que aumenta la creatinina plasmática, indicando la necesidad de ajuste en la dosificación en caso de insuficiencia renal y de acuerdo con el filtrado glomerular: si el filtrado glomerular es inferior a 50 mL/min, se recomienda administrar 50% de dosis, entre 10-50 mL/min, 25% de dosis y por debajo de 10 mL/min, 10% de dosis<sup>46</sup>. Por el contrario, en pacientes con enfermedad

hepática, no es necesaria corrección en la dosificación, dado que la metabolización por parte del hígado es despreciable.

### 1.9.3.3. Interacciones potenciales

A causa del escaso metabolismo hepático, las interacciones farmacocinéticas son poco importantes.

Sin embargo, existen potenciales interacciones farmacodinámicas. El supuesto riesgo trombótico del ATx podría estar aumentado al ser usado concomitantemente con contraceptivos hormonales, concentrados de factor IX, complejo coagulante anti-inhibidor de trombina, reptilasa o hemocoagulasa. La administración concomitante con activadores tisulares del plasminógeno puede reducir la eficacia de ambos<sup>44</sup>.

### 1.9.3.4. Indicaciones

Las indicaciones del ATx aceptadas dependen de las agencias reguladoras de los diferentes países.

En España está aceptado para la prevención y tratamiento de las hemorragias debidas a fibrinólisis general o local, en adultos y en niños mayores de 1 año. Específicamente se habla de hemorragias en relación con menorragia y metrorragia, hemorragia gastrointestinal, trastornos hemorrágicos urinarios, después de cirugías de próstata o vías urinarias. La ficha técnica también contempla la indicación en cirugías de oídos, nariz y garganta, ginecológica y obstétrica, torácica, abdominal y cardíaca. Además, en el manejo de las hemorragias asociadas a la administración de un fármaco fibrinolítico<sup>47</sup>.

Sin embargo, los usos en que el ATx ha demostrado su eficacia a través de grandes estudios controlados y aleatorizados son muchos y variados.

### 1.9.3.4.1. Procedimientos quirúrgicos

La dosificación y los esquemas de administración varían entre estudios de forma muy significativa, lo cual, en muchas ocasiones, dificulta la comparación en los resultados de los diferentes estudios y concluir aspectos prácticos.

- Cirugía cardíaca. Los procedimientos como el bypass de arterias coronarias con injerto o el recambio valvular suelen realizarse con circulación extracorpórea, lo cual, con frecuencia, se asocia a un excesivo sangrado perioperatorio. La eficacia profiláctica del ATx se ha demostrado en varios estudios con más de 50 pacientes por brazo de tratamiento. En la mayoría se opta por una dosis inicial de carga (1-2 g o 10-30 mg/kg) antes de la esternotomía, seguida de una infusión (0,4-1 g/h o 1-16 mg/kg) durante la cirugía, además de una dosis de cebado del circuito de circulación extracorpórea (0,5-2 g o 2 mg/kg). Con ello se obtiene una reducción del sangrado postoperatorio y de los requerimientos transfusionales, según los metaanálisis realizados<sup>48,49,4850</sup>.

En cirugía cardíaca pediátrica (50 mg/kg seguido de dosis de mantenimiento de 15 mg/kg/h más cebado del circuito de 50 mg/kg) reducen el sangrado postoperatorio, sin encontrar reducción en la tasa transfusional respecto al placebo<sup>51</sup>.

Comparado con otros fármacos indicados para reducir sangrado en cirugía cardíaca, el ATx es significativamente más efectivo que la desmopresina ( $p < 0.0001$ )<sup>52</sup> y el ácido épsilon-aminocaproico ( $p < 0.05$ )<sup>37</sup>. Sin embargo, respecto a aprotinina, tres grandes estudios demuestran inferioridad del ATx<sup>53-55</sup>, en lo que al sangrado se refiere. Por otro lado, como se comentó anteriormente, cuando la aprotinina se compara directamente con los análogos de la lisina, resulta en un aumento en el riesgo de muerte (RR 1,39, 95% CI 1,02, 1,89) y un aumento del riesgo de infarto de miocardio no significativo (RR 1,11 95% CI 0,82, 1,50)<sup>48</sup>.

En pacientes que se encuentran en tratamiento con aspirina hasta el día de la cirugía, el ATx reduce el sangrado, las transfusiones y el riesgo de reintervención por sangrado respecto al placebo<sup>56</sup>.

La cirugía cardíaca con circulación extracorpórea tiene un mayor riesgo de sangrado y transfusión y, de nuevo, el ATx reduce el sangrado precoz y tardío. Esta reducción es más intensa en el caso de cirugía sin circulación extracorpórea y, además, permite disminuir la transfusión de hematíes en ambos casos (aunque no de plasma y plaquetas)<sup>57</sup>.

La administración tópica de ATx en esta cirugía está descrita como bolos de 1, 2 o 2,5 gr, o 1 mg/kg en 100-250 mL de suero salino en la cavidad pericárdica justo antes del cierre esternal. Según las revisiones, de nuevo el ATx es capaz de reducir sangrado y transfusiones frente al uso de placebo<sup>58</sup>.

- Cirugía espinal y craneal. La cirugía compleja espinal (que incluye fijación espinal, discectomía, laminectomía, descompresión intersegmental y excisión tumoral) se asocia con unas pérdidas sanguíneas perioperatorias significativas y el ATx ha sido utilizado con el objetivo de reducir la necesidad de transfusiones en este tipo de cirugías. De nuevo, la dosificación óptima no está clara, pero en este tipo de cirugía típicamente se administra un bolo inicial entre 10 y 20 mg/kg preoperatorio, con una infusión de mantenimiento de 1-10 mg/kg por hora de duración de la cirugía o incluso hasta 5 horas después de finalizada<sup>44</sup>. Recientemente, cuatro metaanálisis confirman la eficacia del ATx como método para reducir las pérdidas sanguíneas y la necesidad de transfusión en cirugía espinal<sup>59-62,63-65</sup>.

Sin embargo, los metaanálisis mencionados incluyen estudios con múltiples procedimientos quirúrgicos, diferentes abordajes quirúrgicos y áreas. Un metaanálisis actual se centra en la cirugía de fusión posterior en casos de hernias, estenosis o inestabilidad, encontrando reducción significativa en el sangrado, pero no en la necesidad de transfusiones<sup>66</sup>.

También ha sido utilizado con éxito en procedimientos espinales en población pediátrica y adolescente. En este caso, un metaanálisis establece que el ATx es tan eficaz como la aprotinina para la reducción del sangrado<sup>67</sup>. Diversos estudios aleatorizados en cirugía de escoliosis idiopática han demostrado la reducción en el sangrado<sup>68,69</sup> y en el volumen de transfusiones<sup>70</sup>, sin diferencias significativas en las complicaciones intra y postoperatorias.

En craneosinostosis pediátricas, rinoplastias y cirugías ortognáticas de adultos, una revisión reciente evidencia que el uso de ATx reduce el sangrado y la necesidad de transfusiones<sup>71</sup>.

- Procedimientos ginecológicos. El ATx puede ser considerado en una amplia variedad de cirugías ginecológicas como agente profiláctico del sangrado y la transfusión. En este caso no es infrecuente que las pacientes acudan a quirófano con anemias secundarias al trastorno ginecológico subyacente, de manera que la transfusión ocurre con sangrados menores. En esta situación, el régimen de dosificación más repetido es la dosis única preoperatoria de 1000 mg o basada en el peso, 10-15 mg/kg<sup>72</sup>.

En histerectomías, principalmente indicadas por fibromas uterinos asociados con sangrado menstrual excesivo, dos estudios aleatorizados demuestran que el ATx reduce el sangrado, la necesidad de reintervención por hemorragia, pero no la necesidad de transfusión<sup>73,74</sup>.

En miomectomías abdominales, un metaanálisis con tres estudios aleatorizados evalúa la utilidad del ATx, concluyendo que es efectivo en la reducción del sangrado, sin diferencias en las transfusiones<sup>75</sup>.

En la cirugía de conización cervical, la administración de ATx intravenoso preoperatoriamente, combinado con una pauta postoperatoria oral durante 12-14 días, reduce la incidencia de hemorragia secundaria (dentro de las dos semanas postoperatorias) y las pérdidas sanguíneas postoperatorias<sup>76</sup>.

En cirugía cito reductora de cáncer de ovario, el uso de ATx disminuye de forma relevante el sangrado, transfusión o necesidad de reintervención<sup>77</sup>.

- Procedimientos urológicos. Existe una escasa presencia de estudios, de limitada calidad y heterogeneidad entre los resultados, en cuanto a la eficacia del ATx en la cirugía de próstata, tanto abierta como endoscópica. El más reciente metaanálisis recoge un efecto de reducción de sangrado y de proporción de pacientes que precisan transfusión<sup>78</sup>. Parte de las limitaciones del metaanálisis es la variedad en los regímenes de dosificación: en ocasiones, administración previa a cirugía de bolo de

0,5-1 gr, seguida de repetición de bolo después de la cirugía, o bien infusiones de 1 mg/kg/h entre 5 y 24 h; en otras ocasiones regímenes de ATx oral 3 gr entre 5 días y 3 semanas postoperatorio, y hasta administración tópica intraoperatoria.

La nefrolitotomía percutánea es otra posible indicación estudiada para el ATx en cirugía urológica. Un metaanálisis encuentra evidencia suficiente para recomendar su uso para reducir sangrado y transfusiones en este procedimiento<sup>79</sup>. En este caso, la dosificación preferida es 1 gr previo al procedimiento y, en ocasiones, seguida de repetición postoperatoria que, en algún caso, puede prolongarse hasta 2 días.

- Cirugía nasal. Rinoplastia, septoplastia y endoscopia funcional sinusal son procedimientos que tienen lugar en el área maxilofacial, muy irrigada, donde el sangrado tiene un impacto negativo cualitativo en el resultado final. En este caso, no se trata de valorar volumen de sangrado o necesidad de transfusiones, sino si el campo quirúrgico es suficientemente exangüe como para permitir una progresión satisfactoria de la cirugía, o si la retirada del taponamiento tras la cirugía se puede realizar precozmente, sin edema o equimosis que retrase la cicatrización. El último metaanálisis, que valora 11 estudios controlados y aleatorizados, con 568 pacientes implicados, concluye que el ATx permite disminuir el sangrado, aumentando la calidad del campo quirúrgico y disminuye el edema y la equimosis palpebral. Sin embargo, no encuentra diferencias significativas en el tiempo quirúrgico<sup>80</sup>.
- En el trasplante hepático ya no se recomienda el uso empírico profiláctico de ácido tranexámico, que durante un tiempo estuvo indicado, debido a la disminución de la hemorragia masiva observada en los últimos años<sup>81</sup>. Su uso queda limitado a las situaciones en que se evidencia fibrinólisis, sobre todo en los estadios iniciales después de la reperusión. En caso de sangrado difuso con test viscoelásticos positivos para fibrinólisis, la dosis recomendada por la European Society of Anaesthesia es de 25 mg/kg (grado 1C de evidencia)<sup>81</sup>.
- La cirugía oral menor o la extracción dentaria pueden ser complicadas con sangrado especialmente intenso en pacientes con trastornos de coagulación como hemofilia A y B. El uso de ácido tranexámico oral o en enjuagues es una medida barata, segura

y potencialmente efectiva para prevenir estos sangrados, aunque la evidencia de que se dispone se basa en estudios antiguos y pequeños<sup>82</sup>.

- A parte de las cirugías revisadas anteriormente, sobre las que hay un cierto consenso en la utilidad del ATx, se han hecho revisiones sobre la eficacia durante cirugías de alto riesgo de sangrado. En una reciente revisión y metaanálisis<sup>83</sup> se evalúan la eficacia y la seguridad en cirugías en las que el ATx no se considera un estándar (excluye cirugías con índices de utilización por encima del 50%, básicamente cirugía cardíaca y cirugía ortopédica de cadera y rodilla) y que presentan un riesgo de transfusión alto (>5%). Se evalúan 69 ensayos que implican 6157 pacientes en los que se empleó ATx profiláctico intravenoso preoperatorio y se comparó con placebo. Se incluyeron estudios en ámbitos de neurocirugía, otorrinolaringología, cirugía general, hepatobiliar, urología, ginecología, obstetricia, cirugía ortopédica, cirugía plástica y espinal. En cuanto a la posología, la administración en bolo exclusivamente y en bolo + infusión implicó prácticamente el mismo número de estudios. El ATx redujo la proporción de pacientes transfundidos (RR 0,59; IC 0,48-0,72), lo cual representa una reducción del riesgo absoluto de transfusión del 12% (95% IC, de 9 a 16) y un NNT de 8 pacientes para prevenir al menos una UCH. También reduce el número de UCH transfundidos, con una diferencia media de 0,51 UCH en favor del uso de ATx. En cuanto a los efectos secundarios, el uso de ATx no se relacionó con mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), mortalidad de cualquier causa, estancia hospitalaria más prolongada, reintervención por sangrado, infarto de miocardio, ictus o convulsiones.

#### 1.9.3.4.2. Sangrados no quirúrgicos

- Ginecología. El sangrado menstrual excesivo es una condición que motiva gran número de consultas en el ámbito de la ginecología y que incide negativamente en la calidad de vida de las mujeres. La evidencia de una actividad fibrinolítica excesiva ha promovido el uso de antifibrinolíticos como alternativa a las medicaciones hormonales (contraceptivos orales, progestágenos), antiinflamatorios no esteroideos (inhibidores de la prostaglandina sintetasa) o cirugía (resección endometrial o histerectomía). Datos limitados sugieren que el ATx puede ser tan efectivo como los contraceptivos orales en la prevención del sangrado menstrual excesivo en

adolescentes<sup>84</sup>. Una dosis de 1300 mg orales durante los 5 primeros días del ciclo menstrual ha sido aprobada en EE. UU. para este uso.

La hemorragia postparto es una emergencia obstétrica y una de las cinco causas de muerte materna más importantes. Esta entidad se produce en el 6% de los embarazos. El estudio WOMAN distribuyó aleatoriamente a 20000 mujeres con hemorragia postparto para recibir ATx (1 gr intravenoso en el momento del diagnóstico que se podía repetir durante 24 horas si persistía el sangrado) o placebo. El resultado fue una reducción significativa de la mortalidad por hemorragia, más evidente si el tratamiento era administrado en las primeras 3 horas tras el parto, sin mayor incidencia de trombosis<sup>85</sup>.

El estudio TRAAP evaluaba el uso profiláctico de ATx en partos vaginales como método de prevenir la hemorragia postparto. La administración de 1 gr de ATx, que se administraba inmediatamente después del parto y la oxitocina, no disminuía los episodios de hemorragia (definida como más de 500 mL de sangrado), respecto al placebo<sup>86</sup>.

- Trauma agudo. El estudio CRASH-2 ha sido un punto de inflexión en el uso de ATx en la atención médica del paciente traumático<sup>87</sup>. En él se distribuyeron aleatoriamente a más de 20000 pacientes con trauma agudo y alto riesgo de sangrado para recibir ATx o placebo. El resultado fue una reducción significativa del riesgo de muerte por cualquier causa del 1,5% y específicamente por sangrado del 0,8% (4,9% vs 5,7%,  $P=0.0077$ ;  $NNT= 119$ ). A partir de aquí, la dosis estándar profiláctica en trauma agudo se ha establecido en 1 gr en bolo intravenoso seguido de otro gramo en perfusión durante 8 h. También se establecía en este estudio que, si la administración no se inicia dentro de las tres primeras horas del trauma, no había mejoría en la mortalidad. Grandes estudios aleatorizados han replicado en cierta manera los resultados favorables y confirmado la seguridad en trauma agudo en otros ámbitos y circunstancias<sup>88-91</sup>, siendo más efectivo en los pacientes con shock (injury severity score >15 y déficit de bases  $\geq 6$  mEq/L), cuando se aplica precozmente (en la primera hora) y en aquellos pacientes que requieren transfusión masiva (>10 UCH). En el paciente traumático hay algunas dudas acerca del riesgo de TVP y en un análisis de

estudios observacionales se encuentra un aumento no significativo del riesgo (RR 1,61; 95% IC, 0,86-3,01)<sup>92</sup>.

- Trauma craneal. El sangrado intracerebral es frecuente tras el trauma cerebral y puede causar herniación cerebral y muerte. El ATx reduce significativamente el riesgo de muerte en pacientes que han sufrido un trauma cerebral. Esta es la conclusión del CRASH-3, un ensayo en el que 12737 pacientes presentaban trauma cerebral<sup>93</sup>. Pacientes con Glasgow Coma Score inferior a 12, sangrado en la tomografía computerizada (TC) cerebral y sin sangrado extracraneal mayor fueron distribuidos aleatoriamente para recibir ATx o placebo. Los pacientes que lo recibieron en las 3 primeras horas y que tenían un daño cerebral leve o moderado presentaron menor mortalidad (RR 0,78 [95% IC 0,64-0,95]).
- Hemorragia subaracnoidea. Una de las complicaciones más frecuentes y una de las mayores causas de secuelas neurológicas y muerte es el sangrado recurrente del aneurisma, que sucede entre el 4-12% de los pacientes que llegan al hospital dentro de las primeras 24 h. Un único metaanálisis que evalúa la utilidad de los antifibrinolíticos en esta patología recoge 10 estudios, de los cuales 9 empleaban ATx. Los antifibrinolíticos reducen la tasa de resangrado en aproximadamente un 35%, pero no hay evidencia de beneficio en la mortalidad y en las secuelas neurológicas<sup>94</sup>.
- Sangrado gastrointestinal. El sangrado gastrointestinal puede ser una emergencia vital que reporta una mortalidad del 2-10%. Un metaanálisis recoge 13 estudios aleatorizados (n=2247 pacientes) que estudian la eficacia del ATx en este contexto<sup>95</sup>. La conclusión es que la administración de ATx tiene un efecto positivo sobre la mortalidad (RR = 0,60; 95% CI, 0,45-0,80) y el sangrado continuo, además de disminuir la necesidad de intervenciones endoscópicas urgentes para el control. La eficacia en caso de sangrados digestivos bajos es dudosa. De nuevo hay una gran heterogeneidad en cuanto al régimen y dosis de ATx administrado.
- Hemoptisis. Es una complicación frecuente en enfermedades pulmonares que incluyen tumores, fibrosis quística y bronquiectasias. Un reciente metaanálisis con un escaso poder estadístico por un tamaño bajo de la muestra (n=183 pacientes),

recoge cuatro estudios con aleatorización y control con placebo<sup>96</sup>. El ATx reduce el volumen de sangrado, el riesgo de intervenciones y la estancia hospitalaria.

- Epistaxis. El ATx respecto al placebo redujo el riesgo de volver a sangrar en un 20% (riesgo relativo (RR) 0,71, intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,56-0,90) en un metaanálisis con evidencia de calidad moderada<sup>97</sup>. Se encontró evidencia de calidad moderada de que el ácido tranexámico tópico es, probablemente, mejor que otros agentes tópicos para detener la hemorragia en los primeros 10 minutos.
- Angioedema hereditario. Es una condición hereditaria que se presenta con edema de piel y mucosas de vías respiratorias y tracto gastrointestinal altos y puede conllevar compromiso de la vía aérea. El ATx se ha propuesto como un método de reducción de la frecuencia y severidad de los episodios. Basado en reportes de casos, la dosificación óptima sugerida es 1000-1500 mg vía oral, 2-3 veces al día<sup>98</sup>.

#### 1.9.3.4.3. Uso en cirugía ortopédica

Nos centraremos en este tipo de cirugía que es el motivo de interés de nuestro trabajo.

Múltiples estudios han reportado la eficacia del ATx para reducir el sangrado y las transfusiones en la cirugía de artroplastia total rodilla o de cadera (ATRoC). Esto hizo que, en 2019, un documento recogiera la evidencia para su empleo en las guías clínicas respaldadas por cinco sociedades científicas americanas (American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society)<sup>99</sup>.

En este documento se hace una fuerte recomendación del uso de ATx para las cirugías ortopédicas de ATRoC en cualquiera de sus formulaciones (intravenosa, intraarticular y oral) ya que, en todas ellas, demuestra su superioridad frente a placebo, sin que se pueda recomendar una por encima de la otra. El ATx reduce el número de transfusiones en 0,78 UCH por paciente y el volumen de sangrado total, intraoperatorio y postoperatorio en 408, 125 y 214 mL, respectivamente<sup>100</sup>. Diversas revisiones concluyen, de forma contradictoria, que la eficacia es mayor en la ATR frente a la ATC<sup>101</sup> o a la inversa<sup>102</sup>.

Basándose en estas guías clínicas, los expertos no piensan que la eficacia sea mayor con dosis más altas o repetidas en el tiempo, sin poder recomendar una dosificación o patrón de dosificación<sup>99</sup>. Típicamente se utiliza una dosis de carga de 10-20 mg/kg, seguida de una infusión o bolo posterior. Cuando se utiliza torniquete, habitualmente el primer bolo se administra previa a la liberación de la isquemia, mientras que cuando no se utiliza, el primer bolo se da previo a la incisión quirúrgica<sup>103</sup>.

Además, el ATx podría tener otros efectos beneficiosos más allá del sangrado. Podría reducir el edema y el hematoma articular, aunque no se han encontrado diferencias en las escalas de recuperación funcional<sup>103</sup>. La estancia hospitalaria puede acortarse hasta dos días, debido a la reducción en el sangrado, menor requerimiento transfusional y más rápida recuperación<sup>104</sup>. En términos económicos se ha cuantificado el efecto sobre el gasto en banco de sangre, laboratorio, quirófano, sala de hospitalización y costes totales hospitalarios, obteniéndose una reducción por cada paciente de 135\$, 222\$, 457\$ y 870\$, respectivamente<sup>104</sup>.

Aunque se reconoce que no hay evidencia de mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos en pacientes sin historia previa, en el caso de pacientes que ya han sufrido eventos de este tipo, infarto de miocardio, ictus o son portadores de stent vascular se hace una recomendación moderada para el uso de ATx<sup>99</sup>.

Analicemos los procedimientos quirúrgicos que nos interesan concretamente: la ATR y la ATC.

- La ATR es un procedimiento con un riesgo de sangrado y transfusión alto. Históricamente, un tercio de los pacientes sometidos a ella recibían entre una y tres UCH<sup>105</sup>. Numerosos metaanálisis reconocen la eficacia del ATx para reducir el sangrado y la necesidad de transfusión en esta cirugía<sup>48,105-112</sup>. Mayoritariamente, los estudios están hechos con administración intravenosa o intraarticular, sin claros beneficios de una sobre la otra<sup>112,113</sup>.

En cuanto al modo de administración, el 63% de los estudios en que se utiliza la vía intravenosa realizan una dosificación estandarizada y no en función del peso del paciente, el 62% utilizan dosis única, el 24% repiten dosis y tan sólo el 14% usan tres o más bolos. En el caso de la administración intraarticular, masivamente se hace dosis estandarizada, sin tener en cuenta el peso del paciente (96%) y en dosis única (82%)<sup>112</sup>.

Teniendo en cuenta todas sus presentaciones, en la ATR el ATx permite ahorrar entre 225 y 331 mL de sangrado con respecto al placebo<sup>105</sup>.

En el caso de ATx intravenoso, el ahorro de sangrado promedio se establece entre 432 y 591 mL, con una reducción en la proporción de pacientes que necesitan transfusión entre 4 y 10 veces y también una reducción en el número de transfusiones promedio entre 0,87 y 1,72 UCH por paciente<sup>48,106,109-111</sup>. En nuestra institución, el uso de ATx en la artroplastia simple de rodilla representó, en promedio, el ahorro de 443 mL de sangrado (25% del sangrado total) y la reducción de 6 veces del riesgo de transfusión (de 12,2% al 2%)<sup>9</sup>.

La dosificación es muy variable, siendo lo más frecuente 10-20 mg/kg previo a la deflación del torniquete, seguido de 10-15 mg/kg cada 3-8 h por 24 h, o una vez al día por tres días<sup>109</sup>.

La eficacia del ATx podría estar relacionada con la dosificación mayor de 2 gramos<sup>114</sup> o 4 gramos<sup>113</sup>, y también con la repetición del bolo<sup>115,116</sup>.

- La ATC representa un tercio de las artroplastias realizadas en EEUU y, en términos relativos, en los países de la OCDE se operan un 25% más de artroplastias de cadera que de rodilla. De modo similar a la ATR, el ATx también ha demostrado su utilidad para el ahorro de sangre en la ATC<sup>112,117</sup>.

En cuanto a la eficacia de las diferentes vías de administración (intraarticular o intravenosa), tampoco parece concluyente que ninguna de ellas sea más eficaz en el ahorro de transfusiones<sup>112,117</sup>.

Teniendo en cuenta todas sus vías de administración, en la ATC el ácido tranexámico permite ahorrar entre 295 y 432 mL de sangrado con respecto al placebo<sup>105</sup>.

### 1.9.3.5. Seguridad

#### 1.9.3.5.1. Riesgo de trombosis

El efecto potencial de los antifibrinolíticos de producir hipercoagulabilidad siempre ha sembrado dudas entre los clínicos. Sin embargo, la trombosis nunca ha destacado como un elemento clínicamente relevante en los estudios que se han llevado a cabo sobre el uso de ATx en cirugía ortopédica mayor, cardíaca o trauma.

El mayor de los estudios aleatorizados y controlados hecho hasta la fecha con ATx es el CRASH-2<sup>87</sup>. En este estudio, el objetivo principal se basaba en la mortalidad hospitalaria en las 4 semanas posteriores al ingreso por politraumatismo, especificando entre las categorías causantes de la muerte el infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda. No hubo diferencias entre el uso de placebo y ATx en la incidencia de eventos (fatales o no fatales) derivados de oclusión vascular. La incidencia fue del 2% (n=201) en el grupo placebo vs 1,7% (n=168) en el grupo ATx (p=0.084). Este estudio ha recibido críticas en cuanto a que la incidencia reportada de EP y TVP es baja para lo esperado y hace pensar que no se hubieran comunicado apropiadamente<sup>118</sup>. Una revisión sistemática del efecto de los antifibrinolíticos en el ámbito del paciente traumático también concluye que no hay diferencias en cuanto a la incidencia de EP, TVP, infarto de miocardio e ictus<sup>48</sup>. Sin embargo, un estudio observacional retrospectivo observó que los pacientes traumáticos tratados con ATx presentaban tres veces mayor incidencia de enfermedad tromboembólica venosa<sup>119</sup>. También en el ámbito militar se encontró una asociación cruda entre ATx y tromboembolismos venosos (11,4% vs 7,4%) que no fue significativa tras el análisis de regresión logístico<sup>89</sup>. En el paciente traumático se ha descrito el fenómeno del bloqueo de la fibrinólisis, en el cual el uso de ATx podría aumentar el riesgo de fenómenos tromboembólicos. En él se produce una activación precoz de las plaquetas, resultando en niveles aumentados de PAI-1 o bajo tPA que induciría un estado de hipo-fibrinólisis<sup>120</sup>. Sin embargo, hasta la fecha, como se ha comentado previamente, se sigue recomendando para este uso con un alto nivel de evidencia.

En cirugía cardíaca, el último gran estudio aleatorizado y controlado con placebo sobre 4662 pacientes tenía como objetivo principal evaluar la mortalidad y los eventos tromboticos (infarto de miocardio, ictus, EP, fallo renal e infarto intestinal)<sup>56</sup>. La incidencia de estos episodios fue similar en el grupo tratado con ATx y en el control.

Tampoco parece que haya dudas en cuanto a la seguridad del ATx respecto a su potencial efecto trombotico en cirugía ortopédica mayor. Un metaanálisis directamente diseñado para estudiar la incidencia de eventos tromboembólicos en artroplastias de cadera y rodilla, en el que se incluyeron 78 estudios aleatorizados, establece que es un medicamento seguro<sup>117</sup>. Sin embargo, en general, se reconoce que los estudios aleatorizados y controlados suelen descartar a los pacientes que presentan un alto riesgo de estos eventos y, por lo tanto, podría haber un sesgo. En este sentido, la recomendación para el uso de ATx pasa de fuerte a moderada en el caso de pacientes con historia de infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, accidente isquémico transitorio, portadores de stent o tromboembolia venosa<sup>99</sup>. Para verificar la seguridad en estos pacientes debemos recurrir a las grandes bases de datos. En un estudio retrospectivo en EEUU, diseñado para valorar la efectividad y la seguridad en ATC y ATR, se recogieron datos de 872.000 pacientes en función de si recibían o no ATx y la dosis administrada<sup>121</sup>. Se observó que no solo se redujo la transfusión (7,7% vs 20,1%), sino también la incidencia de tromboembolismos (0,6% vs 0,8%), fracaso renal agudo (1,2% vs 1,6%) o complicaciones combinadas (1,9% vs 2,6%). En otro estudio de cohortes donde se analizaron 13.262 procedimientos de ATR y ATC, se identificó una incidencia de tromboembolismo venoso similar entre los que recibieron ATx o no (1,3% vs 1,5%; OR=0,98; 95% CI 0,67-1,45; p=0.939)<sup>122</sup>. Tal vez el más reciente de los estudios de cohortes, incluye 765.011 pacientes extraídos del Premier Healthcare database que entre 2013 y 2016 tenían codificado el procedimiento correspondiente a artroplastia de rodilla o cadera<sup>123</sup>. De estos, 404.974 recibieron ATx, mayoritariamente intravenoso (94,3%) y en dosis de 2 gr (51,3%). De los pacientes que recibieron ATx, 27.890 tenían historia de TVP, infarto de miocardio, convulsiones y accidente vascular cerebral. El análisis de estos pacientes respecto a los que no tenían este antecedente y también recibían ATx, reveló que no se observó un mayor riesgo de nuevos eventos de este tipo. Además, entre los pacientes con alto riesgo por historia de TVP, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y convulsiones, los que habían recibido ATx tenían una disminución de la estancia hospitalaria y del coste de la hospitalización

respecto a los que no lo recibieron. Tampoco las dosis más altas en los pacientes de alto riesgo se asociaron con mayor incidencia de complicaciones.

Cuando un metaanálisis evaluó el uso del ATx fuera de cirugía cardíaca y ortopédica (las indicaciones más consolidadas) y se analiza la seguridad, concluye que no se pueden encontrar diferencias en la mortalidad, estancia hospitalaria, riesgo de reintervención, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral o TVP<sup>83</sup>.

También se ha estudiado cómo afecta la administración de ATx a los pacientes con historia de TVP<sup>124</sup>. En una revisión retrospectiva de 1262 pacientes con historia previa de enfermedad tromboembólica venosa que se sometieron a cirugía de artroplastia, se detectaron un 16% que recibieron ATx. La incidencia de recurrencia fue del 2,3% frente a un 1,8% en los que no recibieron ATx, lo cual no representa un mayor riesgo (OR 0,9; 95% IC= 0,29-2,75; p=0.85).

Otro grupo de pacientes que presenta un especial interés son los diagnosticados de cáncer. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de eventos tromboembólicos, con una incidencia anual del 0,5%, comparado con el 0,1% en la población general. Estos pacientes pueden ser sometidos a cirugía mayor como parte de su tratamiento y estar expuestos a sangrados. Por ello, podrían beneficiarse del empleo de ATx si no hay dudas sobre su seguridad en cuanto a complicaciones tromboembólicas. Un estudio analiza la incidencia de TVP, EP e infarto de miocardio cuando se emplea ATx en pacientes oncológicos a través de un metaanálisis<sup>125</sup>. La conclusión es que el ATx no se asocia con un riesgo mayor de estos eventos adversos comparándolo con placebo. Sin embargo, ninguno de los estudios incluidos en el metaanálisis estaba diseñado para detectar diferencias en la incidencia de eventos tromboembólicos. Y es que un estudio diseñado para detectar estos efectos debería tener una muestra de al menos 906 pacientes por brazo, suponiendo un riesgo de eventos tromboembólicos de 2,5%.

Como conclusión, podemos decir que ninguno de los metaanálisis o revisiones sobre el uso profiláctico de ATx ha encontrado una mayor incidencia de eventos tromboembólicos respecto al uso de placebo. Sin embargo, se sabe que en la mayoría de los estudios se seleccionan los pacientes de menor riesgo y la potencia estadística no es la suficiente para evaluar unos eventos con tan poca incidencia. Por otro lado, las

revisiones de grandes cohortes llegan a la misma conclusión, incluso cuando se centran en subgrupos de pacientes con alto riesgo de estos eventos. Es decir, igual que tenemos que reconocer datos limitados en cuanto a la seguridad del ATx en pacientes de alto riesgo, también tenemos que subrayar una falta de evidencia de daño. Adicionalmente, el efecto perjudicial causado por la anemia y la transfusión en el contexto postoperatorio está claramente documentado. Esto nos llevaría a pensar que los efectos beneficiosos demostrados sobre el ahorro de transfusiones sobrepasan de largo los riesgos tromboembólicos escasamente soportados por la evidencia, y así se demuestra en la disminución de la estancia y coste hospitalario en los pacientes de riesgo de complicaciones cuando se emplea el ATx<sup>123</sup>

#### 1.9.3.5.2. Riesgo de convulsiones

En 2010 se empezaron a reportar convulsiones en contexto de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea y utilización de ATx a altas dosis (dosis totales de hasta 259 mg/kg) y en evaluaciones retrospectivas a dosis más bajas<sup>34</sup>.

El mecanismo sugerido fue el aumento de la excitación neuronal mediada por el bloqueo de la neurotransmisión a nivel del sistema GABA (ácido gamma aminobutírico) y los receptores de glicina, otro neurotransmisor inhibitorio en sistema nervioso central. Esto es porque los tres comparten estructuras similares.

En cirugía cardíaca de by pass coronario se ha demostrado que la incidencia de convulsiones es significativamente más alta con el uso de ATx, respecto al placebo (0,7% vs 0,1%, Riesgo relativo 7,6, 95% IC 1,8-68,7, p=0.002)<sup>56</sup>. Además, los pacientes que tienen convulsiones en el postoperatorio de esta cirugía tienen mayor incidencia de accidentes vasculares cerebrales<sup>56</sup>, una estancia hospitalaria el doble de prolongada<sup>126</sup> y un riesgo de muerte 2,5 veces superior<sup>56,126</sup>.

La dosificación de ATx parece tener un papel importante en el riesgo de convulsiones. Se suele asociar a dosis mayores de 80 mg/kg<sup>126</sup>. Además, estudios observacionales establecen una mayor predisposición en pacientes mayores (>75 años) y con más patologías (enfermedad renal crónica preoperatoria, enfermedad neurológica como convulsiones, accidentes vasculares cerebrales, tumores y APACHE score >20), pa-

cientes sometidos a cirugía cardíaca o aórtica abierta y tiempos de circulación extracorpórea >150 minutos<sup>127</sup>.

Se piensa que factores adicionales a la dosificación alta podrían tener un papel responsable en las convulsiones y, en concreto, se ha especulado con que el desarrollo de émbolos durante estas cirugías podría producir daños vasculares y alteraciones locales de la barrera hematoencefálica, llevando a un incremento en la concentración de ATx en el cerebro. Esto es particularmente importante, porque el riesgo de convulsiones parece ser insignificante en mujeres que reciben dosis tan altas como 4 gramos al día por sangrado menstrual, en los pacientes traumáticos del estudio CRASH-2 y, en general, en los pacientes de cirugías no cardíacas<sup>34</sup>.

#### 1.10. Justificación del presente estudio

Numerosos estudios han verificado la eficacia del ATx para reducir el sangrado en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. Sin embargo, no está claro si esta eficacia es mayor en la ATR o en la ATC.

La cirugía ortopédica mayor tiene unas consecuencias directas sobre la coagulación y su proceso asociado, la fibrinólisis. Estos procesos inicialmente son locales en la zona de la cirugía y posteriormente se hacen sistémicos, de forma precoz en la ATC y tras la liberación de la isquemia en la ATR. Sobre el sistema coagulación-fibrinólisis actúan diversos factores, como el grado de agresión quirúrgica, la cantidad de sangrado, la hipotensión y su efecto sobre la perfusión de los tejidos, el efecto del cemento y el fenómeno de la isquemia-reperfusión. Este último factor se ha identificado como un activador de la fibrinólisis intenso que podría condicionar un sangrado mayor en las cirugías con manguito de isquemia (en nuestro caso la ATR).

En circunstancias en que la fibrinólisis es mayor (ATR), el empleo de un medicamento antifibrinolítico podría tener una mayor relevancia en el ahorro de sangre y, a la inversa, en cirugías en las que este factor es menos importante (ATC), el beneficio del ahorro del sangrado no compensaría el riesgo de eventos tromboembólicos.

En este trabajo veremos cómo el ácido tranexámico influye en el sangrado y en la necesidad de transfusión en las dos cirugías mayores de ortopedia más habituales. Para ello, utilizaremos la misma dosis y la administraremos siguiendo el mismo patrón. Este planteamiento es nuevo, puesto que la heterogeneidad en el modo de administración del ATx es muy amplia en los estudios previos y dificulta las comparaciones.

Cuantificaremos la afectación de la coagulación y la fibrinólisis en cada una de las cirugías y también podremos ver el efecto que el ATx tiene sobre estos fenómenos.

Por último, buscaremos el efecto que la cirugía y el ATx puede tener sobre la aparición de tromboembolismos venosos. Como la muestra es pequeña para valorar la incidencia clínica, buscaremos episodios subclínicos con pruebas radiológicas en todos los pacientes del estudio.

En resumen, compararemos la eficacia, el nivel de fibrinólisis y la incidencia de tromboembolismos venosos asociados al uso de ATx en las cirugías de ATR y ATC.



## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

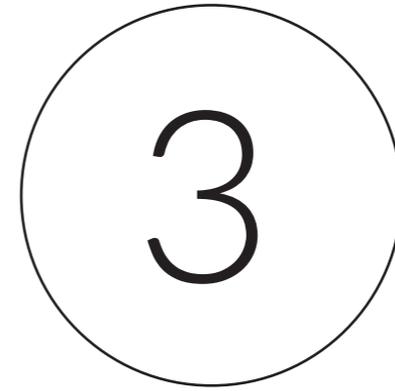
### 2.1. Hipótesis

1. El ácido tranexámico reduce el sangrado y la necesidad de transfusión en la artroplastia de rodilla y cadera.
2. La cirugía realizada con isquemia regional inducida por un torniquete (en nuestro caso la artroplastia de rodilla) genera mayor fibrinólisis que otra cirugía similar, pero sin isquemia (la artroplastia de cadera).
3. Al haber más fibrinólisis en la ATR que en la ATC, el ácido tranexámico será más efectivo en la ATR que en la ATC, en términos de disminución del sangrado.
4. El uso de ácido tranexámico en artroplastias de rodilla y cadera es seguro y no causa mayor incidencia de efectos adversos tromboembólicos que el placebo.

### 2.2. Objetivos

De acuerdo con las hipótesis planteadas, los objetivos de esta tesis doctoral son:

1. Comparar el efecto del ácido tranexámico, administrado a la misma dosis y con el mismo patrón, sobre el sangrado y las transfusiones en la artroplastia de rodilla y de cadera.
2. Comparar el efecto sobre parámetros analíticos de coagulación y fibrinólisis en la artroplastia de rodilla y de cadera.
3. Comparar el efecto del ácido tranexámico sobre parámetros analíticos de coagulación y fibrinólisis en la artroplastia de rodilla y de cadera.
4. Explorar la aparición de complicaciones tromboembólicas mediante la búsqueda proactiva en todos los pacientes.



MATERIAL Y MÉTODOS

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. Diseño

Se trata de un ensayo clínico con varios grupos de pacientes distribuidos de forma aleatoria, efectuado mediante doble ciego y con presencia de un grupo placebo, en pacientes programados para artroplastia simple de rodilla y cadera.

El estudio y su diseño fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Parc de Salut Mar (CEIC-PSMAR 2006/2375) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (EudraCT 2007-000193-22).

#### 3.1.1. Espacio físico

El estudio se llevó a cabo en los quirófanos, sala de despertar postoperatoria y planta de hospitalización del Hospital del Mar o de la Esperança (Parc de Salut Mar, PSMar) de Barcelona.

### 3.2. Sujetos de estudio

#### 3.2.1. Criterios de inclusión

Pacientes mayores de edad, programados para cirugía de artroplastia primaria de rodilla o cadera que firmasen el consentimiento informado para participar en el estudio. Esta aceptación se producía el día previo a la cirugía.

#### 3.2.2. Criterios de exclusión

- Alergia al ácido tranexámico o contraste radiológico.
- Historia de trombosis venosa profunda o tromboembolismo (para evitar exposición al ATx de cualquier paciente con algún tipo de trombofilia no conocida).
- Coagulopatías congénitas o adquiridas, no farmacológicas.
- Fracaso renal crónico, con filtrado glomerular inferior a 60 mL/min/m<sup>2</sup>
- Cualquier transgresión del protocolo era analizada y si era considerada relevante se excluía al paciente del estudio.

No fueron considerados criterios de exclusión otros criterios:

- Enfermedad coronaria.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico a dosis igual o inferior a 100 mg/d. Los pacientes que seguían tratamiento crónico con otros antiagregantes recibían la orden de suspensión y cambio a ácido acetilsalicílico 100 mg/d 7 días antes de la intervención quirúrgica.
- Tratamiento crónico con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, retirados de acuerdo con los protocolos preoperatorios vigentes en el servicio de Anestesiología y Reanimación y una vez normalizada la coagulación (según los criterios de nuestro Laboratorio).

### 3.2.3. Estudio previo

- Historia clínica y evaluación preoperatoria. Especial atención a la presencia de patologías o medicaciones que pudiesen alterar la coagulación. También patologías trombogénicas congénitas o adquiridas. Parámetros antropométricos: Sexo, edad, peso y talla.
- Analítica preoperatoria: Se aceptaban test analíticos de hasta un mes anterior a la cirugía y en ellos debía constar, motivado por el ensayo clínico: concentración de hemoglobina (Hb), porcentaje de hematocrito (HTO), tiempo de protrombina (TP), ratio de tiempo parcial de tromboplastina activada (rTTPa), concentración de plaquetas y filtrado glomerular (FG).

El día previo a la cirugía programada, se solicitó a cada paciente el consentimiento informado y su firma, para ser incluido en el estudio. Tanto el consentimiento como la información administrada por escrito había sido aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica del Parc de Salut Mar.

### 3.2.4. Aleatorización de los pacientes y grupos de estudio

Los pacientes de cada grupo (artroplastia de rodilla o de cadera) fueron distribuidos de forma aleatoria en grupo de tratamiento con ácido tranexámico o bien grupo de tratamiento con placebo. A través de una tabla aleatoria creada mediante Microsoft Excel®, a cada número se asignaba aleatoriamente un sobre sellado en el que se especificaba el tratamiento que debía seguir el paciente: ATx o placebo.

Una vez aceptada la participación en el protocolo y firmado el consentimiento, el día de la cirugía se asignaba un número correlativo a cada paciente, que lo identificaba.

## 3.3. Intervenciones del estudio

### 3.3.1. Preparación de la medicación del estudio

A partir de la aleatorización marcada por el sobre sellado asignado, un anestesiólogo independiente preparaba dos viales idénticos. En caso de que el paciente fuera asignado al grupo de placebo los dos viales contenían suero salino fisiológico (NaCl 0,9%). En caso de que el paciente fuera asignado al grupo ATx, cada uno de los viales contenía 10 mg/kg de ácido tranexámico (Amchafibrin, Laboratorios Fides-Ecopharma).

Los viales de placebo o ATx eran preparados sin la presencia del anestesiólogo-investigador encargado de administrarlos y era imposible diferenciarlos por su aspecto externo.

### 3.3.2. Administración de la medicación del estudio

El anestesiólogo-investigador administró un vial de medicación a estudio, tras la inducción de la anestesia y 30 minutos antes de la incisión quirúrgica.

El segundo vial de medicación a estudio se administró una vez transcurridas 3 horas de la finalización del primer vial. Esto siempre se produjo en la sala de despertar post-anestésica y la responsable fue la enfermera a cargo, quien también desconocía el contenido del vial.

La velocidad de la infusión se ajustó para que durase 15 minutos aproximadamente.

### 3.3.3. Procedimiento anestésico

Fue realizado por el anestesiólogo-investigador. Se priorizó la anestesia espinal con inyección subaracnoidea de bupivacaina 0,5% hiperbárica + fentanilo, aunque también se podía efectuar anestesia general.

La fluidoterapia intraoperatoria se estandarizó para todos los casos: Ringer lactato 10 ml/kg/h.

El mantenimiento de la hemodinamia de los pacientes se realizó con efedrina y fenilefrina intravenosa según criterio del anestesiólogo-investigador, teniendo como objetivo una tensión arterial media por encima de 70-75 mmHg.

### 3.3.4. Cirugía

Todas las cirugías fueron llevadas a cabo por el mismo cirujano ortopédico, con la misma técnica y el mismo material protésico: prótesis cementada U2 (United Orthopedic Corporation) en las ATR y Shy-Karey (Surgival) en las ATC.

En el caso de la ATR se utilizó torniquete de isquemia que se inflaba hasta 350 mmHg durante la cirugía.

Al finalizar la intervención se colocaba un drenaje recuperador (Bellovac, ABT, Astra Tech, S.A. L'Hospitalet de Llobregat).

### 3.3.5. Postoperatorio

A las 6h de finalizada la cirugía se administraba a todos los pacientes 3500 UI/día de bemiparina hasta la tercera o cuarta semana postoperatoria.

Se estandarizaba la sueroterapia para todos los pacientes durante las primeras 24 horas: suero salino NaCl 0,9% 500 mL/12 h y suero glucosado 5% (o 10%, en caso de ser diabético) 500 mL/8 h.

También se estandarizó la analgesia: paracetamol + tramadol + dexketoprofeno (o metamizol en el caso de insuficiencia renal). En el caso de cirugía de ATR se realizaba también bloqueo del nervio femoral + ciático (60 mL de Bupivacaina 0,25%) ecoguiado en la sala de recuperación post-anestésica.

### 3.3.6. Criterios de transfusión

Cuando la Hb era inferior a 8 gr/dL o el paciente presentaba signos o síntomas de anemia, según el criterio del clínico a cargo, el protocolo permitía la transfusión de un concentrado de hematíes.

Los pacientes eran portadores de drenaje recuperador. Si el volumen era superior a 400 mL se transfundía, siempre dentro de las 6 primeras horas postoperatorias, tras la extracción de las muestras destinadas a análisis de fibrinólisis.

## 3.4. Mediciones durante el estudio

### 3.4.1. Momentos en que se realizan mediciones serológicas

Se procesaron muestras de sangre de cada uno de los pacientes en diferentes momentos del estudio.

- Tiempo 0. Antes de la inducción anestésica. Nos da los parámetros basales de los pacientes como referencia.
- Tiempo 1. Al finalizar la intervención quirúrgica. Nos permite verificar el efecto inmediato de la agresión quirúrgica sobre los parámetros de fibrinólisis-coagulación y determinar el sangrado derivado del procedimiento quirúrgico.
- Tiempo 6. Tras 6 horas de finalizada la intervención quirúrgica. Nos permite evaluar el efecto del ácido tranexámico en los parámetros de fibrinólisis-coagulación, de acuerdo con la vida media y pico de acción.
- Tiempo 96. Tras 96 horas de finalizada la intervención quirúrgica. Nos permite detectar el momento de mayor descenso de la hemoglobina, ya que en este período se produce la mayor parte del sangrado<sup>128</sup>.

### 3.4.1.1. Análíticas sanguíneas realizadas

1. Concentración de hemoglobina.
2. Hematocrito.
3. Recuento de plaquetas.
4. Tiempo de protrombina.
5. Tiempo parcial de tromboplastina activada.
6. Fibrinógeno por método Clauss.
7. Dímero-D (Asserachrom D-Dimer, Roche).
8. Complejos de plasmina-antiplasmina (PAP) (Technozym PAP complex, Technokone ELISA kit).
9. Complejos de trombina-antitrombina (TAT) (Enzygnost TAT microELISA system, Siemens).
10. Inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 (PAI-1) (Zymutest PAI-1 Activity, Hyphen).

### 3.4.1.2. Procesado de las muestras

La sangre fue extraída por venopunción directa y recogida en tubos con citrato sódico 3,2% (muestras de coagulación y fibrinólisis), EDTA 15% (muestras de hemograma) o heparina-litio (muestras para bioquímica).

Las pruebas 1 a 7 fueron procesadas en el laboratorio del Hospital del Mar, de acuerdo a los estándares clínicos habituales.

Las pruebas 8 a 10 fueron procesadas en un laboratorio externo (Laboratorio de Hematología del Hospital de Sant Pau, Barcelona). En este caso, la sangre fue centrifugada a 2000 G (20 minutos) y el plasma extraído fue congelado a -70 °C para su almacenamiento a largo plazo y posterior envío para procesado.

### 3.4.2. Estimación del sangrado

#### 3.4.2.1. Directa

Durante la intervención quirúrgica: a partir de la sangre recolectada en aspiradores (descontando sueros de lavado empleados) y cuantificación del peso de las gasas.

En el caso de ATR, al usar isquemia, se asumió que el sangrado intraoperatorio era igual a cero.

En el postoperatorio, hasta el cuarto día: a partir de sangre recogida en drenaje quirúrgico.

#### 3.4.2.2. Indirecta

De acuerdo con el algoritmo de Brecher y colaboradores<sup>129</sup>:

Pérdida de VE (mL) = [Pérdida de VE no compensado(mL)] + [Pérdida de VE compensado (mL)]

Pérdida de VE no compensado (mL) = [VE inicial (mL)] - [VE final (mL)]

Pérdida de VE compensado (mL) = [Suma del VE recibido de las diferentes fuentes de transfusión]\*

VE inicial = [Volumen sanguíneo estimado (mL)] x [HTO inicial (%)] en tiempo 0.

VE final = [Volumen sanguíneo estimado (mL)] x [HTO final (%)] en tiempo 96 h

Volumen sanguíneo estimado (mL) = Mujeres: [Área corporal (m<sup>2</sup>)] x 2430.

Hombres: [Área corporal(m<sup>2</sup>)] x 2530.

Área corporal (m<sup>2</sup>) = 0,0235 x [Estatura (cm)]<sup>0.42246</sup> x [Peso (kg)]<sup>0.551456</sup>

\*Diferentes fuentes de transfusión:

UCH alogénica= 180 ml VE (dato promedio obtenido de Banc de Sang i Teixits de Catalunya)

VE de drenaje recuperador (mL) = [Volumen reinfundido (mL)] x 30%

La utilización del algoritmo de Brecher permite estimar el volumen de sangre perdida a partir de la variación en HTO y teniendo en cuenta la influencia que tiene en este parámetro la infusión de sangre homóloga o autóloga proveniente de drenaje recuperador.

### 3.4.3. Necesidad de transfusión

Se registró el número de UCH homólogas administradas entre el día de la cirugía y las 96 horas posteriores. También se registró el volumen de los drenajes recuperadores de sangre.

### 3.4.4. Momentos en que se realizan mediciones de las complicaciones tromboembólicas

Diariamente, en el periodo postoperatorio, el traumatólogo realizaba una exploración física orientada a la detección de signos de trombosis venosa profunda.

El cuarto día postoperatorio se realizaba a todos los pacientes un eco Doppler y tomografía computarizada para evaluar la aparición de complicaciones tromboembólicas subclínicas

### 3.4.4.1. Medición de las complicaciones tromboembólicas

#### 3.4.4.1.1. Clínica

En caso de clínica o signos compatibles con trombosis venosa profunda (TVP) se solicitaba consulta con el servicio de cirugía vascular que valoraba la necesidad de test de confirmación y, en este caso, realizaba ecografía Doppler.

En caso de clínica o signos compatibles con tromboembolismo pulmonar (TEP), se solicitaba consulta con el servicio de neumología que valoraba la necesidad de test de confirmación y, en este caso, realizaba angiotomografía computarizada.

#### 3.4.4.1.2. Pruebas de imagen

Se realizaron a todos los pacientes en el cuarto día postoperatorio, y en cualquier momento en los pacientes con clínica sugestiva de tromboembolismo pulmonar. Las pruebas fueron:

- Ultrasonografía con transductor lineal 5 MHz que exploraba desde ingle y distalmente, vena femoral común hacia el sistema venoso profundo (femoral superficial, poplítea, tibial posterior y ramas peroneas). Se verificaba la compresibilidad de los vasos indicativa de ausencia de TVP.
- Angiotomografía computarizada (TC-Somaton-Sensation 16™, Siemens). Tras la inyección de contraste yodado se realizaban cortes con un ancho de colimación de 0,75 mm, reconstrucción de 1 mm y superposición de 0,4 mm, a nivel pulmonar para detectar EP.

Con el fin de minimizar el sesgo, un único radiólogo efectuó las ecografías venosas y también un único radiólogo informó las TC pulmonares.

### 3.4.5. Seguimiento telefónico

A los tres meses del alta hospitalaria se realizaba una llamada telefónica orientada a detectar complicaciones tromboembólicas en los pacientes. El investigador realizaba una serie de preguntas orientadas a detectar dichas complicaciones:

1. Desde el alta, ¿ha presentado alguno de los siguientes síntomas en alguna de sus piernas?:
  - a) Hinchazón mayor que en el momento del alta
  - b) Dolor mayor que en el momento del alta
  - c) Sensibilidad al tacto mayor que en el momento del alta
  - d) Enrojecimiento mayor que en el momento del alta
2. ¿Ha consultado por ello con algún médico?
3. Si ha consultado, ¿le han diagnosticado de trombosis?
4. Desde el alta, ¿ha presentado alguno de los siguientes síntomas?:
  - a) Dificultad para respirar
  - b) Latidos en el corazón más rápidos de lo normal o irregulares
  - c) Dolor o molestias en el pecho que generalmente empeoran al respirar profundo o toser
  - d) Tos con sangre
  - e) Aturdimiento o desmayo

5. ¿Ha consultado por ello con algún médico?

6. Si ha consultado, ¿le han diagnosticado de embolia pulmonar?

Si no había consultado, se le citaba para visita con el traumatólogo y valoración de necesidad de pruebas complementarias.

### 3.4.6. Seguimiento de historia clínica compartida

Al año de la cirugía se completaba el seguimiento revisando los registros hospitalarios (historia clínica informatizada de nuestro centro: IMASIS) y de la Història Clínica Compartida de Catalunya (HC3), que permite el acceso a los informes clínicos de los centros de la red pública de salud.

En este caso, además de buscar complicaciones tromboembólicas tardías se verificaba la supervivencia del paciente.

## 3.5. Recogida y análisis de datos

Los datos de los pacientes, los resultados y la evolución de los test serológicos, la estimación del sangrado y el registro de las complicaciones fueron incluidos en un cuaderno de recogida de datos de forma manual. Posteriormente fueron trasladados a una base de datos de Excel® de Microsoft®.

### 3.5.1. Análisis estadístico

- Variable principal: porcentaje de pacientes que necesitaron transfusión.
- Variables secundarias:
  - Volumen de sangrado postoperatorio.
  - Incidencia de TVP y EP.
  - Parámetros de coagulación y fibrinólisis: INR, rTTPAa, fibrinógeno, Dímero-D, PAP, TAT, PAI-1

### 3.5.2. Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra fue calculado con M.A.S. software (Glaxo-Wellcome) y para ello solo se tuvo en cuenta la variable principal y uno de los parámetros de fibrinólisis (dímeros-D), puesto que encontrar diferencias en todas las variables secundarias (y, en especial, las complicaciones tromboembólicas) implicaría un estudio de gran magnitud, fuera del alcance de este proyecto.

El objetivo aceptado en el grupo control fue el porcentaje de transfusión en nuestra institución (18%)<sup>9</sup>. Un cambio en el porcentaje de transfusión del 75% se consideró significativo. Con un error tipo 1=0,05 [ $z(1-\alpha) = 1,96$ ] y error tipo 2=0,1 [ $z(1-\beta) = 1,28$ ], test unilateral y un porcentaje de pérdidas del 5%, el tamaño de la muestra calculado fue 42 sujetos.

En cuanto a los parámetros de fibrinólisis, el parámetro escogido fue el dímero-D. Se aceptó como significativa una diferencia mínima de 2.000 mcg/L, basado en un estudio clásico en la literatura del uso de ácido tranexámico<sup>130</sup>. Asumiendo un riesgo alfa de 0,05 y beta inferior a 0,2, en un contraste bilateral, eran necesarios 7 sujetos por cada grupo (total 28) asumiendo una DE de 1000 mcg/L.

Al ser superior el primer tamaño de la muestra referente a porcentaje de transfusión y, además, siendo esta la variable principal, se tomó este como objetivo de reclutamiento.

### 3.5.3. Método estadístico

Se comprobó que las variables cuantitativas siguiesen una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

La necesidad de transfusión, parámetros biológicos, analíticos y radiológicos o la incidencia de efectos adversos fueron comparados usando una prueba chi-cuadrado con corrección de Yates o la prueba de Fisher para variables categóricas.

Las variables cuantitativas fueron comparadas mediante el análisis de la varianza.

Las variables con distribución normal se compararon mediante pruebas no paramétricas (Chi cuadrado y Kruskal-Wallis) (Levene-statistic).

La significación estadística fue establecida con  $p < 0.05$ .

### 3.6. Aspectos éticos y legales

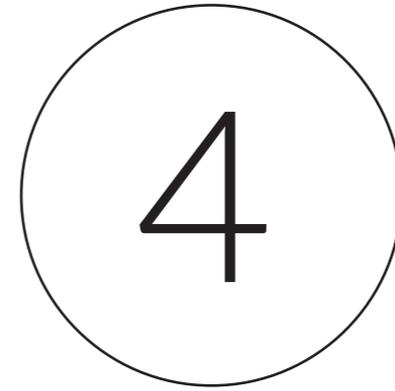
En todo momento el ensayo clínico respetó las declaraciones internacionales éticas de Helsinki (2000), las recomendaciones de la OMS, el código deontológico y las derivadas de la legislación española sobre ensayos clínicos (Ley del Medicamento 25/1990, Real Decreto 561/1993).

Los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de iniciarse el estudio previa información sobre los objetivos, desarrollo y alcance del estudio por el investigador principal o colaboradores.

La aprobación y supervisión ética del estudio fue a cargo del Comité Ético de Investigación Clínica del Parc de Salut Mar de Barcelona, que está acreditado por los órganos competentes de la Generalitat de Catalunya (DOG 1671 de 18-11-1992, páginas 6679-80). Este comité dio su aprobación para la realización del ensayo con el número de registro 2006/2375.

El estudio fue aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con el número EudraCT 2007-000193-22).

Finalmente, este estudio recibió una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), del Instituto Carlos III, Madrid (PI 06/1227).



RESULTADOS

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Descripción de la población estudiada

#### 4.1.1. Inclusión, asignación, seguimiento y análisis

Se propuso participar a 63 pacientes. Treinta y tres programados para cirugía de ATR y 30 de ATC. Once pacientes programados para ATR y ocho para ATC decidieron no participar. Finalmente, 22 pacientes programados para ATR fueron aleatorizados para recibir ATx (n=11) o placebo (n=11) y 22 pacientes programados para ATC fueron aleatorizados para ATx (n=11) o placebo (n=11). Ninguno de los pacientes aleatorizados salió del estudio una vez incluidos.

La figura 5 muestra el diagrama de flujo de los pacientes incluidos, asignados según la aleatorización y que finalizaron el seguimiento y fueron sometidos a análisis.

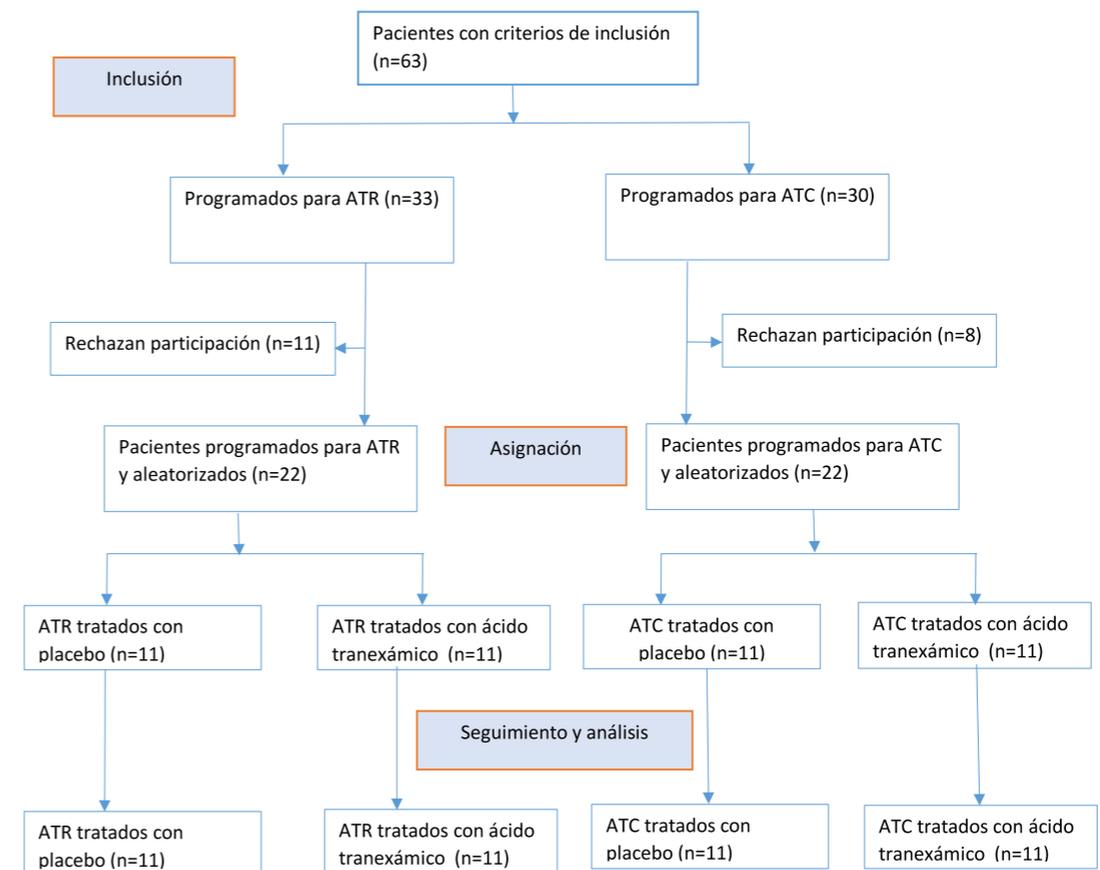


Figura 5. Diagrama de flujo

#### 4.1.2. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio

La tabla 3 presenta las características demográficas de los pacientes. Los grupos fueron comparables en cuanto a edad, sexo, índice de masa corporal y riesgo anestésico ASA.

En cuanto a las analíticas preoperatorias, los grupos también eran comparables en los niveles de Hb, HTO, plaquetas o INR. Estas características también se expresan en la tabla 3.

**Tabla 3:** Datos demográficos y de laboratorio de los pacientes

	Artroplastia Total de Cadera		Artroplastia Total de Rodilla	
	Control (n=11)	Grupo ATx (n=11)	Control (n=11)	Grupo ATx (n=11)
Edad (años)	70 (12,4)	68 (9,4)	72 (7,1)	70 (7,5)
Hombres/mujeres (n)	4/7	3/8	2/9	3/8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,2 (6,2)	29,1 (4,4)	34,6 (8,9)	34,1 (7,0)
ASA II/III/IV (n)	8/3/0	8/3/0	5/6/0	6/4/1
Hb (mg/dL)	13,7 (0,7)	13,4 (1,3)	12,7 (0,9)	13,0 (1,6)
HCT (%)	41,7 (2,6)	40,5 (4,2)	36,7 (9,1)	40,5 (4,5)
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> mm <sup>-3</sup> )	258 (61)	221 (62)	237 (68)	240 (66)
INR	1,06 (0,09)	1,07 (0,10)	1,10 (0,0)	1,07 (1,76)

Los datos son números o medias (DE).

**IMC:** índice de masa corporal; **Hb:** hemoglobina; **HCT:** hematocrito; **INR:** international normalized ratio.

#### 4.1.3. Terapias de ahorro de sangre aplicadas

Siete pacientes (cinco en el grupo control y dos en el grupo tratado con ATx) recibieron hierro elemental preoperatorio y uno (en grupo control) recibió además eritropoyetina humana recombinante para reducir la necesidad de transfusiones.

En el momento de ser incluidos en el estudio ningún paciente tenía criterios analíticos de anemia (Hb en hombres >13 gr/dL y en mujeres >12 gr/dL)

#### 4.1.4. Riesgo trombótico de la población seleccionada

En ningún momento se consideró no incluir o retirar a pacientes por riesgo cardiovascular, de manera que, en este sentido, no ha habido sesgo de selección. Así, en el grupo control había dos pacientes con historia de ictus, uno con enfermedad coronaria, otro con fibrilación auricular y otro con arteriopatía periférica. En el grupo de ATx, dos pacientes tenían cardiomiopatía hipertensiva, uno fibrilación auricular y otro estenosis aórtica moderada.

#### 4.2. Variables intraoperatorias

En la tabla 4 se recogen características de las cirugías que son de interés para el estudio planteado.

Todos los pacientes recibieron anestesia espinal, excepto uno perteneciente al grupo de ATR tratado con ATx, quien tras anestesia espinal fallida recibió anestesia general.

No hay diferencias significativas entre los grupos en el tiempo empleado en las cirugías.

Tampoco se ven diferencias en el volumen de cristaloides y coloides administrados en las diferentes cirugías.

El INR y el fibrinógeno fueron similares en todos los grupos.

Respecto al sangrado estimado, tampoco se observan diferencias. En el caso de la ATR se estima que el sangrado es prácticamente cero por la utilización de torniquete.

#### 4.3. Eficacia en la reducción del sangrado

En la tabla 4 se pueden visualizar los resultados que hacen referencia a la eficacia del ATx para disminuir el sangrado durante la cirugía.

El descenso en la Hb postoperatoria fue menor en los pacientes tratados con ATx respecto a los que recibieron placebo. Esta diferencia es precoz, puesto que se puede visualizar ya a las 6 horas de finalizada la cirugía y se mantiene hasta finalizar el estudio (tabla 4). En el grupo ATx la Hb disminuye como media 2,83 g/dL en ATC y 2,35 g/dL en ATR, mientras que en el grupo control la Hb disminuye como media 3,98 g/dL en ATC y 3,45 en ATR.

El volumen de sangrado del drenaje recuperador fue menor en los pacientes tratados con ATx. En la ATC, el sangrado [media (DE)] fue de 190(167) mL en el grupo ATx en comparación con 449(355) mL en el grupo placebo. En la ATR, el sangrado fue de 392(376) mL en el grupo ATx en comparación con 518(339) mL en el grupo placebo.

El sangrado estimado fue significativamente menor en los pacientes tratados con ATx. En el grupo ATC+ATx el sangrado fue de 921(467) mL y en ATC+placebo fue de 1383(610) mL ( $p=0.035$ ). En el grupo ATR-ATx, el sangrado fue de 969(498) mL y en el grupo ATR+placebo fue de 1223(1013) mL ( $p=0.04$ ). Se infiere así que los pacientes operados de ATC sangraban un 34% menos si se empleaba ATx y en el caso de ATR un 21% menos. Es decir, el efecto sobre el ahorro de sangre no es más intenso en la ATR a pesar de la isquemia inducida por el torniquete.

No hubo diferencias en cuanto a las pérdidas sanguíneas ocultas estimadas (sangrado total estimado menos volumen drenajes). Este sangrado corresponde al que persiste en el hematoma quirúrgico y que no es exteriorizado a través de los drenajes.

#### 4.4. Eficacia en la reducción de transfusiones

En la tabla 4 se reflejan las transfusiones realizadas.

En el grupo control se transfundieron 5 unidades de concentrados de hematíes (UCH), frente a ninguna en el grupo ATx, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.05$ ). Estas 5 UCH fueron transfundidas en 2 pacientes del grupo control, recibiendo 2 UCH y 3 UCH respectivamente. En este caso, no hubo diferencias significativas en el número de pacientes que recibieron transfusión.

No hay diferencias en la cifra de Hb y HTO entre los grupos al finalizar el estudio, cuando se tiene en cuenta el uso de ATx o placebo.

#### 4.5. Seguridad

En la tabla 4 se recogen los casos de complicaciones tromboembólicas.

Se detectó EP en 5 pacientes, siendo solo uno de ellos sintomático. Dos de estos pacientes habían recibido ATx y tres habían recibido placebo.

Se detectó TVP en 1 paciente, que fue quien presentó EP clínica.

En ningún caso hubo cambios en ECG respecto al preoperatorio.

No se observó empeoramiento de función renal o convulsiones en ningún paciente.

En el seguimiento postoperatorio tras el alta, no se detectaron complicaciones cardiovasculares ni problemas tromboembólicos.

No hubo muertes en la muestra de pacientes durante el año postoperatorio.

Tabla 4. Eficacia en la reducción del sangrado y seguridad.

	Artroplastia total de Cadera		Artroplastia total de Rodilla	
	Control	Grupo ATx	Control	Grupo ATx
Hb 96 h postoperatorio (g/dL)	9,7 (1,0)	10,6 (1,2)	9,2 (1,2)	10,6 (1,4)
HTC 96 h postoperatorio (g/dL)	30,1 (3,3)	32,5 (3,9)	28,9 (3,8)	33,1 (4,1)
Reducción en Hb 6 h postoperatorio (g/dL)	2,12 (0,1)	1,77 (0,1) *	1,94 (0,6)	1,38 (0,59) *
Reducción en Hb 96 h postoperatorio (g/dL)	3,98 (1,1)	2,83 (1,4) *	3,45 (1,1)	2,35 (1,1) *
Sangre en drenajes (mL)	449 (335)	190 (167) *	518 (339)	392 (376) *
Pérdidas sanguíneas estimadas a las 96 h (mL)	1383 (610)	921 (467) *	1223(1013)	969 (498) *
Pérdidas sanguíneas ocultas estimadas (mL)	988 (736)	730 (377)	705 (864)	577 (333)
Transfusión alogénica (UCH)	0	0	5	0 *
Trombosis venosa profunda (n)	0	1	0	0
Embolismo pulmonar (n)	2	2	1	0

Los datos están expresados como media (DE) o número de episodios.

ATx: Ácido Tranexámico; Hb: hemoglobina; HTC: hematocrito; UCH: unidades de concentrados de hemáties.

\* p<0.05 comparado con grupo control

#### 4.6. Coagulación y fibrinólisis

En la tabla 5 se resume la afectación de los diferentes parámetros de coagulación y fibrinólisis por la cirugía y el uso del ATx.

El fibrinógeno disminuye significativamente en el grupo de pacientes operados de ATC tratados con placebo. Esto sucede entre la analítica preoperatoria y la de las 6 h postoperatorias, aunque se mantiene dentro de los límites de la normalidad (Tabla 5). Este fenómeno no se da en el resto de los grupos.

De los parámetros de fibrinólisis, el TAT y la PAI-1 no se afectan significativamente por la cirugía o el uso de ATx. Por el contrario, D-dímero y PAP aumentan en el postoperatorio en relación con los parámetros basales.

Los D-Dímeros aumentan en los grupos control por el efecto de la cirugía: en ATC de (m[DE]) 1004 µg/L (1056) a 10248 µg/L (4106) y en el caso de ATR de 571 µg/L (290) a 6480 µg/L (3520). De forma similar, PAP aumenta de (m[DE]) 335 µg/L (307) a 1984 µg/L (955) en ATC y de 428 µg/L (323) a 1327 µg/L (889) en ATR.

Al administrar ATx se produce una atenuación muy intensa del aumento de estos parámetros de fibrinólisis, aunque también aumentan significativamente respecto a la analítica basal.

Tabla 5. Parámetros de coagulación y fibrinólisis.

		Artroplastia Total Cadera		Artroplastia Total Rodilla	
		Control	Grupo ATx	Control	Grupo ATx
INR	PRE	1,06 (0,09)	1,07 (0,10)	1,67 (3,91)	1,07 (1,76)
	POST 6 h	0,89 (0,12)	1,13 (0,10)	1,13 (0,09)	1,14 (0,90)
TTPA ratio	PRE	1,78 (4,68)	1,89 (4,98)	1,69 (4,39)	0,09 (4,55)
	POST 6 h	1,13 (0,1)	0,90 (0,12)	0,9 (0,12)	0,09 (0,12)
Fibrinógeno (mg/dL)	PRE	389 (101)	383 (138)	415 (124)	385 (73)
	POST 6 h	334 (81)*	411 (189)	369 (110)	338 (130)
D-dímero (µg/L)	PRE	1004 (1056)	1077 (540)	571 (290)	655 (361)
	POST 6 h	10248 (4106)*	2590 (1765)*#	6480 (3520)*	2535 (1280)*#
PAP (µg/L)	PRE	335 (307)	479 (360)	428 (323)	324 (109)
	POST 6 h	1984 (955)*	1172 (448)*#	1327 (889)*	936 (454)*#
TAT (µg/L)	PRE	22,4 (30,3)	17,0 (27,7)	14,2 (20,9)	17,8 (33,8)
	POST 6 h	76,4 (75,3)	28,2 (23,8)	16,2 (15,2)	11,0 (12,1)
PAI-1 (µg/L)	PRE	4,6 (5,7)	4,0 (5,2)	4,6 (2,2)	3,7 (5,0)
	POST 6 h	2,6 (3,8)	3,9 (4,7)	4,0 (2,3)	2,0 (2,5)

Valores expresados en medias (DE). ATx: Ácido Tranexámico; TTPA: partial thromboplastin time; PAP:

Complejos plasmina-antiplasmina; TAT: complejos trombina-antitrombina; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; PRE: preoperatorio; POST: postoperatorio.

\* p<0.05 entre el periodo preoperatorio y el postoperatorio

# p<0.05 entre el grupo control y grupo ATx

Los D-dímeros, en los grupos tratados con ATx aumentan en el caso de ATC de (m[DE]) 1077 µg/L (540) a 2590 µg/L (1765) y en el caso de ATR de 655 µg/L (361) a 2535 µg/L (1280). En cuanto a la PAP aumenta de (m[DE]) 479 µg/L (360) a 1172 µg/L (448) en ATC y de 324 µg/L (109) a 936 µg/L (454) en ATR.



DISCUSIÓN

## 5. DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que: 1/ el ATx reduce el sangrado y la necesidad de unidades de concentrados de hematíes en la ATR y ATC; 2/ el ATx es igualmente eficaz en ATR y ATC; 3/ el ATx reduce la fibrinólisis en ATC y ATR; 4/ el uso de ATx profiláctico en ATR y ATC no induce mayor riesgo de eventos tromboembólicos.

A continuación, discutiremos cada uno de estos puntos.

### 5.1. El ATx reduce el sangrado y la necesidad de transfusión en la ATR y ATC

La administración de dos bolus de 10 mg/kg de ATx, previo a la cirugía y tres horas después, conlleva una reducción del sangrado en la cirugía de ATR y de ATC. Esta reducción en el sangrado también condiciona una disminución en la necesidad de transfusiones asociadas a estas cirugías.

En el período intraoperatorio no se observan diferencias en el sangrado. En la ATR este sangrado es despreciable por el uso de torniquete. En la ATC, no hay diferencias en el sangrado al comparar administración profiláctica de ATx con el placebo.

Como se ha comentado en el apartado de resultados, no existen diferencias significativas entre los grupos en el tiempo empleado en las cirugías y esto es una manera indirecta de verificar que la técnica y las dificultades quirúrgicas fueron similares en todas ellas, lo cual es relevante cuando estimamos los sangrados quirúrgicos.

Tampoco se ven diferencias en el volumen de cristaloides y coloides administrados en las diferentes cirugías. De nuevo, este parámetro nos da una visión indirecta de la percepción de sangrado subjetiva del anestesiólogo implicado en la cirugía. El sangrado excesivo es compensado con fluidoterapia más intensa. Además, se sabe que la fluidoterapia puede ejercer un papel negativo en la hemostasia, al diluir los factores de coagulación y, en el caso de los coloides, se puede afectar además la agregación plaquetar.

A partir de las 6 h postoperatorias, destaca una mayor reducción de la Hb en los pacientes del grupo control y, como consecuencia, una estimación de sangrado mayor también en este grupo. Al finalizar el estudio a las 96 h, los pacientes que reciben ATx han sangrado, como promedio, un 34% menos que los que reciben placebo.

El sangrado más intenso en estas cirugías se observa durante las primeras horas de seguimiento. En la analítica realizada a las 6 horas de finalizada la intervención quirúrgica ya se detecta una reducción en la Hb, que corresponde con el 57% de la reducción total (al cuarto día). Probablemente a causa de ello, en los pacientes tratados con ATx el efecto de disminución en el sangrado ya es significativo a las 6 h postoperatorias. De esta forma, a las 6 horas los pacientes que han recibido ATx tienen una Hb un 23% mayor que los controles.

Es interesante remarcar que el efecto del ATx es a expensas del sangrado exteriorizado por los drenajes, mientras que el sangrado oculto (supuestamente hematoma no exteriorizado) no parece depender del uso de ATx. Este fenómeno ya se había observado en un trabajo previo de nuestro grupo limitado a ATR<sup>9</sup>, donde sugeríamos que en las cirugías en las que se administraba ATx, los drenajes-recuperadores para la reinfusión de la sangre exteriorizada no eran coste-efectivos. Con posterioridad, se observaron resultados similares en ATR y ATC<sup>131</sup>.

Al cuarto día postoperatorio no hay diferencias en la cifra de Hb y HTO entre los grupos que han recibido placebo o ATx. Esto es así a pesar de que el sangrado es significativamente mayor en los pacientes que recibieron placebo. La explicación es que hay una compensación adecuada de los sangrados, con la infusión de sangre recuperada en drenajes y la administración de transfusiones homólogas. Este hecho refuerza la idea de que el protocolo de transfusión, en caso de necesidad, se aplicó de forma homogénea a todos los pacientes.

Finalmente, la reducción en el sangrado acaba afectando significativamente a la necesidad de unidades de concentrados de hemáties transfundidos. En este trabajo, ningún paciente tratado con ATx precisó transfusión, mientras que en el grupo control se infundieron un total de 5 UCH en 2 pacientes diferentes. Sin embargo, en este caso,

no hay diferencias estadísticas en cuanto a la proporción de pacientes que necesitan transfusión (riesgo de transfusión).

La evaluación de la eficacia del ATx no siempre es fácil. En la literatura se han utilizado diversos objetivos de análisis: proporción de pacientes que necesitan transfusión, sangrado estimado a través de la variación de la hemoglobina o hematocrito, sangrado por drenajes, volumen de sangre transfundida por paciente... Cada uno de los objetivos tiene ventajas e inconvenientes. La disminución del número de pacientes que necesitan transfusión debería ser el objetivo a seguir pero, en la actualidad en nuestro hospital, los programas de PBM (Patient Blood Management), que incluyen numerosas medidas destinadas a evitar la transfusión, han conseguido reducir considerablemente este fenómeno. Es por ello que la evaluación de una sola de las medidas (en nuestro caso el uso de ATx) manteniendo todas las demás, en ocasiones requeriría grandes muestras para encontrar diferencias en la proporción de pacientes que se transfunden.

La reducción en el sangrado es un objetivo más fácilmente alcanzable en estas condiciones. La lógica dice que si una única medida conlleva un ahorro de sangre significativo (en nuestro caso el uso de ATx), esto se traducirá en menor riesgo de transfusiones al aumentar el tamaño de la muestra. Esta es la situación de nuestro estudio. De entre todas las maneras de estimar el sangrado, las fórmulas que lo estiman a partir de parámetros analíticos y antropométricos se han visto como las más fiables<sup>132</sup>. El sangrado de drenajes es otro parámetro orientativo para tener en cuenta, pero posiblemente se ve influenciado por otros factores, ya que sabemos que fundamentalmente recogen el sangrado durante las primeras horas, mientras que posteriormente el sangrado se hace invisible, en forma de hematoma. Finalmente, la estimación de sangrado por el volumen de aspiradores y pesado de gasas es el más sometido a inexactitudes y sólo se refiere al periodo intraoperatorio.

La reducción en el sangrado, además de relacionarse con la probabilidad de transfusión, es en sí un objetivo deseable. La reducción en el sangrado llevará a un nivel de hemoglobina postoperatoria más alto. La oxigenación tisular se relaciona directamente con el nivel de hemoglobina. La fisiología responde a las concentraciones

bajas de hemoglobina aumentando el gasto cardíaco, la vasodilatación, aumentando la ventilación por minuto y optimizando la saturación de oxígeno de la hemoglobina en el pulmón y su extracción en los tejidos. Esto supone someter al organismo a un estrés mayor. En el caso de la cirugía de artroplastia de rodilla y cadera el mayor sangrado y la menor concentración de hemoglobina se ha relacionado con una más lenta recuperación funcional<sup>18,19</sup>, mayor riesgo de delirio<sup>133</sup> e infección quirúrgica postoperatoria<sup>134-136</sup>. Tanto es así, que muchos de los metaanálisis que evalúan la eficacia del ATx tienen como objetivo principal indistintamente la reducción en los pacientes que requieren transfusión y la reducción del sangrado estimado<sup>99,105,109,112,117,137-141</sup>

## 5.2. El ATx es igualmente eficaz en ATR y ATC

El ácido tranexámico, administrado a la misma dosis (10 mg/kg), en bolus preoperatorio que se repite a las tres horas, reduce el sangrado de forma similar en la ATC y la ATR. Esta eficacia similar se debería a 3 motivos: 1/ la isquemia no influye en la fibrinólisis; 2/ el sangrado de la ATC y la ATR fue similar; 3/ las dosis administradas en este estudio fueron iguales en ambas cirugías.

El bloqueo de la fibrinólisis es el fundamento fisiopatológico de la eficacia de la acción del ATx, por lo que las cirugías con más fibrinólisis se beneficiarían más en términos de ahorro de sangrado. Faltan estudios que comparen la eficacia entre ambas cirugías, aunque hay múltiples ensayos que evalúan el uso de ATx sobre ATC y ATR por separado.

La isquemia inducida por el torniquete usado en la artroplastia de rodilla fue descrita como el principal factor que desencadenaba una fibrinólisis excesiva<sup>142</sup> sobre la que actuaba el ATx ejerciendo su efecto modulador favoreciendo el ahorro de sangre<sup>130</sup>. Posteriormente, se observó una situación similar en la artroplastia de cadera<sup>143</sup>, pero en este caso la inducción de la fibrinólisis era debida a la osteotomía y la cementación y no a la isquemia por torniquete. A partir de entonces se empezó a evaluar el uso de ATx en la ATC observándose una reducción de la fibrinólisis y disminución del sangrado<sup>144</sup>. En la ATR, a la osteotomía y cementación se suma el efecto de la isquemia, por lo que cabría esperar una mayor fibrinólisis y tal vez mayor eficacia del ATx. Sin embargo, los resultados de nuestro estudio revelaron que el ahorro en sangrado es similar.

Nosotros pensamos que la isquemia no es el factor determinante para la fibrinólisis. Durante la ATC se produce un cierto grado de isquemia por la rotación que se realiza de la extremidad desarticulada, que afecta a los vasos ilíacos<sup>145</sup>, aunque es de suponer que esta isquemia sería menor que la causada por el manguito durante la ATR. Por tanto, el factor que determina principalmente el grado de fibrinólisis sería la agresividad quirúrgica y el mayor sangrado que se produce.

Se ha descrito que el sangrado en la ATC es mayor que en la ATR<sup>6</sup>, aunque en nuestro estudio el volumen de sangrado de la ATC y de la ATR es similar en los grupos control. En este sentido, dos metaanálisis en cirugía ortopédica relacionaban la eficacia del ATx con la cantidad de sangrado esperado y riesgo de transfusión, sin mencionar la influencia de la isquemia<sup>101,146</sup>. Es decir, ambas cirugías tienen un rango de sangrado similar que inducirían una fibrinólisis similar y por ello la eficacia del ATx sería similar.

La dosis de ATx es el otro factor que relacionamos con su eficacia. En un metaanálisis se apuntaba que la menor dosificación de ATx era la causa de su menor eficacia en la ATC en comparación con la ATR<sup>101</sup>. La mayoría de los trabajos sobre ATC utilizaban dosificaciones inferiores a 30 mg/kg, mientras que no era así en los referidos a ATR. Así, cuando la dosis de ATx administrada era inferior a 30 mg/kg, la Odds Ratio para transfusión era de 0,21 (0,14-0,33) y cuando la dosis era superior a 30 mg/kg era de 0,08 (0,04-0,17). En otros metaanálisis sobre ATC se obtenía una reducción media de 289 a 432 mL del sangrado total<sup>110,117</sup> frente a los 462 mL de nuestro estudio. En estos trabajos la mayoría de los estudios analizados utilizaban dosis inferiores a las empleadas por nosotros. Y un efecto similar, pero a la inversa, aparece en cuanto a la ATR. En esta tesis, la reducción media en el sangrado de la ATR era de 254 mL, a diferencia de otras revisiones que describen valores medios de 591 mL<sup>110</sup> y que relacionan una mayor efectividad con dosis superiores.

Hay otras revisiones que relacionan la eficacia en la reducción del sangrado con el empleo de mayores dosis de ATx y su repetición<sup>110,112,114,140,141</sup>, sin embargo sigue siendo un tema controvertido. Un metaanálisis afirma que, en general, cuando hablamos de ATRoC, no existe una relación entre la dosis empleada o la repetición de dosis y el ahorro en el sangrado, aunque sí reconoce que podría haber alguna relación en el caso de ATR<sup>99</sup>. Finalmente, un análisis retrospectivo sobre más de 800000 casos

de artroplastia, establece en 2 gr la dosis de mejor perfil de eficacia-seguridad en comparación con  $\leq 1$  gr y  $\geq 2$  gr<sup>121</sup>.

### 5.3. La ATR y la ATC desarrollan un nivel de fibrinólisis similar

El análisis de los parámetros fibrinólisis explorados en nuestro trabajo revela que las cirugías de ATR y ATC activan este proceso a un nivel comparable.

Durante la ATR y ATC, como en otros tipos de cirugía, se produce una activación del sistema coagulación-fibrinólisis que hemos querido explorar en nuestro trabajo. La conclusión es que no hay diferencias en estos procesos entre ATR y ATC.

Algunos de los parámetros analíticos de coagulación (INR, TTPA ratio, fibrinógeno y plaquetas) no presentan cambios significativos entre el preoperatorio y las 6 h postoperatorias. Además, tampoco existen diferencias en estos parámetros entre los diferentes grupos a las 6 h. Por tanto, la cirugía en sí o el uso de ATx no afectan al INR, plaquetas o TTPA ratio de forma significativa. Esta escasa afectación de los parámetros de hemostasia es similar a lo visto por otros autores<sup>10,147</sup>.

Tan solo se produce una reducción estadísticamente significativa en el nivel plasmático de fibrinógeno entre el preoperatorio y las 6 h en el grupo de pacientes operados de cadera que recibieron placebo, aunque los valores de fibrinógeno se mantuvieron dentro de los márgenes de normalidad, por lo que esta diferencia estadística no tiene repercusión clínica.

La trombina se genera tras la lisis de protrombina por la acción del complejo protrombinasa (FXa, FVa y calcio). Entonces, la trombina se une a la antitrombina III para formar los complejos de trombina y antitrombina (TAT), resultando un índice fiable de la generación de trombina. El TAT puede ser usado como un marcador de riesgo de tromboembolismo venoso en el contexto de ATC y ATR, aunque no permite tomar decisiones clínicas, ya que no tienen un punto de corte establecido que lo valide para ello<sup>148</sup>. En nuestro estudio el TAT no mostró un cambio significativo desde el periodo basal al postoperatorio y esto es así tanto para la ATC como para la ATR. Esto podría interpretarse como que no se detecta un riesgo de tromboembolismo diferente entre

el preoperatorio y las 6 h postoperatorias. Sin embargo, se ha descrito aumento significativo de TAT postoperatorio en ATR que era mayor en el caso de utilizar torniquete intraoperatorio<sup>149</sup>. También, en el contexto de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea se ha encontrado un aumento de TAT en el postoperatorio<sup>150</sup>. Este aumento se produjo en el mismo grado en el grupo control y en el tratado con ATx. Es probable que la capacidad de generar trombina del circuito de by pass cardiopulmonar sea mucho mayor que la cirugía de artroplastia y de aquí las diferencias con nuestro estudio.

La fibrinólisis es un fenómeno que tiene un origen local en el tejido lesionado durante la cirugía y que, posteriormente, se generaliza de forma sistémica. Esto es muy evidente cuando se utiliza el torniquete en la cirugía de rodilla y se toman muestras de marcadores de fibrinólisis antes y después del desinflado<sup>151</sup>. Nosotros hemos evaluado el grado de fibrinólisis a partir de tres marcadores diferentes: PAI-1, PAP y dímeros-D.

La PAI-1 se une de forma 1:1 con el tPA para inhibirlo, de manera que esta serpina implicada en la fibrinólisis en ocasiones ha sido utilizada como marcador de este proceso. Se ha encontrado una reducción significativa en ATRoC a las 24 h de finalizada la cirugía asociada a un aumento de tPA en la misma magnitud, siendo interpretado como un indicador claro de fibrinólisis<sup>10</sup>. En nuestro trabajo no hemos encontrado variación significativa, aunque nuestro análisis se realizaba a las 6 horas de finalizada la cirugía y no sabemos si en una valoración más tardía de este parámetro podríamos encontrar una variación significativa en nuestro estudio. También, en cirugía cardíaca se ha evaluado el efecto de la administración de ATx sobre la PAI-1 y, al igual que en nuestro estudio, no se ha encontrado una modificación significativa al finalizar la cirugía<sup>152</sup>.

El dímero-D aparece como el parámetro de laboratorio más fiable en la mayoría de los estudios que exploran la fibrinólisis<sup>130,145,150,152</sup>. En la medición de dímeros-D se detecta la presencia de productos de degradación de la fibrina, a través de anticuerpos monoclonales. Estos se mantienen circulantes hasta que son eliminados por el hígado. El pico de dímeros-D en esta cirugía se localiza en las primeras 6 h postoperatorias, con descenso tras 24 h<sup>145</sup>, aunque el fenómeno completo de la fibrinólisis podría prolongarse hasta el segundo día postoperatorio<sup>149,151</sup>. En nuestro estudio, como en otros similares<sup>145,149,151,153</sup>, los dímeros-D se ven afectados por la cirugía,

indicando la activación de la fibrinólisis. En concreto, los dímeros-D se multiplicaron en la cirugía de la ATC y la ATR por 10 y por 11 veces. Este incremento es similar en ambas cirugías, por lo que interpretamos que el grado de fibrinólisis es similar, reforzando nuestra hipótesis expuesta en el apartado anterior de este manuscrito. Algunos autores consideran, como nosotros, que la fibrinólisis no se ve aumentada por el uso de torniquete<sup>151,153</sup>, pero otros opinan lo contrario<sup>145,149</sup>. Así, Katsumata et al. compararon ATR realizadas con o sin isquemia y observaron que la fibrinólisis era mayor en el caso de usar isquemia<sup>149</sup>. Sin embargo, también el sangrado era diferente entre los grupos, por lo que la situación no es comparable a nuestro estudio.

En relación al dímero-D, en nuestros resultados pudimos observar que los valores basales de dímero-D en la ATC eran aparentemente superiores a la ATR. Este hecho podría ser debido a diferencias técnicas en los laboratorios del Hospital del Mar y de l'Esperança. La validez de los resultados no se vería afectada, porque en caso de haber un sesgo se mantendría constante a lo largo del tiempo para cada paciente.

Al activarse la fibrinólisis, la alfa2 antiplasmina (A2AP) se empieza a unir a la plasmina para contrarrestar su efecto y limitar este proceso. De esta manera se forman los complejos PAP que han sido usados para cuantificar la fibrinólisis. De nuevo, nuestro estudio encuentra un incremento significativo de la PAP en el periodo postoperatorio, multiplicándose por 5.9 veces en ATC y 3.1 veces en ATR. La cantidad de PAP en el postoperatorio no es estadísticamente diferente en la ATR y la ATC, sugiriendo similar grado de fibrinólisis.

De los resultados de nuestro trabajo se infiere que los parámetros de coagulación estudiados no varían sustancialmente entre el preoperatorio y las primeras horas postoperatorias.

En cuanto a la fibrinólisis, como hemos visto, la PAP y los dímeros-D aumentan en el postoperatorio de forma similar en ambas cirugías, sugiriendo una actividad fibrinolítica similar. Algunos estudios previos han encontrado resultados concordantes con los nuestros<sup>151,153,154</sup> mientras que otros divergen<sup>142,145,149</sup>. La disparidad en los resultados puede ser debida a diferencias en el diseño: los parámetros analíticos con

que se valora el grado de fibrinólisis, los momentos en que se obtienen las muestras y las características de las cirugías que se comparan.

En nuestro estudio aumentan los parámetros de fibrinólisis en la cirugía de cadera y de la rodilla, con tendencia a ser mayores en la cirugía de cadera. Pensamos que puede haber dos razones para esta tendencia. En primer lugar, existe un retraso en el incremento de estos parámetros en la ATR motivado por el uso del torniquete. La fibrinólisis es un proceso local en la ATR, que sólo se hace detectable a nivel sistémico tras la liberación del torniquete de isquemia tras aproximadamente una hora de iniciada la cirugía, por lo que en la ATR se retrasa la liberación de los factores de fibrinólisis. En segundo lugar, la alteración perioperatoria de la coagulación puede estar relacionada con las pérdidas intraoperatorias de sangre, que son más precoces sin usar el torniquete, con hemodilución (volumen de líquidos infundidos mayor, aunque no significativamente) y consumo de factores de coagulación y fibrinólisis.

#### 5.4. El ATx reduce la fibrinólisis en ATC y ATR

El ácido tranexámico, administrado a la misma dosis (10 mg/kg), en bolus preoperatorio que se repite a las tres horas, reduce la fibrinólisis de forma similar en la ATC y la ATR.

En el apartado anterior se ha cuantificado la fibrinólisis como proceso asociado a la cirugía de ATR y ATC. Los parámetros que hemos considerado más útiles para identificar la fibrinólisis son los dímeros-D y la PAP. El objetivo de la administración de ATx es disminuir el sangrado a través del bloqueo de la síntesis de plasmina y la disminución de la fibrinólisis. En nuestro trabajo hemos visto que el empleo de ATx atenúa el incremento de dímeros-D y PAP de forma similar en ambos procedimientos quirúrgicos.

Los niveles de tPA y de dímero-D disminuyen de forma similar cuando usamos ATx<sup>152</sup>. Ésto sugiere que el ATx se une al plasminógeno, disminuyendo de forma efectiva la actividad de tPA y produciendo un efecto antifibrinolítico. En nuestro trabajo, cuando se utiliza ATx, el aumento de dímeros-D en el postoperatorio es mucho menor que en los grupos placebo, de manera que los valores basales se multiplican tan sólo por 2,4

veces (ATC) y 3,8 veces (ATR). Es decir, no se suprime la fibrinólisis, pero se modula con una reducción de la cantidad de dímeros-D producidos del 75% y el 61% en ATC y ATR, respectivamente.

La PAP se comporta de forma similar, de manera que con el ATx el incremento de la PAP en el postoperatorio es tan sólo de 2,4 veces en ATC y 3,1 en ATR. Esto implica una reducción de las cantidades postoperatorias detectadas del 41% y 30% en ATC y ATR, respectivamente.

Se produce una fibrinólisis similar en ATR y ATC y, por ello, cabe esperar que la administración de la misma dosis de ATx induzca una similar reducción en la fibrinólisis. Pensamos que esta es la razón de que la reducción en el sangrado sea también similar en las dos cirugías.

Nuestros resultados concuerdan con otros estudios, que muestran un efecto de disminución de la fibrinólisis cuando se administra el ATx<sup>144,145,147,153</sup>. Así, coincidimos con Blanié et al. que observaron una reducción de varios parámetros de fibrinólisis, entre ellos los dímeros-D, al administrar ATx en artroplastia de cadera y rodilla<sup>145</sup>. La fibrinólisis tiene su pico a las 6 horas y se mantiene durante al menos 18 horas, recomendándose que el tratamiento con ATx alcance este periodo<sup>145,147</sup>. Más allá de la administración intravenosa de ATx, la administración intraarticular también ha demostrado que puede disminuir la fibrinólisis a nivel sistémico, incluso con mayor intensidad<sup>155</sup>.

Se podría suprimir por completo la fibrinólisis con altas dosis de ATx. Lo que se deduce porque con altas dosis de ATx los niveles postoperatorios de dímero-D son iguales a los preoperatorios. Esto se ha demostrado en cirugía cardíaca con dos bolus de 40 mg/kg (previo y posterior al by pass cardiopulmonar)<sup>156</sup>. Sin embargo, hay un riesgo teórico de trombosis si se suprime el efecto protector de la fibrinólisis, como proponen algunos autores<sup>153,156</sup>. De todos modos, se han publicado resultados discordantes que no encuentran diferencias en los parámetros de coagulación y fibrinólisis cuando se emplea ATx<sup>154,157</sup>.

Pensamos que nuestros hallazgos en este apartado pueden tener implicaciones prácticas sobre la dosificación y el momento de administración del ATx. En primer lugar, aunque con nuestro estudio no pretendemos aclarar cuál es la dosis óptima, probablemente podemos inferir que la misma dosis es igualmente eficaz para las dos cirugías. En segundo lugar, el grado de supresión de dímeros-D puede ser considerado como un marcador de eficacia que podría ayudar a la elección de la dosis óptima y el periodo de administración del ATx. En tercer lugar, si la fibrinólisis tiene que ver con la agresión quirúrgica y no tanto con la isquemia, el ATx se debería recomendar siempre previo a la incisión para conseguir su máxima eficacia.

### **5.5. El uso de ATx profiláctico en ATR y ATC no induce mayor riesgo de eventos tromboembólicos**

El empleo de pruebas de imagen en los pacientes incluidos en el estudio no ha detectado una mayor incidencia de eventos tromboembólicos en los sujetos que recibieron ATx.

Los factores de riesgo de Tromboembolia venosa (TEV) se describen mediante la tríada de Virchow: estasis venosa, lesión endotelial y un estado de hipercoagulabilidad. Generalmente son necesarios dos o más factores para el desarrollo de una TEV.

La estasis venosa sucede durante la cirugía por el torniquete (en la cirugía de ATR) o la luxación de la extremidad a operar que colapsa los vasos ilíacos en mayor o menor grado (en la ATC). También la inmovilización intraoperatoria y después de la cirugía a causa de la convalecencia resultante condicionan estasis venosa.

La lesión endotelial es inevitable en la cirugía, como resultado de la disección de los tejidos y la manipulación. El daño endotelial podría ser reducido con técnicas mínimamente invasivas.

El estado de hipercoagulación se produce debido a la respuesta local y sistémica inducida por la agresión quirúrgica, que dispara la expresión de factor tisular y trombina, activando las plaquetas e iniciando la cascada de la coagulación. Además, el uso de

cemento de polimetacrilato puede exacerbar el estado de hipercoagulación en la cirugía ortopédica<sup>158</sup>.

En nuestro estudio se ha realizado una vigilancia activa de eventos tromboembólicos, con la intención de detectar episodios subclínicos.

Se detectaron 3 pacientes con Tromboembolia venosa en el grupo control y 2 en el grupo ATx (11,4%). Uno de estos casos presentó una embolia pulmonar sintomática que, en cambio, tenía TVP asintomática. El paciente fue operado de ATC y tratado con ATx. El resto de casos fueron asintomáticos, tanto para TVP como para EP, por lo que la incidencia de TEV sintomática fue del 2,3%. A continuación, discutimos el estado actual del conocimiento sobre TEV sintomática y global (sintomática o asintomática).

La incidencia de TEV sintomática intrahospitalaria aplicando profilaxis correcta [media (IQR)] es en PTC del 0,53% (0,35-0,70) y en PTR del 1,09% (0,85-1,33)<sup>159</sup>. Nuestros resultados se aproximan a estos valores.

La incidencia global de TEV con el uso de heparinas de bajo peso molecular oscila entre el 19 y 38% en PTR<sup>160,161</sup> y entre el 4 y 7% en PTC<sup>162,163</sup>. Sin embargo, en estos casos se utilizaba venografía para la detección de la TVP asintomática y TC para la detección de EP en los pacientes con clínica sugestiva. En nuestro estudio se ha utilizado el eco Doppler como sistema de detección de TVP, que es una técnica poco sensible y muy específica: tiene una sensibilidad (probabilidad de detectar una TVP cuando está presente) tan sólo del 21,1% y una especificidad (probabilidad de no detectar TVP con ecógrafo cuando no está presente) del 95%. A su vez, el Doppler tiene un valor predictivo positivo (probabilidad de que haya TVP cuando se diagnosticó presencia de TVP) de 25-55% y un valor predictivo negativo (probabilidad de que no haya TVP cuando se diagnosticó ausencia de TVP) de 90%<sup>164</sup>.

La incidencia de TEV en nuestro estudio es de 11,3% que está en el rango bajo de lo descrito anteriormente, probablemente al haber usado Doppler en lugar de venografía. La venografía hubiera sido la prueba más sensible para la detección de esta complicación, pero es molesta e invasiva y, por ello, la descartamos de entrada en nuestro estudio.

Con respecto a la Embolia Pulmonar asintomática en ATRoC, existen escasos estudios y de muestras reducidas. Su incidencia oscila entre 12 casos en 48 pacientes (25%)<sup>165</sup> y 0 casos en 20 pacientes<sup>166</sup>, en ambos casos realizando TC el primer día postoperatorio. En nuestro trabajo se detectaron 5 casos (11,3%) al 4º día, de los cuales solo uno fue sintomático.

De estos 5 casos no podemos saber cuántos corresponden a coágulos o bien a otros elementos embolizados al pulmón que tienen la misma imagen radiológica. Se ha de tener en cuenta que grasa, médula ósea y aire son empujados hacia las venas femorales y tibiales durante la instrumentación intramedular, embolizando a corazón y pulmones. De hecho, se detectan embolismos intraoperatorios con ecocardiograma transesofágico en 90-98% de los pacientes durante la ATC<sup>167</sup>, aunque la relevancia clínica de los émbolos intraoperatorios debe ser escasa viendo la evolución satisfactoria de la mayoría de pacientes. Por tanto, no podemos relacionar directamente los casos diagnosticados como EP con el riesgo trombogénico de ATx.

En todo caso, no se pueden extraer conclusiones sólidas de unos eventos que tienen una baja frecuencia. Si tomamos como referencia las incidencias encontradas en nuestro trabajo, sería necesaria una muestra de más de 4500 pacientes para poder evaluar diferencias significativas en la incidencia de TEV asintomáticos entre los pacientes tratados con ATx o placebo. La necesidad de un tamaño muestral tan elevado sugiere que el problema es poco relevante.

## 5.6. Limitaciones del estudio

Discutiremos a continuación las potenciales limitaciones ordenadas en relación con los objetivos planteados.

La estimación del sangrado se realizó a través del algoritmo de Brecher, que usa cambios en el hematocrito como principal factor para determinar el volumen de sangrado. Se puede cuestionar el efecto que la administración o retención de fluidos puede tener en estos cálculos hechos en el postoperatorio. Sin embargo, se ha demostrado que diferencias de hasta 2 litros en los fluidos retenidos tan solo conducen a un 5% de error en esta fórmula, puesto que los líquidos intravenosos son rápidamente distribuidos al

espacio intersticial, fuera de la circulación (Sehat et al., 2000). Según esto, nuestros resultados no se verían afectados significativamente, puesto que los volúmenes de fluidoterapia administrados y referenciados en la tabla de datos intraoperatorios están muy alejados de estos 2 litros.

El estudio de la fibrinólisis se realizó en el momento basal y a las 6 horas postoperatorias. La fibrinólisis puede alargarse hasta más de 24 h en el caso de ATRoC y, posiblemente, el pico de actividad se produzca dentro de estas 6 horas<sup>145</sup>. Sin embargo, el empleo de torniquete de isquemia retrasa la detección de los parámetros estudiados en plasma, de manera que hay una diferencia de aproximadamente 1 hora entre la detección de fibrinólisis entre PTC y PTR (que es el tiempo de isquemia). Por ello, cuando se observa que D-dímeros y PAP tienden a ser más altos en la PTC que en la PTR a las 6 horas postoperatorias, posiblemente esto es debido al desajuste de tiempo mencionado.

Otra limitación de la que hemos hablado previamente es de la escasa sensibilidad de la ecografía para la detección de TVP. Además, existe un cierto grado de interpretación de las imágenes por parte del radiólogo encargado. Esta fue la razón de establecer que fuese siempre el mismo el que hiciese todas las pruebas, pero tal vez hubiera sido más adecuado que cada exploración fuese repetida por más de un radiólogo y establecer un consenso entre ellos para el resultado. La venografía hubiera sido la prueba más sensible para la detección de esta complicación, pero es molesta e invasiva y por ello la descartamos de entrada.

La búsqueda de TEV asintomáticos se limitó al cuarto día postoperatorio y, aunque se sabe que el origen de trombosis clínicamente relevantes se encuentra en eventos subclínicos sucedidos en el postoperatorio precoz<sup>168</sup>, el riesgo persiste durante semanas. Probablemente, el hecho de que no se detecten más TEV sintomáticos en el seguimiento posterior va a favor de que los más relevantes los habíamos diagnosticado en fase subclínica.

Finalmente, otra limitación fue no verificar la presencia de TEV asintomáticas en el preoperatorio, puesto que es sabido que esta es una patología que también puede darse en población general. Existe la posibilidad teórica de que alguno de los TEV detectados en el postoperatorio ya hubiese estado presente en el período preoperatorio.

## 5.7. Futuro

Los resultados obtenidos en este estudio abren una serie de posibilidades de futuro y dejan sin resolver algunas preguntas.

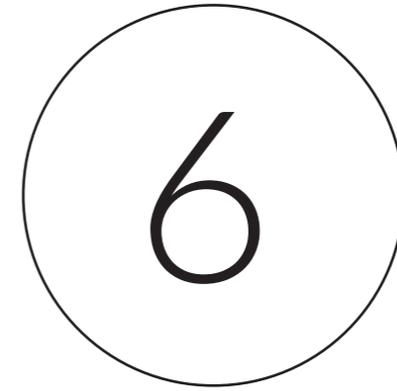
Por un lado, ahora sabemos que el ahorro de sangre es similar en ATR Y ATC puesto que la fibrinólisis que se produce en ambas cirugías es similar. Esto implicaría que las dosificaciones de una y otra cirugía podrían de ser iguales. Está por definir la dosificación ideal del ATx para estas cirugías, que sería aquella que produjese una reducción en el sangrado mayor con el mínimo riesgo de TEV. En términos de reducción del sangrado, nosotros pensamos que dosificaciones más altas podrían ser más eficaces, pero nuestro estudio no nos permite recomendar una dosis ideal.

Además de la falta de estudios sobre la dosificación ideal, también debería ser investigado el método de administración más eficaz. La administración intravenosa, intraarticular y oral han demostrado ser más eficaces que el placebo, pero todavía hoy se desconoce cómo se obtienen mejores resultados en términos de ahorro de sangre y seguridad. Tal vez el camino a seguir sería el iniciado por algunos estudios que cuantifican el grado de atenuación de la fibrinólisis con cada una de las presentaciones<sup>169</sup>.

La fibrinólisis de ATR y ATC es similar. Sin embargo, en ambas se produce un cierto grado de isquemia: en la ATR más intensa y derivada del manguito, mientras que en la ATC por la compresión ilíaca que se produce durante la luxación de la extremidad. Parece que la isquemia no es un factor tan determinante a la hora de producir fibrinólisis, pero para afirmar esto definitivamente se debería comparar la fibrinólisis inducida en la ATR con isquemia o sin isquemia.

El gran déficit en la investigación sobre ATx se encuentra en aclarar de forma definitiva el riesgo que implica su uso. Los estudios publicados hasta la fecha no encuentran diferencias y, posiblemente, se podría afirmar que en la población general no existe riesgo significativo de TEV o eventos isquémicos arteriales. Sin embargo, existe un sesgo generalizado en la selección de pacientes que reciben ATx en los estudios que hace difícil extrapolar esta supuesta seguridad a los pacientes con alto riesgo. Algunos estudios evalúan de forma retrospectiva la seguridad, incluyendo amplias poblaciones

con comorbilidades y comparando la incidencia de eventos adversos postoperatorios. Los resultados son que no se produce una incidencia mayor de tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, convulsiones ni accidentes cerebrovasculares<sup>121-123</sup>. Por otro lado, se trata de eventos con incidencia muy baja, de manera que serían necesarios ensayos clínicos con grandes muestras, que nosotros hemos cuantificado en 4500 individuos según nuestros datos y otros estudios cuantifican entre 2000 y 6000 pacientes<sup>125</sup>. Un gran estudio multicéntrico sería necesario para dar respuesta a estas preguntas.



CONCLUSIONES

## 6. CONCLUSIONES

---

En pacientes programados para artroplastia simple de rodilla y de cadera con cifras de hemoglobina optimizadas preoperatoriamente:

1. El ácido tranexámico reduce el sangrado y las necesidades de transfusión de hemáties, aunque no reduce significativamente el número de pacientes que necesitan transfusión.
2. El ácido tranexámico, usado como profilaxis del sangrado quirúrgico, permite ahorros similares de sangrado y transfusión en cirugía de artroplastia simple de rodilla y de cadera.
3. La artroplastia simple de rodilla y cadera desarrollan un nivel de fibrinólisis similar en el postoperatorio inmediato.
4. El ácido tranexámico, usado como profilaxis del sangrado quirúrgico, reduce de forma similar la fibrinólisis asociada a las cirugías de artroplastia simple de rodilla y de cadera.
5. El uso de ácido tranexámico no induce mayor incidencia de tromboembolismos pulmonares o tromboembolismos venosos profundos.



BIBLIOGRAFÍA

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO | Chronic rheumatic conditions. WHO [Internet]. 2016 [cited 2020 Nov 30]; Available from: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>
2. OCDE. Health at a Glance 2019 [Internet]. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. OECD; 2019 Nov [cited 2020 Nov 30]. (Health at a Glance). Available from: <https://www.oecd.org/health/health-systems/health-at-a-glance-19991312.htm>
3. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: A systematic review of the literature. Vol. 113, *Anesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2010. p. 482–95.
4. Vuille-Lessard É, Boudreault D, Girard F, Ruel M, Chagnon M, Hardy JF. Red blood cell transfusion practice in elective orthopedic surgery: A multicenter cohort study. *Transfusion*. 2010 Oct;50(10):2117–24.
5. Sehat KR, Evans RL, Newman JH. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty: Correct management of blood loss should take hidden loss into account. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 2004;86(4):561–5.
6. Carling MS, Jeppsson A, Eriksson BI, Brisby H. Transfusions and blood loss in total hip and knee arthroplasty: A prospective observational study. *J Orthop Surg Res*. 2015 Mar 28;10(1).
7. Jans O, Kehlet H, Hussain Z, Johansson PI. Transfusion practice in hip arthroplasty - a nationwide study. *Vox Sang*. 2011 May;100(4):374–80.
8. Browne JA, Adib F, Brown TE, Novicoff WM. Transfusion rates are increasing following total hip arthroplasty: Risk factors and outcomes. *J Arthroplasty*. 2013 Sep;28(8 SUPPL):34–7.

9. Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, Vela E, Puig L, Escolano F. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. *Transfusion*. 2008;48(3):519–25.
10. Cong Wang, Songjie Ji, Zhifang Chen, Zhiwei Liu, Heng Zhou, Chunmin Li, et al. Dynamic changes of coagulation and fibrinolytic biomarkers in perioperative arthroplasty patients. *J Pak Med Assoc*. 2020 Sep 30;70(12(B)).
11. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GMT. What is really dangerous: Anaemia or transfusion? *Br J Anaesth*. 2011;107(SUPPL. 1):i41–59.
12. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest*. 1992;102(1):208–15.
13. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: A single-center cohort study. *Anesthesiology*. 2009;110(3):574–81.
14. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery : A multicenter cohort study. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):478–84.
15. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery. Focus on modifiable risk factors. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):495–502.
16. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2007 Jul;116(5):471–9.
17. Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB. Intraoperative Transfusion of 1 U to 2 U Packed Red Blood Cells Is Associated with Increased 30-Day Mortality, Surgical-Site Infection, Pneumonia, and Sepsis in General Surgery Patients. *J Am Coll Surg*. 2009;208(5).
18. Conlon NP, Bale EP, Herbison GP, McCarroll M. Postoperative anemia and quality of life after primary hip arthroplasty in patients over 65 years old. *Anesth Analg*. 2008 Apr;106(4):1056–61.
19. Jans Ø, Bandholm T, Kurbegovic S, Solgaard S, Kjærsgaard-Andersen P, Johansson PI, et al. Postoperative anemia and early functional outcomes after fast-track hip arthroplasty: A prospective cohort study. *Transfusion*. 2016 Apr 1;56(4):917–25.
20. Myers E, Grady PO, Dolan AM. The influence of preclinical anaemia on outcome following total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004;124(10):699–701.
21. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):409–17.
22. Carson JL, Sieber F, Cook DR, Hoover DR, Noveck H, Chaitman BR, et al. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Mar;385(9974):1183–9.
23. Muñiz-Díaz E. L'HEMOVIGILÀNCIA A CATALUNYA INFORME 2018 [Internet]. 2018 [cited 2021 Jun 3]. Available from: [https://www.bancsang.net/media/upload/arxiu/receptors/formularis\\_hemovigilancia/IHC\\_2018\\_interactiu.pdf](https://www.bancsang.net/media/upload/arxiu/receptors/formularis_hemovigilancia/IHC_2018_interactiu.pdf)
24. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GMT. What is really dangerous: anaemia or transfusion? 2011;

25. Shander A, Fink A, Javidroozi M, Erhard J, Farmer SL, Corwin H, et al. Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: The international consensus conference on transfusion outcomes. *Transfus Med Rev.* 2011 Jul;25(3):232-246.e53.
26. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB, Peterson ED, Gammie JS, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2010 Oct 13;304(14):1568-75.
27. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: The Austrian benchmark study. *Transfusion.* 2007 Aug;47(8):1468-80.
28. Boralessa H, Goldhill DR, Tucker K, Mortimer AJ, Grant-Casey J. National comparative audit of blood use in elective primary unilateral total hip replacement surgery in the UK. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009 Oct;91(7):599-605.
29. Barr PJ, Donnelly M, Cardwell CR, Parker M, Morris K, Bailie KEM. The appropriateness of red blood cell use and the extent of overtransfusion: Right decision? Right amount? *Transfusion.* 2011 Aug;51(8):1684-94.
30. Iván Flores-Rivera O, Karina Ramírez-Morales D, Martín Meza-Márquez J, Arturo Nava-López J. Fisiología de la coagulación. *Rev Mex Anesthesiol.* 2014;37:382-6.
31. O'Donnell JS, O'Sullivan JM, Preston RJS. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. Vol. 186, *British Journal of Haematology.* Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 24-36.
32. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2015;13(S1):S98-105.
33. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015 Jan 1;29(1):17-24.
34. Levy JH, Koster A, Quinones QJ, Milling TJ, Key NS. Antifibrinolytic therapy and perioperative considerations. Vol. 128, *Anesthesiology.* Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 657-70.
35. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. Cadasil. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):643-53.
36. Draxler DF, Medcalf RL, Gruen RL. Anti-fibrinolytics. In: *Trauma Induced Coagulopathy.* Springer International Publishing; 2016. p. 403-18.
37. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):2319-31.
38. Circus W, Wharf C, Tele UK, Agency EM. Assessment report Antifibrinolytics containing aprotinin, aminocaproic acid and tranexamic acid. Vol. 4. 2013.
39. Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid - An old drug still going strong and making a revival. Vol. 135, *Thrombosis Research.* 2015.
40. Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, Rodriguez JM, Hernandez D, Nassar I, et al. Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: A case control study followed by a randomized double-blind controlled trial. *Crit Care.* 2007 Nov 7;11(6).
41. Hatch DM, Atito-Narh E, Herschmiller EJ, Olufolabi AJ, Owen MD. Refractory status epilepticus after inadvertent intrathecal injection of tranexamic acid treated by magnesium sulfate. *Int J Obstet Anesth.* 2016 May 1;26:71-5.
42. Benoni G, Björkman S, Fredin H. Application of Pharmacokinetic Data from Healthy Volunteers for the Prediction of Plasma Concentrations of Tranexamic Acid in Surgical Patients. *Clin Drug Investig.* 1995 Nov 11;10(5):280-7.

43. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, Dong Y, Sujirattanawimol N, Oliver WC, et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2001;92(5):1131-6.
44. McCormack PL. Tranexamic Acid: A review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. Vol. 72, *Drugs*. Drugs; 2012. p. 585-617.
45. Pilbrant Å, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981 Jun;20(1):65-72.
46. Golightly LK, Teitelbaum I, Kiser TH, Levin DA, Barber GR, Jones MA, et al. Renal Pharmacotherapy Dosage Adjustment of Medications Eliminated by the Kidneys 123. New York: Springer Science+Business Media; 2013. 402-703 p.
47. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios FT. Ficha Técnica Ácido Tranexámico [Internet]. Vol. 18, *Novos Estudos Jurídicos*. 2013 [cited 2020 Dec 29]. p. 1. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/53939/FT\\_53939.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/53939/FT_53939.pdf)
48. David A Henry, Paul A Carless, Annette J Moxey, Dianne O'Connell, Barrie J Stokes, Dean A, Fergusson and KK. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. - PubMed - NCBI. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. p. CD001886.
49. Adler Ma SC, Brindle W, Burton G, Gallacher S, Hong FC, Manelius I, et al. Tranexamic acid is associated with less blood transfusion in off-pump coronary artery bypass graft surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011 Feb;25(1):26-35.
50. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: Systematic review and cumulative meta-analysis. Vol. 344, *BMJ* (Online). BMJ; 2012.
51. Shimizu K, Toda Y, Iwasaki T, Takeuchi M, Morimatsu H, Egi M, et al. Effect of tranexamic acid on blood loss in pediatric cardiac surgery: A randomized trial. *J Anesth*. 2011 Dec;25(6):823-30.
52. Özal E, Kuralay E, Bingöl H, Cingöz F, Ceylan S, Tatar H. Does tranexamic acid reduce desmopressin-induced hyperfibrinolysis? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Mar 1;123(3):539-43.
53. Deloge E, Amour J, Provenchère S, Rozec B, Scherrer B, Ouattara A. Aprotinin vs. tranexamic acid in isolated coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2017 May 1;34(5):280-7.
54. Dietrich W, Spannagl M, Boehm J, Hauner K, Braun S, Schuster T, et al. Tranexamic acid and aprotinin in primary cardiac operations: An analysis of 220 cardiac surgical patients treated with tranexamic acid or aprotinin. *Anesth Analg*. 2008;107(5):1469-78.
55. Beckerman Z, Shopen Y, Alon H, Cohen O, Nir RR, Adler Z, et al. Coronary artery bypass grafting after aprotinin: Are we doing better? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Jan;145(1):243-8.
56. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12;376(2):136-48.
57. Casati V, Della Valle P, Benussi S, Franco A, Gerli C, Baili P, et al. Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematochemical variables in coronary surgery: Comparison between on-pump and off-pump techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Jul;128(1):83-91.
58. Ker K, Beecher D, Roberts I. Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;7(7).

59. Hui S, Xu D, Ren Z, Chen X, Sheng L, Zhuang Q, et al. Can tranexamic acid conserve blood and save operative time in spinal surgeries? A meta-analysis. *Spine J*. 2018 Aug 1;18(8):1325–37.
60. Cheriyan T, Maier SP, Bianco K, Slobodyanyuk K, Rattenni RN, Lafage V, et al. Efficacy of tranexamic acid on surgical bleeding in spine surgery: A meta-analysis. Vol. 15, *Spine Journal*. 2015.
61. Badeaux J, Hawley D. A systematic review of the effectiveness of intravenous tranexamic acid administration in managing perioperative blood loss in patients undergoing spine surgery. *J Perianesthesia Nurs*. 2014 Dec 1;29(6):459–65.
62. Zhang F, Wang K, Li FN, Huang X, Li Q, Chen Z, et al. Effectiveness of tranexamic acid in reducing blood loss in spinal surgery: A meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1).
63. Gill JB, Chin Y, Levin A, Feng D. The use of antifibrinolytic agents in spine surgery: A meta-analysis. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2008 Nov 1;90(11):2399–407.
64. Yuan C, Zhang H, He S. Efficacy and Safety of Using Antifibrinolytic Agents in Spine Surgery: a Meta-Analysis. Miyata T, editor. *PLoS One*. 2013 Nov 22;8(11):e82063.
65. Yang B, Li H, Wang D, He X, Zhang C, Yang P. Systematic Review and Meta-Analysis of Perioperative Intravenous Tranexamic Acid Use in Spinal Surgery. Vol. 8, *PLoS ONE*. *PLoS One*; 2013.
66. Bai J, Zhang P, Liang Y, Wang J, Wang Y. Efficacy and safety of tranexamic acid usage in patients undergoing posterior lumbar fusion: A meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Aug 31;20(1).
67. Schouten ES, Van De Pol AC, Schouten ANJ, Turner NM, Jansen NJG, Bollen CW. The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid on blood loss and use of blood products in major pediatric surgery: A meta-analysis. Vol. 10, *Pediatric Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 182–90.
68. Verma K, Errico T, Diefenbach C, Hoelscher C, Peters A, Dryer J, et al. The relative efficacy of antifibrinolytics in adolescent idiopathic scoliosis: A prospective randomized trial. *J Bone Jt Surg - Am Vol*. 2014 Jun 21;96(10):e80(1).
69. Lykissas MG, Crawford AH, Chan G, Aronson LA, Al-Sayyad MJ. The effect of tranexamic acid in blood loss and transfusion volume in adolescent idiopathic scoliosis surgery: A single-surgeon experience. *J Child Orthop*. 2013 Jun;7(3):245–9.
70. Yagi M, Hasegawa J, Nagoshi N, Iizuka S, Kaneko S, Fukuda K, et al. Does the intraoperative tranexamic acid decrease operative blood loss during posterior spinal fusion for treatment of adolescent idiopathic scoliosis? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Oct 1;37(21).
71. Siotou K, Siotos C, Azizi A, Cheah MA, Seal SM, Redett RJ, et al. The Role of Antifibrinolytics in Reducing Blood Loss During Craniofacial or Orthognathic Surgical Procedures: A Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Jun 1;77(6):1245–60.
72. Zakhari A, Sanders AP, Solnik MJ. Tranexamic acid in gynecologic surgery. Vol. 36, *Current Medical Research and Opinion*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 513–20.
73. Topsoe MF, Bergholt T, Ravn P, Schouenborg L, Moeller C, Ottesen B, et al. Anti-hemorrhagic effect of prophylactic tranexamic acid in benign hysterectomy - A double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jul 1;215(1):72.e1-72.e8.
74. P. NA, B. J, S. G. Effect of prophylactic tranexamic acid on blood conservation in Indian women undergoing abdominal hysterectomy. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol*. 2018 Aug 27;7(9):3538.

75. Fusca L, Perelman I, Fergusson D, Boutet M, Chen I. The Effectiveness of Tranexamic Acid at Reducing Blood Loss and Transfusion Requirement for Women Undergoing Myomectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 41, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. Elsevier Inc; 2019. p. 1185-1192.e1.
76. Martin-Hirsch PPL, Bryant A. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
77. Kietpeerakool C, Supoken A, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Effectiveness of tranexamic acid in reducing blood loss during cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
78. Longo MA, Cavalheiro BT, de Oliveira Filho GR. Systematic review and meta-analyses of tranexamic acid use for bleeding reduction in prostate surgery. Vol. 48, *Journal of Clinical Anesthesia*. Elsevier Inc.; 2018. p. 32-8.
79. Wang Z, He X, Bai Y, Wang J. Can tranexamic acid reduce the blood transfusion rate in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy? A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2020;48(4).
80. Ping WD, Zhao QM, Sun HF, Lu HS, Li F. Role of tranexamic acid in nasal surgery: A systemic review and meta-analysis of randomized control trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr 1;98(16):e15202.
81. Kozek-Langenecker SA, 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*. 2013;30(6).
82. van Galen KPM, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJJ, Schutgens REG. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or von willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
83. Houston BL, Uminski K, Mutter T, Rimmer E, Houston DS, Menard CE, et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Major Non-Cardiac Surgeries at High Risk for Transfusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 34, *Transfusion Medicine Reviews*. W.B. Saunders; 2020. p. 51-62.
84. Srivaths L V., Dietrich JE, Yee DL, Sangi-Haghpeykar H, Mahoney D. Oral Tranexamic Acid versus Combined Oral Contraceptives for Adolescent Heavy Menstrual Bleeding: A Pilot Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015 Aug 1;28(4):254-7.
85. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:2105-16.
86. Sentilhes L, Winer N, Azria E, Sénat M-V, Le Ray C, Vardon D, et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):731-42.
87. Shakur h, Roberts I, Bautista R et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32.
88. Cole E, Davenport R, Willett K, Brohi K. Tranexamic acid use in severely injured civilian patients and the effects on outcomes a prospective cohort study. *Ann Surg*. 2015;261(2):390-4.

89. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military application of tranexamic acid in trauma emergency resuscitation (MATTERs) study. *Arch Surg*. 2012 Feb;147(2):113–9.
90. Guyette FX, Brown JB, Zenati MS, Early-Young BJ, Adams PW, Eastridge BJ, et al. Tranexamic Acid during Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage after Injury: A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020;
91. Neeki MM, Dong F, Toy J, Vaezazizi R, Powell J, Wong D, et al. Tranexamic acid in civilian trauma care in the California Prehospital Antifibrinolytic Therapy study. *West J Emerg Med*. 2018;19(6):977–86.
92. Nishida T, Kinoshita T, Yamakawa K. Tranexamic acid and trauma-induced coagulopathy. Vol. 5, *Journal of Intensive Care*. BioMed Central Ltd.; 2017.
93. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Nov 9;394(10210):1713–23.
94. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJE, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
95. Lee PL, Yang KS, Tsai HW, Hou SK, Kang YN, Chang CC. Tranexamic acid for gastrointestinal bleeding: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Emerg Med*. 2020;
96. Tsai YS, Hsu LW, Wu MS, Chen KH, Kang YN. Effects of Tranexamic Acid on Hemoptysis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 40, *Clinical Drug Investigation*. Adis; 2020. p. 789–97.
97. Joseph J, Martinez-Devesa P, Bellorini J, Burton MJ. Tranexamic acid for patients with nasal haemorrhage (epistaxis). Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
98. Compels MM, Lock RJ. C1 inhibitor deficiency: Management. *Clin Exp Dermatol*. 2005 Nov;30(6):737–40.
99. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Bini SA, Clarke HD, et al. Tranexamic Acid Use in Total Joint Arthroplasty: The Clinical Practice Guidelines Endorsed by the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Socie. *J Arthroplasty*. 2018 Oct 1;33(10):3065–9.
100. Huang F, Wu D, Ma G, Yin Z, Wang Q. The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: A meta-analysis. *J Surg Res*. 2014 Jan;186(1):318–27.
101. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology*. 2006;105(5):1034–46.
102. 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*. 2014;24(4):545–51.
103. Lin ZX, Woolf SK. Safety, efficacy, and cost-effectiveness of tranexamic acid in orthopedic surgery. *Orthopedics*. 2016 Mar 1;39(2):119–30.
104. Gillette BP, Maradit Kremers H, Duncan CM, Smith HM, Trousdale RT, Pagnano MW, et al. Economic impact of tranexamic acid in healthy patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013;28(8 SUPPL):137–9.

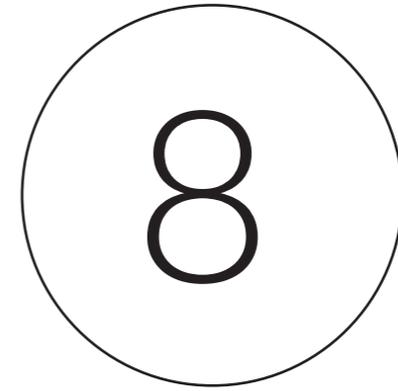
105. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2018 Oct 1;33(10):3090-3098.e1.
106. Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion*. 2005 Aug;45(8):1302-7.
107. Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care*. 2003 Oct;31(5):529-37.
108. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thromb Res*. 2009 Mar;123(5):687-96.
109. Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2012 Jul 3;94(13):1153-9.
110. 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*. 2011;93(12):1577-85.
111. 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*. 2013 Jan;6:184.
112. Gianakos AL, Hurley ET, Haring RS, Yoon RS, Liporace FA. Reduction of Blood Loss by Tranexamic Acid Following Total Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *JBJS Rev*. 2018 May 1;6(5):e1.
113. 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. Vol. 96 B, *Bone and Joint Journal*. British Editorial Society of Bone and Joint Surgery; 2014. p. 1005-15.
114. Panteli M, Papakostidis C, Dahabreh Z, Giannoudis P V. Topical tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and meta-analysis. Vol. 20, *Knee*. Knee; 2013. p. 300-9.
115. 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*. 2013;37(3):441-5.
116. 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 knee. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Springer New York LLC; 2012. p. 2605-12.
117. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2018 Oct 1;33(10):3083-3089.e4.
118. Gruen RL, Jacobs IG, Reade MC. Trauma and tranexamic acid. Vol. 199, *Medical Journal of Australia*. Med J Aust; 2013. p. 310-1.
119. Myers SP, Kutcher ME, Rosengart MR, Sperry JL, Peitzman AB, Brown JB, et al. Tranexamic acid administration is associated with an increased risk of posttraumatic venous thromboembolism. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019 Jan 1;86(1):20-7.
120. Lier H, Maegele M, Shander A. Tranexamic Acid for Acute Hemorrhage: A Narrative Review of Landmark Studies and a Critical Reappraisal of Its Use Over the Last Decade. Vol. 129, *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 1574-84.

121. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Opperer M, et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: Retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ*. 2014;349.
122. Duncan CM, Gillette BP, Jacob AK, Sierra RJ, Sanchez-Sotelo J, Smith HM. Venous thromboembolism and mortality associated with tranexamic acid use during total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015 Feb 1;30(2):272–6.
123. Poeran J, Chan JJ, Zubizarreta N, Mazumdar M, Galatz LM, Moucha CS. Safety of Tranexamic Acid in Hip and Knee Arthroplasty in High-risk Patients. *Anesthesiology*. 2021 Apr 15;
124. Sabbag OD, Abdel MP, Amundson AW, Larson DR, Pagnano MW. Tranexamic Acid Was Safe in Arthroplasty Patients With a History of Venous Thromboembolism: A Matched Outcome Study. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9):S246–50.
125. Montroy J, Fergusson NA, Hutton B, Lavallée LT, Morash C, Cagiannos I, et al. The Safety and Efficacy of Lysine Analogues in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 31, *Transfusion Medicine Reviews*. W.B. Saunders; 2017. p. 141–8.
126. Sharma V, Katznelson R, Jerath A, Garrido-Olivares L, Carroll J, Rao V, et al. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: A multivariate analysis in 11 529 patients. *Anaesthesia*. 2014 Feb;69(2):124–30.
127. Taam J, Yang QJ, Pang KS, Karanicolas P, Choi S, Wasowicz M, et al. Current Evidence and Future Directions of Tranexamic Acid Use, Efficacy, and Dosing for Major Surgical Procedures. Vol. 34, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. W.B. Saunders; 2020. p. 782–90.
128. Chen Z-Y, Wu H-Z, Zhu P, Feng X-B. Postoperative Changes in Hemoglobin and Hematocrit in Patients Undergoing Primary Total Hip and Knee Arthroplasty. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Jul 20;128(14):1977–9.
129. Brecher ME, Monk T, Goodnough LT. A standardized method for calculating blood loss. *Transfusion*. 1997 Oct;37(10):1070–4.
130. Benoni G, Lethagen S, Fredin H. THE EFFECT OF TRANEXAMIC ACID ON LOCAL AND PLASMA FIBRINOLYSIS DURING TOTAL KNEE ARTHROPLASTY. *Thromb Res*. 1997 Feb;85(3):195–206.
131. Oremus K, Sostaric S, Trkulja V, Haspl M. Influence of tranexamic acid on postoperative autologous blood retransfusion in primary total hip and knee arthroplasty: A randomized controlled trial. *Transfusion*. 2014 Jan;54(1):31–41.
132. Gibon E, Courpied JP, Hamadouche M. Total joint replacement and blood loss: What is the best equation? Vol. 37, *International Orthopaedics*. Int Orthop; 2013. p. 735–9.
133. Yang Y, Zhao X, Gao L, Wang Y, Wang J. Incidence and associated factors of delirium after orthopedic surgery in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. Vol. 33, *Aging Clinical and Experimental Research*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 1493–506.
134. Almustafa MA, Ewen AM, Deakin AH, Picard F, Clarke J V., Mahmood FF. Risk Factors for Surgical Site Infection Following Lower Limb Arthroplasty: A Retrospective Cohort Analysis of 3932 Lower Limb Arthroplasty Procedures in a High Volume Arthroplasty Unit. *J Arthroplasty*. 2018 Jun 1;33(6):1861–7.
135. Pruzansky JS, Bronson MJ, Grelsamer RP, Strauss E, Moucha CS. Prevalence of modifiable surgical site infection risk factors in hip and knee joint arthroplasty patients at an urban academic hospital. *J Arthroplasty*. 2014 Feb;29(2):272–6.

136. Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, Yu S, Jeffries JJ, Silverton CD. Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29(9 SUPPL.):189–92.
137. Huang F, Wu Y, Yin Z, Ma G, Chang J. A systematic review and meta-analysis of the use of antifibrinolytic agents in total hip arthroplasty. *HIP Int*. 2015 Nov 1;25(6):502–9.
138. Peng Zhang MM, Jifeng Li MM, Xiao Wang MM. Combined versus single application of tranexamic acid in total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 43, *International Journal of Surgery*. Elsevier Ltd; 2017. p. 171–80.
139. Sukeik M, Alshryda S, Powell J, Haddad FS. The effect of tranexamic acid on wound complications in primary total Hip Arthroplasty: A meta-analysis. Vol. 18, *Surgeon*. Elsevier Ltd; 2020. p. 53–61.
140. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 2011 Jan;93 B(1):39–46.
141. Zhou XD, Tao LJ, Li J, Wu LD. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013 Jul;133(7):1017–27.
142. Klenerman L, Chakrabarti R, Mackie I, Brozovic M, Stirling Y. CHANGES IN HÆMOSTATIC SYSTEM AFTER APPLICATION OF A TOURNIQUET. *Lancet*. 1977 May 7;309(8019):970–2.
143. Dahl OE. The role of the pulmonary circulation in the regulation of coagulation and fibrinolysis in relation to major surgery. Vol. 11, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. W.B. Saunders; 1997. p. 322–8.
144. Ekbäck G, Axelsson K, Rytberg L, Edlund B, Kjellberg J, Weckström J, et al. Tranexamic acid reduces blood loss in total hip replacement surgery. *Anesth Analg*. 2000;91(5):1124–30.
145. Blanié A, Bellamy L, Rhayem Y, Flaujac C, Samama CM, Fontenay M, et al. Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study. *Thromb Res*. 2013 Jan;131(1):e6–11.
146. Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: A meta-analysis. *Anaesth Intensive Care*. 2003;31(5):529–37.
147. Lei YT, Xie JW, Huang Q, Huang W, Pei FX. The antifibrinolytic and anti-inflammatory effects of a high initial-dose tranexamic acid in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Int Orthop*. 2020 Mar 1;44(3):477–86.
148. Anghel L, Sascău R, Radu R, Stătescu C. From Classical Laboratory Parameters to Novel Biomarkers for the Diagnosis of Venous Thrombosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 11;21(6):1920.
149. Katsumata S, Nagashima M, Kato K, Tachihara A, Wauke K, Saito S, et al. Changes in coagulation-fibrinolysis marker and neutrophil elastase following the use of tourniquet during total knee arthroplasty and the influence of neutrophil elastase on thromboembolism. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Apr;49(4):510–6.
150. Kuitunen A, Hiippala S, Vahtera E, Rasi V, Salmenperä M. The effects of aprotinin and tranexamic acid on thrombin generation and fibrinolytic response after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Oct;49(9):1272–9.
151. Reikerås O, Clementsen T. Time course of thrombosis and fibrinolysis in total knee arthroplasty with tourniquet application. Local versus systemic activations. *J Thromb Thrombolysis*. 2009 Dec 6;28(4):425–8.

152. Kojima T, Gando S, Morimoto Y, Mashio H, Goda Y, Kawahigashi H, et al. Systematic elucidation of effects of tranexamic acid on fibrinolysis and bleeding during and after cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Res.* 2001 Dec 1;104(5):301-7.
153. Burleson A, Guler N, Banos A, Syed D, Wanderling C, Hoppensteadt D, et al. Perioperative Factors and Their Effect on the Fibrinolytic System in Arthroplasty Patients. 2016;
154. Ellis MH, Fredman B, Zohar E, Ifrach N, Jedeikin R. The effect of tourniquet application, tranexamic acid, and desmopressin on the procoagulant and fibrinolytic systems during total knee replacement. *J Clin Anesth.* 2001 Nov;13(7):509-13.
155. Zhang YM, Yang B, Sun XD, Zhang Z, Figueiredo N. Combined intravenous and intra-articular tranexamic acid administration in total knee arthroplasty for preventing blood loss and hyperfibrinolysis: A randomized controlled trial. *Med (United States).* 2019 Feb 1;98(7).
156. Jiménez JJ, Iribarren JL, Brouard M, Hernández D, Palmero S, Jiménez A, et al. Safety and Effectiveness of two treatment regimes with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: A randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial. *J Cardiothorac Surg.* 2011 Oct 14;6(1):138.
157. Zhang XC, Sun MJ, Pan S, Rui M, Zhao FC, Zha GC, et al. Intravenous administration of tranexamic acid in total hip arthroplasty does not change the blood coagulopathy: a prospective thrombelastography analysis. *J Orthop Surg.* 2020;28(3).
158. Dahl OE, Harenberg J, Wexels F, Preissner KT. Arterial and venous thrombosis following trauma and major orthopedic surgery: Molecular mechanisms and strategies for intervention. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(2):141-5.
159. Januel J-M, Chen G, Riffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, et al. Symptomatic In-Hospital Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Following Hip and Knee Arthroplasty Among Patients. *Jama.* 2012;307(3):294-303.
160. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: The RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007 Nov;5(11):2178-85.
161. JS G, BL D, PC C, CW F, RJ F, MH H, et al. Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate vs North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty Surgery. *J Arthroplasty.* 2009 Jan;24(1):1-9.
162. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman M V., Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2765-75.
163. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007 Sep 15;370(9591):949-56.
164. Schellong SM, Beyer J, Kakkar AK, Halbritter K, Eriksson BI, Turpie AGG, et al. Ultrasound screening for asymptomatic deep vein thrombosis after major orthopaedic surgery: The VENUS study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(7):1431-7.
165. Gandhi R, Salonen D, Geerts WH, Khanna M, McSweeney S, Mahomed NN. A Pilot Study of Computed Tomography-Detected Asymptomatic Pulmonary Filling Defects After Hip and Knee Arthroplasties. *J Arthroplasty.* 2012 May;27(5):730-5.

166. Vigdorichik JM, Riesgo AM, Lincoln D, Markel DC. Pulmonary Findings on Computed Tomography in Asymptomatic Total Joint Arthroplasty Patients. *J Knee Surg.* 2016 Aug 1;29(6):478–81.
167. Pitto RP, Koessler M, Draenert K. Prophylaxis of fat and bone marrow embolism in cemented total hip arthroplasty. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research.* Lippincott Williams and Wilkins; 1998. p. 23–34.
168. Warwick D, Friedman RJ, Agnelli G, Gil-Garay E, Johnson K, FitzGerald G, et al. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(6):799–807.
169. Jules-Elysee KM, Tseng A, Sculco TP, Baaklini LR, McLawhorn AS, Pickard AJ, et al. Comparison of Topical and Intravenous Tranexamic Acid for Total Knee Replacement: A Randomized Double-Blinded Controlled Study of Effects on Tranexamic Acid Levels and Thrombogenic and Inflammatory Marker Levels. *J Bone Jt Surg - Am Vol.* 2019 Dec 4;101(23):2120–8.



ANEXO



## Revista Española de Anestesiología y Reanimación

[www.elsevier.es/redar](http://www.elsevier.es/redar)



### ORIGINAL

## Ensayo clínico sobre el efecto del ácido tranexámico en el sangrado y la fibrinólisis durante la artroplastia simple de cadera y rodilla



J. Alvarez<sup>a,\*</sup>, F.J. Santiveri<sup>a</sup>, M.I. Ramos<sup>a</sup>, L. Gallart<sup>a</sup>, L. Aguilera<sup>a</sup> y L. Puig-Verdie<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Anestesia Reanimación y Terapia del Dolor, Parc de Salut MAR, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Parc de Salut MAR, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

Recibido el 14 de septiembre de 2018; aceptado el 25 de enero de 2019  
 Disponible en Internet el 20 de marzo de 2019

#### PALABRAS CLAVE

Sangrado;  
 Transfusión  
 sanguínea;  
 Coagulación;  
 Trombosis;  
 Artroplastia  
 de cadera;  
 Artroplastia  
 de rodilla

#### Resumen

**Objetivo:** La isquemia derivada de la aplicación del torniquete es un factor fibrinolítico que podría potenciar la eficacia del ácido tranexámico (ATx) en artroplastia total de rodilla (ATR) frente a la artroplastia total de cadera (ATC). Nuestro objetivo es comparar el efecto del ATx sobre sangrado y fibrinólisis en estas 2 artroplastias, valorando la incidencia de complicaciones. **Método:** Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y doble ciego. Los pacientes programados para ATR o ATC recibían ATx (2 infusiones 10 mg/kg) o placebo. Se cuantificó sangrado y parámetros de fibrinólisis, y se detectaron complicaciones tromboembólicas con ecografía doppler y tomografía computarizada.

**Resultados:** Fueron incluidos 44 pacientes (11 ATC y 11 ATR tratados con ATx; 11 ATC y 11 ATR fueron controles). El sangrado fue significativamente menor en el grupo tratado con ATx (promedio 921 mL vs. 1383 mL en ATC y 969 mL vs. 1223 mL en ATR) y se necesitaron menos transfusiones (ninguna frente a 5 unidades en grupo control). El ATx fue igualmente eficaz en la reducción del sangrado en ambas cirugías (reducción del 33% en ATC y del 21% en ATR). El gran incremento medio de dímero D entre el periodo basal y las 6 h (1.004 a 10.284 µg/L en ATC y 571 a 6.480 µg/L en ATR) es atenuado por el uso de ATx (1.077 a 2.590 µg/L en ATC y 655 a 2.535 µg/L en ATR). No hubo diferencias significativas en eventos tromboembólicos.

**Conclusiones:** El ATx profiláctico es igualmente efectivo en ATR y ATC para reducir sangrado. Ambas cirugías tienen efecto similar sobre la fibrinólisis.

© 2019 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [94188@hospitaldelmar.cat](mailto:94188@hospitaldelmar.cat) (J. Alvarez).

<https://doi.org/10.1016/j.redar.2019.01.011>

0034-9356/© 2019 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**

Blood-loss;  
Blood-transfusion;  
Blood-coagulation;  
Thrombosis;  
Knee replacement;  
Hip replacement

**Clinical trial on the effect of tranexamic acid on bleeding and fibrinolysis in primary hip and knee replacement****Abstract**

**Background:** Tourniquet-induced ischaemia could increase fibrinolysis and enhance tranexamic acid (TXA) efficacy in total knee arthroplasty (TKA) compared to total hip arthroplasty (THA). The aims of this study are to compare the effect of TXA on bleeding and fibrinolysis in both types of surgery, and to record thromboembolic complications.

**Methods:** A prospective double-blind study was conducted on patients scheduled for TKA or THA who received TXA (2 bolus of 10 mg/kg) or placebo. Bleeding and fibrinolysis were evaluated. Doppler-ultrasound and computed tomography were performed in order to assess any thromboembolic complications.

**Results:** A total of 44 patients were included (11 THA and 11 TKA treated with TXA; 11 THA and 11 TKA as controls). Blood losses were significantly lower in the TXA group (mean 921 mL vs 1,383 mL in THA and 969 mL vs 1,223 mL in TKA), and no transfusions were needed with TXA, whereas 5 blood units were transfused in controls. TXA was equally effective in reducing bleeding in both surgeries (33% in THA and 21% in TKA). The significant mean increase in D-dimers from baseline to 6 hours after surgery (1,004 ug/L to 10,284 ug/L in THA and 571 ug/L to 6,480 ug/L in TKA) was attenuated by TXA (1,077 ug/L to 2,590 ug/L in THA and 655 ug/L to 2,535 ug/L in TKA). There were no differences in thromboembolic episodes.

**Conclusions:** Prophylactic use of tranexamic acid is equally effective in reducing bleeding in TKA and THA. Both surgeries have a similar effect on fibrinolysis.

© 2019 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La artroplastia total de cadera (ATC) y la artroplastia total de rodilla (ATR) son cirugías que frecuentemente requieren transfusiones.

Diferentes estudios han verificado la efectividad del ácido tranexámico (ATx) para reducir el sangrado y las transfusiones en los pacientes sometidos a estas cirugías<sup>1-4</sup>.

Sin embargo, todavía hay controversias acerca de algunos aspectos del mecanismo de acción del ATx. Algunos autores describen un efecto local antifibrinolítico en el campo quirúrgico por la acumulación en el espacio extracelular<sup>5</sup>, sin detectar un efecto sistémico<sup>6</sup>, lo cual sería relevante para evitar formación de coágulos en otros territorios. También se especula que la isquemia producida por el torniquete en la ATR genera más fibrinólisis local<sup>6,7</sup> y por tanto el uso del antifibrinolítico sería más eficaz.

En los metanálisis publicados hasta la fecha, el ATx no se relaciona con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)<sup>2,3,4,8</sup>. Sin embargo, no hay estudios en los que el objetivo principal fuese la detección de complicaciones tromboembólicas.

La hipótesis del trabajo es que la cirugía que se realiza con isquemia puede inducir fibrinólisis mayor. Bajo este precepto, un tratamiento antifibrinolítico debería ser más efectivo y el ahorro de sangre sería mayor.

El objetivo principal es comparar el efecto de una dosis concreta sobre las transfusiones y el sangrado en cada una de las cirugías.

Un objetivo secundario es la comparación del efecto que tiene sobre la fibrinólisis en los 2 procedimientos. Se pretende valorar si la activación de la fibrinólisis es mayor en la cirugía con isquemia, y posteriormente, cómo influye sobre ellos el uso del antifibrinolítico.

Finalmente, verificaremos la aparición de complicaciones tromboembólicas mediante búsqueda proactiva y prospectiva en todos los pacientes, antes incluso de que se produzca una manifestación clínica.

**Material y métodos**

El estudio fue aprobado por la AEMPS (EudraCT2007-000193-22).

Los pacientes programados para ATR y ATC se consideraron candidatos para el estudio. Los criterios de exclusión fueron: alergia al ATx o contraste radiológico, historia de tromboembolismos (para evitar la exposición a ATx de pacientes con algún tipo de trombofilia no conocida), coagulopatía y fracaso renal con filtrado glomerular inferior a 60 mL/min/m<sup>2</sup>. No se consideraron criterios de exclusión la enfermedad cerebrovascular, la isquemia coronaria, el tratamiento con aspirina a dosis 100 mg/día o anticoagulantes tras su retirada y normalización de coagulación.

Tras la firma del consentimiento, se asignaba un número identificador correlativo a cada paciente. A través de un software específico, cada número se asignaba aleatoriamente con un sobre sellado que especificaba el tratamiento con placebo o ATx.

Un anestésista independiente preparaba 2 viales que contenían 10 mg/kg de ATx (Amchafibrin, Laboratorios Fides-Ecopharma) o placebo (suero salino fisiológico).

Con un diseño a doble ciego, el investigador administraba la medicación en 2 infusiones: 30 min antes de la incisión quirúrgica y 3 h más tarde.

El protocolo anestésico priorizaba el uso de anestesia espinal pero permitía la anestesia general.

En el caso de la ATR, el torniquete de isquemia se inflaba hasta 350 mmHg durante la cirugía.

Las prótesis seleccionadas fueron: prótesis cementada U2 (United Orthopedic Corporation) en ATR y Shy-Karey (Surgical) en ATC.

A las 6 h del final de la cirugía se administraban 3.500 UI/día de bemparina, hasta la 3.<sup>a</sup>-4.<sup>a</sup> semana postoperatoria.

Cuando la hemoglobina (Hb) era inferior a 8 g/dL o el paciente presentaba signos-síntomas de anemia el protocolo permitía la transfusión de un concentrado de hemáties. Todos los pacientes llevaban un drenaje recuperador (Bellovac ABT, Astra Tech, S.A. L'Hospitalet de Llobregat) y si el volumen recogido era superior a 400 mL se reinfundía a las 6 h postoperatorias, tras la extracción de las muestras destinadas al análisis de fibrinólisis.

Procesamos muestras de sangre antes de la inducción anestésica, al finalizar la intervención, a las 6 h y a las 96 h postoperatorias. Otras determinaciones sanguíneas intermedias podían requerirse antes del 4.º día postoperatorio, para ayudar a la decisión transfusional. Por otro lado, hay bibliografía que refiere el 4.º día postoperatorio como el momento en que estas cirugías registran los valores más bajos de Hb<sup>9</sup>.

La sangre fue extraída en tubos con citrato sódico 3,2% (coagulación/fibrinólisis), EDTA 15% (hemograma) o heparina-litio (bioquímica).

Los test realizados fueron: concentración de Hb, hematocrito, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, ratio de tiempo parcial de tromboplastina activada y fibrinógeno Clauss (todos ellos de acuerdo a los métodos estándar en nuestro hospital). Se procesaron muestras que fueron enviadas a un laboratorio externo de forma diferida, para análisis conjunto de fibrinólisis y coagulación. Esto se hizo siguiendo las indicaciones exigidas de almacenamiento a largo plazo. Para ello la sangre fue centrifugada a 2.000 G (20 min) y el plasma extraído fue congelado a -70 °C. Los análisis ELISA realizados fueron: dímero D (Asserachrom D-Dimer, Roche), complejos de plasmina-antiplasmina (PAP) (Technozym PAP complex, Technoclone ELISA kit), complejos de trombina-antitrombina (TAT) (Enzygnost TAT micro ELISA system, Siemens) e inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 (PAI-1) (Zymutest PAI-1 Activity por Hyphen).

Se estimaron las pérdidas hemáticas a partir de la sangre recolectada en aspiradores, descontando el volumen de líquido de lavado y pesando las gasas empleadas. En el caso de cirugía de rodilla, al usar isquemia, se asumió como sangrado cero puesto que el volumen no fue clínicamente relevante. Se valoró el drenaje quirúrgico a las 96 h. Finalmente se estimó el sangrado total a partir de la variación del hematocrito entre el preoperatorio y las 96 h postoperatorias, basado en el algoritmo de Brecher<sup>10</sup>.

A las 96 h postoperatorias se realizó búsqueda activa de complicaciones tromboembólicas a todos los pacientes:

1) Ultrasonografía con transductor lineal 5 MHz que exploraba desde ingle y distalmente, vena femoral común hacia el sistema venoso profundo (femoral superficial, poplítea, tibial posterior y ramas peroneas). Se verificaba la compresibilidad de los vasos indicativa de ausencia de TVP.

2) Angiotomografía computarizada (TC-Somatom-Sensation 16™, Siemens). Tras inyección de contraste yodado se realizaban cortes con un ancho de colimación de 0,75 mm, reconstrucción de 1 mm y superposición de 0,4 mm, a nivel pulmonar para detectar EP.

Con el fin de minimizar el riesgo de sesgo en el análisis, un único radiólogo realizó todos los ecodoppler y otro diferente las tomografías.

Durante el periodo postoperatorio realizamos una exploración física diaria para detectar signos de trombosis, indicándose doppler o tomografía computarizada pulmonar si existía sospecha.

A los 3 meses del alta hospitalaria se realizaba una llamada de control orientada a detectar estas complicaciones.

Finalmente, al año de la cirugía, se completaba el seguimiento revisando los registros hospitalarios y la historia clínica compartida de atención primaria. También se verificaba la presencia de complicaciones tromboembólicas tardías.

**Análisis estadístico**

La variable principal era el porcentaje de pacientes que precisaban transfusión. Variables secundarias eran el sangrado postoperatorio, y la incidencia de TVP y EP. También se comparaban parámetros de coagulación y fibrinólisis.

El tamaño de la muestra fue calculado con M.A.S. software (Glaxo-Wellcome) y para ello solo se tuvo en cuenta la variable principal y uno de los parámetros de fibrinólisis, puesto que intentar encontrar diferencias en todas las variables secundarias (y en especial las complicaciones tromboembólicas) implicaría un estudio de gran magnitud, fuera del alcance de los investigadores. Los objetivos aceptados en el grupo control fueron el porcentaje de transfusión en nuestra institución (18%)<sup>11</sup>. Un cambio en el porcentaje de transfusiones del 75% se consideró significativo. Con un error tipo 1 = 0,05 (z(1-alfa) = 1,96) y error tipo 2 = 0,1 (z(1-beta) = 1,28), test unilateral y un porcentaje de pérdidas del 5%, el tamaño muestral calculado fue 42 sujetos. En cuanto a los parámetros de fibrinólisis, se aceptó como significativa una diferencia mínima en dímeros D de 2.000 µg/L<sup>6</sup>, asumiendo el mismo riesgo alfa de 0,05 y beta inferior a 0,2 en un contraste bilateral eran necesarios 7 sujetos por cada grupo (total 28), asumiendo una DE de 1.000 µg/L. Al ser superior el primer tamaño muestral se adoptó este.

La necesidad de transfusión, parámetros biológicos, analíticos y radiológicos o la incidencia de efectos adversos fueron comparados usando una prueba chi-cuadrado, corrección de Yates o la prueba de Fisher para variables categóricas. El análisis de la varianza fue usado para la comparación de variables cuantitativas. Pruebas no paramétricas (chi-cuadrado y Kruskal-Wallis) fueron aplicadas en variables con distribución no normal (Levene-statistic). La significación estadística fue establecida con p < 0,05.

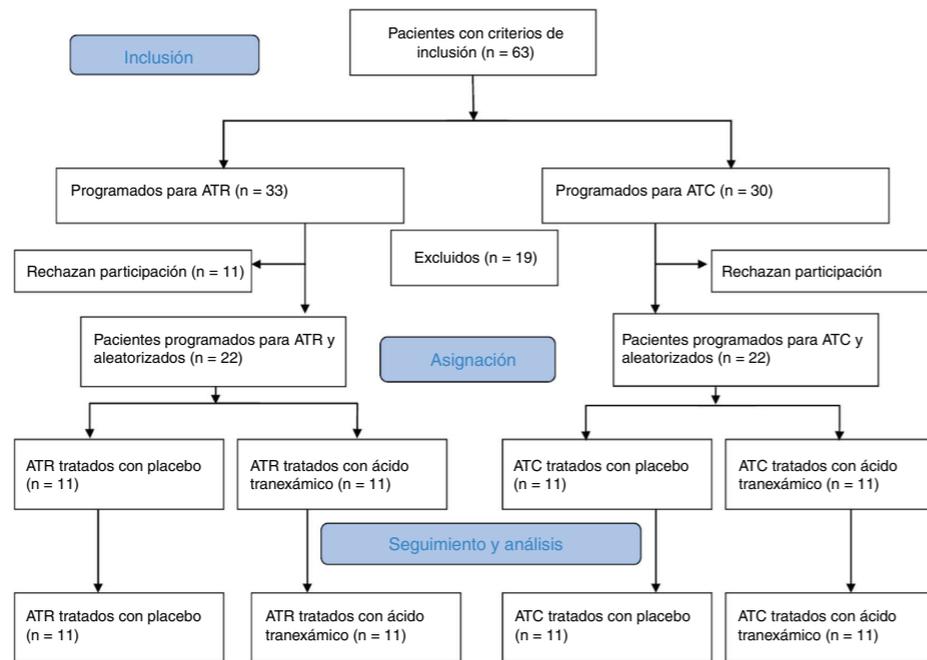


Figura 1 Diagrama de flujo.

## Resultados

Se propuso participar a 63 pacientes. Treinta y tres programados para cirugía de ATR y 30 de ATC. Once pacientes programados para ATR y 8 para ATC decidieron no participar. Finalmente, 22 pacientes programados para ATR fueron aleatorizados para recibir ATx (n=11) o placebo (n=11) y 22 pacientes programados para ATC fueron aleatorizados para ATx (n=11) o placebo (n=11). Ninguno de los pacientes aleatorizados salió del estudio una vez incluidos (fig. 1).

Siete pacientes (5 en el grupo control y 2 en el grupo tratado con ATx) recibieron hierro elemental y uno (en grupo control) recibió además eritropoyetina humana recombinante, para reducir el riesgo de transfusiones. Los pacientes en los 4 grupos establecidos eran comparables en términos de edad, sexo, índice de masa corporal, ASA score y otros parámetros preoperatorios y postoperatorios controlados (tablas 1 y 2).

En el estudio se incluyeron pacientes de riesgo tromboembólico. En el grupo control había 2 pacientes con historia de ictus, uno con enfermedad coronaria, otro con fibrilación auricular y otro con arteriopatía periférica. En el grupo de ATx, 2 pacientes tenían cardiomiopatía hipertensiva, uno fibrilación auricular y otro estenosis aórtica.

La tabla 3 resume los resultados en cuanto a eficacia y seguridad. Se evidencia un descenso en el sangrado, medido por el volumen del drenaje postoperatorio, en el grupo ATx [media (DE)], 190 (167)mL en ATC y 392 (376) mL en ATR vs. 449 (355)mL en ATC y 518 (339)mL en ATR

con placebo. No hubo diferencias en las pérdidas sanguíneas ocultas estimadas (sangrado total estimado menos volumen drenajes).

Hubo una reducción mayor y más precoz de la Hb en el grupo placebo (tabla 3). La Hb disminuye menos en los pacientes tratados con ATx: en el grupo ATx la Hb disminuye como media 2,83 g/dL en ATC y 2,35 g/dL en ATR, mientras que en el grupo control la Hb disminuye como media 3,98 g/dL en ATC y 3,45 en ATR. El sangrado total estimado fue también menor en el grupo ATx: 921 mL (DE 467) en ATC y 969 mL (498) en ATR, frente al grupo control: 1.383 mL (610) en ATC y 1.223 mL (1013) en ATR y esta diferencia fue significativa. Se deduce así que los pacientes operados de ATC y ATR sangraban un 34% y un 21% menos respectivamente cuando se empleaba ATx.

En el grupo control, se transfundieron 5 unidades de concentrados de hemáties(UCH), frente a ninguna en el grupo ATx(p < 0,05). Dos pacientes operados de ATR en el grupo control recibieron sangre (uno 2 UCH y el otro 3 UCH).

Al final del estudio no hubo diferencias en cuanto a la concentración sérica de Hb, debido a la reinfusión de la sangre drenada y a la transfusión.

El efecto de la cirugía y el ATx en los parámetros de coagulación-fibrinólisis se resume en la tabla 4. Los parámetros de fibrinólisis incrementan en ambas cirugías de forma similar al comparar los valores preoperatorios y postoperatorios. Los dímeros D aumentan en ATC de 1.004 µg/L (DE 1.056) a 10.248 µg/L (4.106) y en ATR de 571 µg/L (290) a 6.480 µg/L (3.520). De forma similar, PAP aumenta de 335 µg/L (307) a 1984 µg/L (955) en ATC, y de 428 µg/L (323)

Tabla 1 Datos demográficos y preoperatorios de los pacientes

	Artroplastia total cadera		Artroplastia total rodilla	
	Control (n = 11)	Grupo ATx (n = 11)	Control (n = 11)	Grupo ATx (n = 11)
Edad (años)	70 (12,4)	68,4 (9,4)	72,4 (7,1)	70 (7,5)
Hombres/mujeres (n)	4/7	3/8	2/9	3/8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,2 (6,2)	29,1 (4,4)	34,6 (8,9)	34,1 (7)
ASA II/III/IV (n)	8/3/0	8/3/0	5/6/0	6/4/1
Hb (mg/dL)	13,7 (0,7)	13,4 (1,3)	12,7 (0,9)	13,0 (1,6)
HCT (%)	41,7 (2,6)	40,5 (4,2)	36,7 (9,1)	40,5 (4,5)
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> mm <sup>-3</sup> )	258 (61)	221 (62)	237 (68)	240 (66)
INR	1,06 (0,09)	1,07 (0,10)	1,10 (0)	1,07 (1,76)

Hb: hemoglobina; HCT: hematocrito; IMC: índice de masa corporal; INR: international normalized ratio. Los datos son números (n) o medias (DE). Sin diferencias estadísticas.

Tabla 2 Datos intraoperatorios

	Artroplastia total cadera		Artroplastia total rodilla	
	Control	Grupo ATx	Control	Grupo ATx
Tiempo de cirugía (min)	59 (30)	71 (30)	84 (14)	85 (22)
Volumen de cristaloides (mL)	562 (338)	541 (403)	680 (343)	700 (436)
Volumen de coloides (mL)	283 (252)	495 (436)	140 (227)	259 (252)
Pérdidas sanguíneas (mL)	347 (155)	440 (152)	≈0	≈0
INR final de cirugía	1,1 (0,1)	1 (0,1)	1,1 (0,1)	1 (0,1)
Fibrinógeno final cirugía (mg/dL)	432 (146)	466 (252)	475 (156)	356 (62)

INR: international normalized ratio. Todos los datos expresados en medias (DE). Sin diferencias estadísticas.

Tabla 3 Datos clínicos relevantes

	Artroplastia total cadera		Artroplastia Total Rodilla	
	Control	Grupo ATx	Control	Grupo ATx
Hb 96 h postoperatorio (g/dL)	9,7 (1)	10,6 (1,2)	9,2 (1,2)	10,6 (1,4)
HTC 96 h postoperatorio (g/dL)	30,1 (3,3)	32,5 (3,9)	28,9 (3,8)	33,1 (4,1)
Reducción en Hb 6 h postoperatorio (g/dL)	2,12 (0,1)	1,77 (0,1)*	1,94 (0,6)	1,38 (0,59)*
Reducción en Hb 96 h postoperatorio (g/dL)	3,98 (1,1)	2,83 (1,4)*	3,45 (1,1)	2,35 (1,1)*
Sangre en drenajes (mL)	449 (335)	190 (167)*	518 (339)	392 (376)*
Pérdidas hemáticas estimadas a las 96 h postoperatorio (mL)	1.383 (610)	921 (467)*	1.223(1.013)	969 (498)*
Pérdidas sanguíneas ocultas estimadas (mL)	988 (736)	730 (377)	705 (864)	577 (333)
Transfusión alogénica (UCH)	0	0	5	0*
Trombosis venosa profunda (n)	0	1	0	0
Embolia pulmonar (n)	2	2	1	0

Hb: hemoglobina; HTC: hematocrito; UCH: unidades de concentrados de hemáties.

Los datos están expresados como media (DE) o número de episodios (n).

\* p < 0,05 comparado con grupo control.

a 1.327 µg/L (889) en ATR. De acuerdo con la tabla 4, la administración de ATx atenúa la fibrinólisis.

Por el contrario, no se observan diferencias en la evolución de TAT y PAL-1 en las diferentes cirugías.

Respecto a las complicaciones, se detectó un caso asintomático de TVP en el postoperatorio de una ATC que recibió ATx. Este caso y 4 más presentaron tomografía positiva para EP: 2 habían recibido ATx, y 3 pacientes placebo. Solo un

caso de EP fue sintomático. En ningún caso hubo cambios en ECG respecto al preoperatorio. El uso de ATx no se relacionó con otras complicaciones como empeoramiento de función renal, convulsiones, náuseas o dolor abdominal.

En el seguimiento postoperatorio no se detectaron complicaciones cardiovasculares ni problemas tromboembólicos. No hubo muertes en la muestra de pacientes durante el año postoperatorio.

Tabla 4 Efecto de la cirugía y el ácido tranexámico sobre los parámetros de coagulación y fibrinólisis

		Artroplastia total cadera		Artroplastia total rodilla	
		Control	Grupo ATx	Control	Grupo ATx
INR	PRE	1,06 (0,09)	1,07 (0,10)	1,67 (3,91)	1,07 (1,76)
	POST 6 h	0,89 (0,12)	1,13 (0,10)	1,13 (0,09)	1,14 (0,90)
TTPA ratio	PRE	1,78 (4,68)	1,89 (4,98)	1,69 (4,39)	0,09 (4,55)
	POST 6 h	1,13 (0,1)	0,90 (0,12)	0,9 (0,12)	0,09 (0,12)
Fibrinógeno (mg/dL)	PRE	389 (101)*	383 (138)	415 (124)	385 (73)
	POST 6 h	334 (81)*	411 (189)	369 (110)	338 (130)
Dímero D (μg/L)	PRE	1.004 (1056)*	1.077 (540)*	571 (290)*	655 (361)*
	POST 6 h	10.248 (4106)*	2.590 (1765)*	6.480 (3520)*	2.535 (1280)*
PAP (μg/L)	PRE	335 (307)*	479 (360)*	428 (323)*	324 (109)*
	POST 6 h	1.984 (955)*	1.172 (448)*	1.327 (889)*	936 (454)*
TAT (μg/L)	PRE	22,4 (30,3)	17 (27,7)	14,2 (20,9)	17,8 (33,8)
	POST 6 h	76,4 (75,3)	28,2 (23,8)	16,2 (15,2)	11 (12,1)
PAI-1 (μg/L)	PRE	4,6 (5,7)	4 (5,2)	4,6 (2,2)	3,7 (5)
	POST 6 h	2,6 (3,8)	3,9 (4,7)	4 (2,3)	2 (2,5)

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; PAP: complejos plasmina-antiplasmina; POST: postoperatorio; PRE: preoperatorio; TAT: complejos trombina-antitrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Valores expresados en medias (DE).

\* p < 0,05 entre el periodo preoperatorio y el postoperatorio.

## Discusión

El ATx, administrado en la misma dosis, reduce el sangrado de forma comparable en la ATR y en la ATC. Los parámetros de fibrinólisis se ven afectados de manera similar en ambas cirugías, y esto podría justificar que la administración de la misma dosis de ATx lleve a una reducción similar del sangrado. Además, el ATx reduce la transfusión comparando con el placebo. Finalmente, la búsqueda activa de complicaciones tromboembólicas no objetivó una mayor incidencia en los pacientes tratados con ATx.

Nuestro estudio podría demostrar que la administración de ATx profiláctico es igualmente eficaz para el ahorro de sangre en ATC y ATR. Aunque hay múltiples estudios y metanálisis sobre el uso de ATx en ATC o ATR, son escasos los ensayos clínicos diseñados específicamente para comparar la eficacia en ambas cirugías y, en conocimiento de los autores, ninguno de ellos combina el estudio de eficacia con el de fibrinólisis, tal como se hace en el que presentamos.

El ATx reduce el sangrado en forma similar en ATR y ATC, aunque hay una tendencia a favor de la segunda cirugía. Esto va en contra de la hipótesis más aceptada: «el ATx sería más eficaz en presencia de la isquemia del torniquete que induce activación de la fibrinólisis local a través de la liberación de activador tisular del plasminógeno (t-PA)». Nosotros pensamos que la isquemia no es el factor determinante para la fibrinólisis, sino la agresividad quirúrgica y la cantidad de sangrado. En este sentido, en nuestro estudio, la ATC presenta un sangrado ligeramente superior a la ATR (como promedio 160 mL).

Un metanálisis en cirugía ortopédica relacionaba la eficacia del ATx con la cantidad de sangrado esperado<sup>1</sup>.

También consideramos determinante para la eficacia la dosificación del ATx. Un metanálisis en ATR<sup>3</sup> incluía ensayos clínicos donde predominaban dosificaciones inferiores

(< 15 mL/kg) y en ocasiones únicas (nosotros repetimos dosis a las 3 h).

Otro metanálisis en ATC<sup>4</sup> concluye que la reducción en el sangrado del grupo tratado con ATx es algo menor que la obtenida en nuestro estudio (media 305 vs. 462 mL en nuestro caso). Normalmente se empleaba monodosis.

También hay ejemplos en sentido inverso: en un metanálisis referido a ATR<sup>2</sup>, la reducción media del sangrado fue mayor (media 591 vs. 254 mL en nuestro caso). En los estudios incluidos la dosificación de ATx era superior a la nuestra.

De acuerdo con la vida media corta de eliminación del ATx, deducimos que dosis mayores y repetidas pueden ser más eficaces.

En general, la literatura muestra una tendencia a dosis únicas y más bajas en ATC y dosis más altas y repetidas en ATR. Pensamos que esta puede ser la respuesta a la diferencia en la eficacia reportada<sup>12</sup>. Pensamos que el patrón más eficaz en ambas cirugías es el mismo: 2 dosis de al menos 10 mg/kg de ATx.

Otro ensayo clínico<sup>13</sup>, en el que se administraba ATx con la misma dosificación en ATC y ATR, en un análisis secundario encontraron, como nosotros, que la reducción en el sangrado era similar en las 2 cirugías.

A las 6 h se observa la reducción del sangrado mayor, siendo del 70% y del 50% en ATC y ATR respectivamente del total. Es a expensas del sangrado externo, mientras que el sangrado oculto (supuestamente hematoma no exteriorizado), no parece afectarse. Esta observación ya fue destacada en ATR<sup>11</sup> y ahora la vemos en ATC.

El ATx reduce significativamente las necesidades transfusionales. Ningún paciente tratado con ATx precisó transfusión y en el grupo control se precisaron 5 UCH.

La cirugía de rodilla o cadera favorece la fibrinólisis precoz porque la hipoxia, la hipotensión o las citosinas circulantes, asociadas con el daño tisular, estimulan la liberación

de TPA endotelial, que cataliza la conversión de plasminógeno a plasmina y resulta en la lisis de fibrina<sup>14,15</sup>. Hay autores que lo consideran un fenómeno local que no se detecta en la circulación general<sup>6,7,16</sup>. En la mayoría de los estudios que exploran la fibrinólisis, los dímeros D aparecen como el parámetro más fiable<sup>6,17,18,19</sup>, y así se visualiza en nuestro trabajo. Con la cirugía, el dímero D aumenta desde los valores basales, pero el ATx hace que el incremento sea menor, indicando una atenuación de la fibrinólisis. En el grupo control, el dímero D alcanzan valores 10 (ATC) y 11 (ATR) veces superiores a los basales. Pero en los pacientes tratados con ATx el aumento es menor, multiplicando el valor inicial solo por 2,4 veces (ATC) o 3,8 veces (ATR). No hay diferencias en la evolución del dímero D entre los pacientes intervenidos de cadera o rodilla, nuevamente en contra de la teoría más aceptada de que la fibrinólisis es más intensa con el uso de torniquete. Otros autores previamente concluyeron que la isquemia induce fibrinólisis local que solo se hace sistémica tras la liberación del torniquete<sup>7</sup>. Y a partir de este momento no aparecen diferencias entre la fibrinólisis de la cirugía de cadera (sin isquemia) y la de rodilla, tal como hemos detectado nosotros.

Los niveles de PAP, como marcador de la activación de la plasmina y consecuentemente de fibrinólisis, aumentan de manera significativa tras la intervención quirúrgica, aunque sin diferencias entre la cirugía de rodilla y de cadera. El uso de ATx también atenúa el incremento de este parámetro.

Por el contrario, PAI-1, otro marcador de fibrinólisis, no cambia durante el periodo de estudio en ninguno de los grupos, fenómeno ya descrito por otros autores<sup>17</sup>.

Finalmente, los niveles de TAT, como marcador de generación de trombina, no muestran cambios significativos desde el periodo basal al postoperatorio, ni tan siquiera con el uso de ATx. La generación de trombina se ha sugerido como un marcador predictivo de complicaciones tromboticas y aumenta en relación con algunas cirugías<sup>19</sup>.

El resultado de nuestro estudio podría indicar que la cirugía ortopédica mayor estimula el sistema de fibrinólisis y que el ATx puede contrarrestar parcialmente este efecto, no solo localmente, sino también a nivel sistémico.

El uso de ATx en profilaxis de sangrado quirúrgico sigue estando sometido a actitudes de cautela, aunque nunca se ha podido demostrar su implicación en eventos tromboembólicos<sup>20,21,22,23</sup>. En nuestro estudio se ha realizado una vigilancia activa de este tipo de complicaciones, con intención de detectar los episodios subclínicos. Solo un caso (incidencia del 2,3%) de TVP fue detectado. La literatura reporta una incidencia subclínica de TVP entre el 17% (ATC) y el 44,3% (ATR), cuando se emplea venografía para la detección<sup>24,25</sup>. Sin embargo, la sensibilidad del eco doppler es baja (20-30%)<sup>26</sup>, lo cual es una limitación del estudio y podría explicar en parte nuestra incidencia menor. También se detectaron 5 casos de EP (incidencia del 11,3%). En la literatura se reporta una incidencia de EP sintomática de una de cada 300 artroplastias<sup>27</sup>. La incidencia combinada de TVP y EP es 1-2 de 200 casos<sup>28</sup>, mientras que en este estudio es de 1 de 44, sin que tengamos una explicación para ello. También es importante resaltar que no se observa mayor incidencia de estos episodios en los pacientes tratados con ATx. Si extrapolamos los datos de este trabajo, sería necesaria una muestra de más de 4.500 pacientes para poder evaluar

diferencias significativas en la incidencia de tromboembolismos asintomáticos entre los pacientes tratados con ATx o placebo.

Nuestro trabajo tiene limitaciones. El estudio de la fibrinólisis se realizó en el momento basal y a las 6 h postoperatorias. Se desconoce el momento en que se produce el pico para la detección de dímeros D y PAP, o si otro análisis más tardío de PAI-1 y TAT podría detectar diferencias respecto al momento basal. Dado el elevado coste, se optó por tomar una única determinación postoperatoria a las 6 h del fin de la cirugía, siendo este un margen de tiempo presente en varios trabajos de referencia<sup>6,18,19</sup>.

La limitación más importante del estudio proviene del tamaño de la muestra, que no permite obtener conclusiones en cuanto a la seguridad del ATx. El cálculo de la muestra se realiza sobre el objetivo de reducción de transfusiones, que es el principal. Tampoco se realizó detección basal de posibles casos asintomáticos de tromboembolismo al ingreso del paciente. La búsqueda activa de EP y TVP asintomáticos se limitó al cuarto día postoperatorio, y aunque se sabe que el origen de trombosis clínicamente relevantes se encuentra en eventos subclínicos en el postoperatorio precoz<sup>29</sup>, el riesgo persiste durante semanas. Además, como hemos dicho, la sensibilidad de los ultrasonidos para la detección de TVP es baja. Por el contrario, la tomografía computarizada ofrece el mejor perfil de sensibilidad para la EP. Se intentaron solventar estas limitaciones con la ampliación del periodo de vigilancia postoperatoria al año, a través de los registros de la historia clínica hospitalaria.

Futuras líneas de investigación deberían orientarse al esclarecimiento de la dosis y patrón más eficaz para el uso de ATx. Nosotros sugerimos que altas dosificaciones pueden reducir el sangrado, pero probablemente haya que balancear esto con el riesgo trombotico. Sin duda, un estudio de grandes dimensiones debería ser realizado para aclarar la eficacia y seguridad de diversas dosis. En este sentido hay algunas iniciativas prometedoras en fases iniciales<sup>30</sup>. Mientras tanto, ensayos clínicos como el nuestro en que se aportan datos sobre la seguridad, basados en test de alta sensibilidad y aplicados de forma sistemática a todos los pacientes, pueden aportar datos a futuros metanálisis.

En conclusión, la administración profiláctica de la misma dosis de ATx provoca una reducción similar del sangrado postoperatorio en artroplastia de cadera y rodilla. Al analizar la evolución de los parámetros de fibrinólisis no se encuentran diferencias entre cirugías aunque sí se aprecian cambios inducidos por el uso de ATx. Finalmente, a pesar del efecto antifibrinolítico del ATx, el estudio prospectivo con ecografía y tomografía no puede detectar una mayor incidencia de complicaciones tromboembólicas respecto al grupo control, aunque el estudio no fue diseñado para obtener conclusiones definitivas en este aspecto.

## Financiación

Este estudio ha sido financiado por una beca FIS del Instituto Carlos III, Madrid (FIS 2006/1227).

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

1. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology*. 2006;105:1034–46.
2. 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*. 2011;93:1577–85.
3. 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*. 2013;6:184.
4. Zhou XD, Li J, Xiong Y, Jiang LF, Li WJ, Wu LD. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013;133:1017–27.
5. Rannikko A, Pétaas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology*. 2004;64:955–8.
6. Benoni G, Lethagen S, Fredin H. The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty. *Thromb Res*. 1997;85:195–206.
7. Reikerås O, Clementsen T. Time course of thrombosis and fibrinolysis in total knee arthroplasty with tourniquet application. Local versus systemic activations. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28:425–8.
8. Guo P, He Z, Wang Y, Gao F, Sun W, Guo W, et al. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in total knee arthroplasty. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e0587.
9. Chen Z-Y, Wu H-Z, Zhu P, Feng X-B. Postoperative changes in hemoglobin and hematocrit in patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128:1977–9.
10. Brecher ME, Monk T, Goodnough LT. A standardized method for calculating blood loss. *Transfusion*. 1997;37:1070–4.
11. Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, Vela E, Puig L, Escolano F. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. *Transfusion*. 2008;48:519–25.
12. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: A systematic review of randomized trials. *Thromb Res*. 2009;123:687–96.
13. Oremus K, Sostarić S, Trkulja V, Haspl M. Influence of tranexamic acid on postoperative autologous blood retransfusion in primary total hip and knee arthroplasty: A randomized controlled trial. *Transfusion*. 2014;54:31–41.
14. Dahl OE, Pedersen T, Kierulf P, Westvik AB, Lund P, Arnesen H, et al. Sequential intrapulmonary and systemic activation of coagulation and fibrinolysis during and after total hip replacement surgery. *Thromb Res*. 1993;70:451–8.
15. Katsumata S, Nagashima M, Kato K, Tachihara A, Wauke K, Saito S, et al. Changes in coagulation-fibrinolysis marker and neutrophil elastase following the use of tourniquet during total knee arthroplasty and the influence of neutrophil elastase on thromboembolism. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:510–6.
16. Ellis MH, Fredman B, Zohar E, Ifrach N, Jedeikin R. The effect of tourniquet application, tranexamic acid, and desmopressin on the procoagulant and fibrinolytic systems during total knee replacement. *J Clin Anesth*. 2001;13:509–13.
17. Kojima T, Gando S, Morimoto Y, Mashio H, Goda Y, Kawahigashi H, et al. Systematic elucidation of effects of tranexamic acid on fibrinolysis and bleeding during and after cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Res*. 2001;104:301–7.
18. Blanié A, Bellamy L, Rhayem Y, Flaujac C, Samama CM, Fontenay M, et al. Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: A laboratory follow-up study. *Thromb Res*. 2013;131:e6–11.
19. Kuitunen A, Hiippala S, Vahtera E, Rasi V, Salmenperä M. The effects of aprotinin and tranexamic acid on thrombin generation and fibrinolytic response after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:1272–9.
20. Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: A meta-analysis. *Anaesth Intensive Care*. 2003;31:529–37.
21. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Ferguson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. CD001886.
22. Gill JB, Rosenstein A. The use of antifibrinolytic agents in total hip arthroplasty: A meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2006;21:869–73.
23. Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion*. 2005;45:1302–7.
24. Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost*. 2006;4:121–8.
25. Turpie AG, Fisher WD, Bauer KA, Kwong LM, Irwin MW, Kalebo P, et al. BAY 59-7939: An oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *J Thromb Haemost*. 2005;3:2479–86.
26. Schellong SM, Beyer J, Kakkar AK, Halbritter K, Eriksson BI, Turpie AGG, et al. Ultrasound screening for asymptomatic deep vein thrombosis after major orthopaedic surgery: The VENUS study. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1431–7.
27. Haas SB, Barrack RL, Westrich G, Lachiewicz PF. Venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *Instr Course Lect*. 2008;90:781–93.
28. Januel J-M, Chen G, Riffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, et al. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients. *JAMA*. 2012;307:294–303.
29. Warwick D, Friedman RJ, Agnelli G, Gil-Garay E, Johnson K, FitzGerald G, et al. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: Findings from the Global Orthopaedic Registry. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89:799–807.
30. Painter TW, Daly DJ, Kluger R, Rutherford A, Ditoro A, Grant C, et al. Intravenous tranexamic acid and lower limb arthroplasty—a randomised controlled feasibility study. *Anaesth Intensive Care* [Internet]. 2018;46:386–95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29966112>. [citado 21 Dic 2018].

