

ORIGINAL

Eficacia de 2 gramos intravenosos de ácido tranexámico en la reducción del sangrado postoperatorio de la artroplastia total de cadera y rodilla



M. Castro-Menéndez^{a,*}, S. Pena-Paz^b, F. Rocha-García^c, N. Rodríguez-Casas^a,
R. Huici-Izco^a y A. Montero-Viéites^a

^a Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital de Monforte de Lemos, Lugo, España

^b Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Lucus Augusta, Lugo, España

^c Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital de Monforte de Lemos, Lugo, España

Recibido el 23 de diciembre de 2015; aceptado el 5 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 21 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Ácido tranexámico;
Sangrado;
Transfusión;
Complicaciones
tromboembólicas

Resumen

Introducción: Actualmente, para disminuir el sangrado postoperatorio en la cirugía de artroplastia de cadera y rodilla, hay suficiente evidencia científica para recomendar el uso del ácido tranexámico (ATX), sin embargo, la dosis y pauta ideal para obtener su máximo beneficio es desconocida.

Objetivo: Analizar la efectividad y seguridad del uso del ATX en cirugía de artroplastia de cadera y rodilla a dosis fijas de 2 gramos (g) intravenosos con dos pautas diferentes.

Material y métodos: Se realiza un estudio de intervención prospectivo aleatorizado de 240 pacientes. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos: 1) control; 2) administración de 1 g de ATX intraoperatorio y otro postoperatorio; 3): 2 g de ATX preoperatorios. Cada grupo consta de 40 pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla y otros 40 de cadera.

Se estudia la pérdida sanguínea postoperatoria, índice de transfusiones y la aparición de complicaciones tromboembólicas.

Resultados: Se obtienen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la pérdida sanguínea y transfusión entre grupo 1 y grupos 2 y 3, pero no entre grupos 2 y 3. Observamos una complicación en grupo 1 (trombosis venosa profunda).

Discusión: Se realizó este estudio no para confirmar la eficacia del ATX, un hecho ya establecido, si no para confirmar si la pauta empírica de 2 g iv. es segura y qué pauta es más beneficiosa.

En conclusión podemos decir, coincidiendo con la literatura, que ambas pautas probadas de ATX son efectivas en la reducción de pérdida sanguínea y en las necesidades de transfusión sin aumentar el índice de complicaciones.

© 2016 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuel.castro.menendez@sergas.es (M. Castro-Menéndez).

KEYWORDS

Tranexamic acid;
Blood loss;
Transfusion;
Thromboembolic
complications

Efficacy of 2 grammes of intravenous tranexamic acid in the reduction of post-surgical bleeding after total hip and knee replacement

Abstract

Background: There is currently sufficient clinical evidence to recommend tranexamic acid (TXA) for reducing post-operative blood loss in total knee and hip arthroplasty, however, its optimal dose and administration regimes are unknown.

Objective: Analyse effectiveness and safety of TXA in total hip and knee arthroplasty using 2 grammes (g) intravenously in two different regimes.

Material and methods: A prospective randomised intervention study was conducted on a total of 240 patients. The patients were divided into 3 groups: 1) control; 2) 1 g of TXA intraoperative, followed by another postoperative; and 3): 2 g preoperative. Each group consisted of 40 patients undergoing total knee arthroplasty, and 40 total hip arthroplasty.

Postoperative blood loss, transfusion rate, and thromboembolic complications were studied. *Results:* There were significant differences ($p < .005$) when comparing mean total blood loss and transfusion between group 1 and 2, and between group 1 and 3, but not between the two TXA groups (2 and 3). The authors only recorded one complication in group 1 (deep vein thrombosis). *Discussion:* This study was not performed to investigate the already well established effectiveness of TXA, but to confirm if 2 empirical intravenous g is safe, and what is most beneficial regimen.

In conclusion, according to the literature, both proven patterns of 2 g intravenous of TXA are effective in reducing blood loss and transfusion requirements, without increasing the complication rate.

© 2016 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La pérdida de sangre que se produce cuando se realiza una artroplastia total de cadera o rodilla puede llevar a una anemia aguda, y en consecuencia, provocar riesgo de complicaciones cardiovasculares perioperatorias. La transfusión de glóbulos rojos puede evitar estas complicaciones, pero confiere riesgos inherentes, tales como la infección, reacción inmunológica, transmisión de enfermedades infecciosas, daño pulmonar agudo, sobrecarga circulatoria, y aumento de los costes asociados¹⁻³. El porcentaje de transfusiones en estas cirugías publicado en la literatura varía del 12 al 87%³.

Una estrategia para disminuir la cantidad de pérdida de sangre y reducir el riesgo de transfusión es el uso de medicación antifibrinolítica. Los antifibrinolíticos inhiben la degradación del coágulo mediante la prevención de la plasmina a partir de la escisión de fibrina y disuelven el coágulo incipiente. El ácido tranexámico (ATX) y ácido aminocaproico son antifibrinolíticos análogos de lisina que se unen de forma reversible, tanto a la plasmina como al plasminógeno⁴.

El ATX está comercializado en España con el nombre de Amchafibrin® (Rottapharm, Italia). Las indicaciones de uso autorizadas son el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias asociadas a una fibrinólisis excesiva como intervenciones quirúrgicas de próstata o del tracto urinario, cirugía ginecológica, torácica, cardiovascular y abdominal⁵. No se incluye entre las indicaciones autorizadas el uso de ATX en la cirugía ortopédica y traumatología⁵. Sin embargo, de acuerdo con los resultados de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas, el ATX administrado durante

la intervención de artroplastia de cadera y rodilla puede prevenir episodios hemorrágicos, con la reducción del 20 al 50% de la pérdida de sangre intra- y postoperatoria⁶⁻¹⁴. De hecho, en la actualización de la guía de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica, denominada «Documento Sevilla»¹⁵, sugiere el empleo de ATX en cirugía ortopédica con una recomendación débil apoyada por evidencias de calidad alta (2 A).

La dosis y la pauta ideal para obtener el máximo beneficio de ATX es desconocida¹⁶. Las dosis evaluadas en los estudios publicados de cirugía protésica tanto de cadera como de rodilla oscilan entre 10 y 25 miligramos (mg)/kilogramo (kg) en 1, 2 o 3 dosis intravenosas (iv.). Algunos autores, con el fin de evitar errores de cálculo y posible iatrogenia aconsejan dosis iv fijas de 1 a 2 g (g) de ATX⁵.

Objetivo del estudio

1. Analizar la efectividad del uso del ATX en la cirugía de cadera y rodilla a dosis fijas de 2 g intravenosos con dos pautas diferentes. (Pauta 1: 1 g iv. intraoperatorio y 1 g iv. 3 h después; pauta 2: 2 g iv. preoperatorios).
2. Evaluar su seguridad estudiando la posible aparición de complicaciones tromboembólicas o cardíacas.

Material y métodos**Diseño del estudio**

Se realizó un estudio de intervención prospectivo aleatorizado. El grupo de estudio consta de 240 pacientes (89

hombres y 151 mujeres). Los pacientes a los que se administró ATX fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos de 80 pacientes cada uno (*grupo 2 y grupo 3*). Al *grupo 2* se le administró 1 g iv. de ATX intraoperatorio y 1 g iv. a las 3 h de la cirugía, y al *grupo 3* una dosis única de 2 g iv. de ATX 30 min antes de la cirugía. Estos dos grupos fueron comparados con un grupo control retrospectivo al cual no se le administró ATX (*grupo 1*). Cada grupo consta de 40 pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla (ATR) y otros 40 pacientes intervenidos de artroplastia total de cadera (ATC).

Los criterios de inclusión fueron: (1) osteoartritis primaria de rodilla y/o de cadera unilateral. Los criterios de exclusión fueron: (1) enfermedades inflamatorias o autoinmunes; (2) trastornos de la coagulación de la sangre; (3) historia de enfermedad tromboembólica; (4) anemia severa (Hb preoperatoria < 7 mg/dl); (5) neuropatía periférica; (6) tumor maligno; (7) contraindicación o intolerancia a la administración de heparina de bajo peso molecular o ATX; (8) antecedentes de epilepsia e insuficiencia renal crónica grave, definida como un índice de filtración glomerular estimada < 30 mg de albúmina por g de creatinina en orina (9) pacientes con puntuación ASA 4 o 5¹⁷.

Los datos de pacientes fueron recogidos de forma confidencial 2 meses después de la cirugía para determinar:

- 1) Transfusión de glóbulos rojos (porcentaje de pacientes a los que se les tuvo que realizar transfusión).
- 2) Pérdida de sangre en las 48 primeras h postoperatorias.
- 3) Presencia de eventos adversos durante los 60 primeros días postoperatorios. Los eventos adversos evaluados fueron muerte relacionada con eventos de tromboembolismo, infarto de miocardio (troponina elevada y correlación clínica de isquemia miocárdica), accidente cerebrovascular (presencia de clínica con evidencia de lesión cerebral en las imágenes), convulsiones, tromboembolismo pulmonar (diagnóstico clínico con imágenes positivas), trombosis venosa profunda (TVP) (diagnóstico clínico con presencia de imágenes positivas), e insuficiencia renal aguda (aumento del 50% de la creatinina sérica con respecto al valor preoperatorio).

El tamaño de la muestra se estableció en base al objetivo principal del estudio. Se ha calculado el tamaño muestral para conseguir una seguridad del 95% y una precisión del 3%.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético y la Comisión de Farmacia del Hospital. Todos los pacientes del estudio a los que se administró ATX fueron informados y se obtuvo un consentimiento informado de los mismos.

Los investigadores realizaron el estudio de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. El estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo y cumpliendo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), tal y como se describe en las Normas de la ICH para la buena práctica clínica.

Procedimiento quirúrgico

Todas las cirugías fueron realizadas entre julio de 2013 y septiembre de 2015 por el mismo equipo quirúrgico y utilizando

el mismo procedimiento quirúrgico siguiendo una técnica estandarizada. Todos los pacientes recibieron antibióticos profilácticos, iniciado aproximadamente media hora antes de la incisión de la piel.

En la ATR se utilizó una prótesis cementada estabilizada posterior, utilizando un abordaje anteromedial estándar. Todas las cirugías fueron realizadas con manguito de isquemia, retirando dicha isquemia tras realizar el vendaje. En todos los casos se utilizó drenaje sin vacío y catéter epidural durante 48 h. En cuanto a la ATC, se utilizó en todos los casos una prótesis no cementada tipo Corail a través de un abordaje posterolateral con reparación de la cápsula articular al cierre y drenaje sin vacío durante 48 h.

La morbilidad individual y el riesgo de mortalidad relacionada con la cirugía se evaluaron mediante la puntuación ASA.

Plan de sangre

Se utilizaron los mismos procedimientos de conservación de sangre en todos los pacientes. Los pacientes no fueron incluidos en un programa de donación de sangre autóloga predeposición antes de cirugía. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos se interrumpieron al menos 48 h antes de la cirugía, y los antiagregantes plaquetarios al menos 7 días antes de la cirugía.

Protocolos postoperatorios

Los cuidados postoperatorios incluyen un programa de control del dolor multimodal y profilaxis antibiótica postoperatoria durante 48 h. El programa de control no incluye la administración de infiltraciones locales. Se administraron en todos los grupos dos dosis de hierro intravenoso (100 mg) los dos primeros días del postoperatorio y posteriormente 100 mg de ferroglicina sulfato (un comprimido de Ferro Sanol- UCB Pharma, Madrid, España-) vía oral durante 30 días.

El protocolo de rehabilitación consistió en la movilización de los pacientes a las 24 h de la cirugía. A los pacientes sometidos a ATR se les efectuó un programa de fisioterapia (movilización activa y pasiva) a partir del segundo día postoperatorio. A todos los pacientes se les permitió después de la operación carga completa de la extremidad operada con la protección de muletas durante un mes.

La profilaxis farmacológica utilizada para el tromboembolismo venoso se inició en el día de la cirugía, 6-10 h después del cierre de la piel. En la ATR se usaron 3.500 unidades (UI) de bemiparina sódica subcutánea (Hibor, Rovi, Madrid, España) durante 35 días. En la ATC se utilizaron 3.500 UI de bemiparina sódica subcutánea los dos primeros días, seguido de 10 mg al día de rivaroxaban oral (Xarelto, Bayer, Lille, Francia) durante 30 días.

Evaluación de la pérdida de sangre y complicaciones

- 1) La pérdida de sangre se determina calculando a partir de hematocrito (hto) utilizando la fórmula de Gross¹⁸: pérdida estimada de sangre = volumen de sangre estimado

Tabla 1 Volumen de sangre estimado en adultos según los criterios de Gilcher

IMC	Mujeres	Hombres
<18,5	65 ml/kg	70 ml/kg
18,5–29,9	70 ml/kg	75 ml/kg
>30	60 ml/kg	65 ml/kg

Fuente: Gilcher et al. ²⁰.

X (reducción hto/hto promedio), donde la reducción hto es la diferencia entre el valor preoperatorio (realizado entre 15 y 7 días antes de la cirugía) y el postoperatorio (realizado a las 24 h de la cirugía). Dicho hemograma se repitió 24 h más tarde en pacientes que presentaban niveles de Hb entre 9 y 10 g/dl con síntomas clínicos de inestabilidad hemodinámica, conforme con las directrices de la Sociedad Americana de Anestesiología¹⁹. En esta circunstancia, este segundo hemograma fue el utilizado como referencia para el estudio tanto para calcular la pérdida sanguínea como para indicar transfusión de glóbulos rojos.

Para estimar el volumen de sangre de cada paciente se utilizaron los criterios de Gilcher²⁰ (tabla 1). La pérdida de sangre compensada se determinó teniendo en cuenta que una unidad de sangre homóloga contiene 150 ml de células rojas de la sangre con un hto del 60%.

El criterio para la transfusión de sangre fue la presencia de nivel de Hb menor de 8 g/dl en pacientes sanos sin patología cardiopulmonar preoperatoria o menor de 9 g/dl con síntomas clínicos de inestabilidad hemodinámica¹⁹.

Se realizó un seguimiento clínico para valorar la presencia de TVP, realizando una ecografía Doppler de ambas extremidades inferiores cuando existía alguna sospecha clínica.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el IBM SPSS Statistics 22, mediante el análisis de una base de datos propia diseñada al efecto. Las variables cuantitativas se describen por su media y el intervalo de confianza al 95%, para las consideradas normales; y las variables cualitativas por el porcentaje de cada categoría.

Para el análisis bivalente se utiliza de t de Student-Fisher para el análisis de diferencias entre las categorías de una variable dicotómica, con respecto a otra cuantitativa, Chi cuadrado para comprobar la asociación entre variables cualitativas, y coeficiente de correlación de Pearson o Spearman para la asociación entre variables cuantitativas, o entre una cuantitativa y una cualitativa ordinal.

Para todos los contrastes se considera como hipótesis la diferencia bilateral entre grupos, y el nivel de significación se estableció en 0,05.

Resultados

El estudio consta de 89 hombres (37,1%) y 151 mujeres (62,9%) de una edad media de 72,7 (\pm 8,7) años. En la tabla 2 se muestra la presencia de comorbilidad preopera-

toria. Cincuenta y tres pacientes tomaban en tratamiento antiagregante (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) domiciliario preoperatorio (22,1%).

En 160 pacientes se administraron 2 g iv. de ATX. La dosis media de ATX fue de 26,3 (\pm 4,7) mg/kg peso (rango 12,4–38,4). En la mayoría de los pacientes (112 pacientes–70%) la dosis media fue de 20 a 30 mg/kg; en 12 (7,5%) la dosis media fue de 10–20 mg/kg de peso y en 36 pacientes (22,5%) fue de 30 a 38,5 mg/kg. Dividido por sexo, 60 hombres recibieron 2 g iv. de ATX lo que supone una media de 25 (\pm 4,6) mg/kg mientras que la media de las mujeres fue de 27 (\pm 4,6) mg/kg. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre estas dosis medias de ATX y el índice de transfusión ($p > 0,05$).

La Hb media preoperatoria de la muestra fue de 14,2 (\pm 1,2) mg/dl y el Hto medio preoperatorio de 42,5 (\pm 3,8). La Hb y Hto medio pre- y postoperatorio dividido por grupos se muestra en la tabla 3.

La disminución media de Hb en los pacientes del grupo 1 (grupo control) fue de 3,9 (\pm 1,2), en el grupo 2 fue de 3,1 (\pm 0,9) y en el grupo 3 de 3,1 (\pm 0,7). La diferencia entre grupo 1 y los grupos 2 y 3 fue estadísticamente significativa ($p = 0,00$), mientras que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativa entre la disminución media de Hb del grupo 2 y grupo 3 ($p = 0,8$). La disminución media de Hto en los pacientes del grupo 1 fue de 11,9 (\pm 4,1), en el grupo 2 de 9,5 (\pm 3,2) y en el grupo 3 de 9,9 (\pm 3). La diferencia entre grupo 1 y grupos 2 y 3 fue estadísticamente significativa ($p = 0,00$), mientras que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 2 y el grupo 3 no ($p = 0,43$).

Si dividimos a los pacientes por tipo de cirugía, se obtiene que en los pacientes intervenidos de ATR hay diferencias estadísticamente significativas en la disminución media de la Hb y hto entre el grupo 1 y el grupo 2 y 3, sin embargo, no hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 y 2 ($p > 0,05$). Con respecto a la ATC, obtenemos el mismo resultado (tablas 4 y 5).

También hubo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,00$) en la pérdida estimada de sangre entre los pacientes del grupo 1 (1.696,54 \pm 695,09 ml) y los del grupo 2 (1.332,18 \pm 506,72 ml) y grupo 3 (1.313,48 \pm 517,14 ml); mientras que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las dos pautas de ATX (grupo 2 y 3) ($p = 0,81$). Dividido por tipo de cirugía tanto en ATC como en ATR se obtuvieron los mismos resultados (tablas 4 y 5). En la ATC hay diferencias estadísticamente significativas en la pérdida sanguínea entre grupo 1 y grupo 2 ($p = 0,03$) y grupo 1 y grupo 3 ($p = 0,00$), pero no entre grupo 2 y grupo 3 ($p = 0,37$). En la ATR, también hay diferencias estadísticamente significativas entre grupo 1 y grupo 2 y 3 ($p = 0,00$ en ambos grupos), pero tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las dos pautas utilizadas de ATX (grupos 2 y 3) ($p = 0,49$).

Comparando los valores medios de Hb y hto por grupos según tipo de cirugía (tabla 3), obtenemos diferencias estadísticamente significativas en la disminución media de la Hb ($p = 0,01$) y del hto ($p = 0,03$) en el grupo 2 aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la pérdida de sangre estimada (PES). En los otros grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en dichos parámetros.

Tabla 2 Descripción de la muestra

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		p
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							0,9
Hombre	29	12,1	30	12,5	30	12,5	
Mujer	51	21,3	50	20,8	50	20,8	
Antecedentes personales							0,3
HTA + dislipemia	28	11,7	29	12,1	29	12,1	
HTA + cardiopatía	19	7,9	8	3,3	5	2,1	
DM	5	2,1	8	3,3	7	2,9	
Insuf venosa crónica	1	0,4	4	1,7	5	2,1	
Otros	16	6,7	18	7,5	17	7,1	
Sin interés	11	4,6	13	5,4	17	7,1	
Índice de masa corporal							0,06
>30	62	25,8	48	20	54	22,5	
<30	18	7,5	32	13,3	26	10,8	
Toma de antiagregantes orales							0,3
Sí	22	9,2	17	7,1	14	5,8	
No	56	23,3	63	26,3	68	28,3	
ASA							0,09
1	3	1,3	1	0,4	0	0	
2	43	17,9	42	17,5	58	24,2	
3	32	13,3	37	15,4	22	9,2	
4	2	0,8	0	0	0	0	
Transfusión							0,01
Sí	12	5	4	1,7	3	1,3	
No	68	28,3	76	31,7	77	32,1	

ASA: sistema de clasificación de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) para estimar el riesgo preoperatorio del paciente; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial.

Se realizó transfusión de concentrado de hemáties en 19 pacientes (7,9%). De los pacientes transfundidos, a 12 (15%) no se había administrado ATX (7 en ATC y 5 en ATR); los 7 restantes (4,4%) habían recibido pauta de ATX (4 pacientes del grupo 2 [2 en ATC y 2 en ATR] y a 3 del grupo 3 [2 en ATC y uno en ATR]). Esta diferencia entre la administración o no de ATX fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$), mientras que entre las dos pautas de administración de ATX (grupo 2 y 3) no lo fue. Estudiando si la dosis de ATX administrado (mg/kg peso) influyó en realizar transfusión o no, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la dosis media administrada dividida por mg/kg peso y la necesidad de transfundir (tanto estudiándolo en conjunto como separándolo por patologías) ($p > 0,05$) (tabla 6).

No observamos ninguna relación entre el índice de masa corporal y la realización de transfusión. Sin embargo sí que observamos una relación estadísticamente significativa entre el uso de antiagregantes orales preoperatorios y transfusión ($p < 0,005$), tanto analizando a todos los pacientes en conjunto como dividiéndolos en ATC y ATR.

Sí se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los paciente con Hb preoperatoria menor de 13 g/dl y el índice de transfusión (11 pacientes frente a 8 pacientes transfundidos con Hb preoperatoria > 13 g/dl) ($p = 0,000$).

Solo obtuvimos una complicación postoperatoria. Se trataba de una TVP en un paciente al que no se administró ATX.

Discusión

En el presente trabajo, coincidiendo con lo publicado en la literatura, obtenemos una disminución estadísticamente significativa en la disminución de Hb y hto postoperatorio, en la pérdida de sangre y en el porcentaje de transfusión de sangre ($p = 0,000$) sin aumentar el índice de complicaciones tromboembólicas con las dos pautas utilizadas de ATX (grupo 2 y 3) con respecto a los pacientes a los que no se utilizó (grupo 1), ya sea, analizando la muestra en conjunto como dividiéndola por ATC y ATR.

Este hallazgo no es novedoso ya que el uso de ácido tranexámico en la cirugía de la ATR y ATC para disminuir la cantidad de pérdida de sangre y reducir el riesgo de transfusión es un hecho bien estudiado y demostrado en la literatura^{6-14,21}. De hecho, en la guía de la Sociedad de Anestesiología Europea²² y en la actualización del la guía de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica, denominada «Documento Sevilla»¹⁵ se sugiere el empleo de ATX en cirugía ortopédica, con una recomendación débil apoyada por evidencias de calidad alta (2A). También la guía clínica práctica basada en la evidencia (abril de 2015) de la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos²³ sobre el tratamiento quirúrgico de la artrosis de rodilla concluye que hay una fuerte evidencia científica que apoya que, en pacientes sin contraindicaciones conocidas, el tratamiento con ácido tranexámico disminuye la pérdida de

Tabla 3 Valores medios (\pm desviación estándar) de hemoglobina preoperatoria, hemoglobina postoperatoria; disminución media de hemoglobina; hematocrito preoperatorio, hematocrito postoperatorio; disminución media del hematocrito y pérdida sanguínea estimada, dividido por grupos y tipo de cirugía (ATC y ATR)

	Hb pre (g/dl)	Hb post (g/dl)	\downarrow 1/2 Hb (g/dl)	Hto pre (%)	Hto post (%)	\downarrow 1/2 hto (%)	PES (ml)
Grupo 1							
ATC (n=40)	13,92 (\pm 1,33)	9,95 (\pm 1,31)	3,97 (\pm 1,25)	41,87 (\pm 3,94)	29,59 (\pm 3,57)	12,28 (\pm 4,10)	1.694,37 (\pm 587,69)
ATR (n=40)	13,87 (\pm ,93)	10,01 (\pm 1,27)	3,86 (\pm 1,25)	41,51 (\pm 2,67)	29,93 (\pm 4,42)	11,58 (\pm 4,12)	1.698,70 (\pm 795,80)
P	0,84	0,81	0,67	0,63	0,70	0,45	0,97
Grupo 2							
ATC (n=40)	14,35 (\pm 1,35)	10,94 (\pm 1,26)	3,40 (\pm 0,94)	42,54 (\pm 3,85)	32,22 (\pm 3,59)	10,32 (\pm 3,07)	1.428,81 (\pm 522,24)
ATR (n=40)	14,00 (\pm 1,29)	11,12 (\pm 1,29)	2,88 (\pm 0,93)	41,49 (\pm 3,89)	32,68 (\pm 3,69)	8,81 (\pm 3,18)	1.235,55 (\pm 477,73)
P	0,25	0,53	0,01	0,23	0,57	0,03	0,08
Grupo 3							
ATC (n=40)	14,57 (\pm 1,32)	11,55 (\pm 1,38)	3,02 (\pm 0,68)	43,91 (\pm 3,99)	34,08 (\pm 4,31)	9,83 (\pm 3,23)	1.319,61 (\pm 578,36)
ATR (n=40)	14,61 (\pm 1,26)	11,41 (\pm 1,13)	3,20 (\pm 0,85)	44,07 (\pm 4,14)	34,00 (\pm 3,60)	10,07 (\pm 2,94)	1.307,35 (\pm 455,14)
P	0,87	0,62	0,29	0,85	0,93	0,72	0,91

ATC: artroplastia total de rodilla; \downarrow 1/2 Hb: disminución media de hemoglobina; \downarrow 1/2 hto: disminución media del hematocrito; Hb pre: hemoglobina preoperatoria; Hb post: hemoglobina postoperatoria; Hto pre: hematocrito preoperatorio; Hto post: hematocrito postoperatorio p: significación bilateral de prueba de t de Student para igualdad de medias de dichos valores comparando tipo de cirugía (ATC y ATR); PES: pérdida sanguínea estimada. En negrita se señalan los valores de p estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

sangre postoperatoria y reduce la necesidad de transfusiones postoperatorias en artroplastia total de rodilla.

Sin embargo, la mayoría de los autores afirma que todavía es desconocida la dosis y la pauta ideal de ATX para obtener el máximo beneficio¹⁶. En la mayoría de los estudios publicados, las dosis utilizadas para este tipo de cirugía oscilan entre 10 y 25 mg/kg, aunque hay autores que aconsejan dosis iv. fijas de 1 a 2 g^{5,12,24,25}. En este trabajo, teniendo en cuenta lo publicado en la literatura y a efectos prácticos, hemos utilizado una dosis empírica de 2 g iv. en lugar de adoptar un esquema de dosificación basada en el peso con el fin de comprobar si, en nuestra población, esta dosis se ajustaba a la dosis recomendadas en la literatura calculada por peso (10 a 25 mg/kg peso) y además, si era efectiva y segura (al no aumentar en índice de complicaciones tromboembólicas). Además esta pauta, tal y como indican Oremus et al.¹², refleja con mayor precisión la práctica clínica diaria y plantea menos problemas reduciendo los errores relacionados con el cálculo de la dosis. Según el trabajo de Ho y Ismail⁸, en la mayoría de los estudios de ATC la dosis total de ATX es inferior a 30 mg/kg, mientras que en los estudios sobre ATR se utilizan dosis más altas. En nuestro estudio, ajustando los 2 g de ATX por peso de los pacientes, obtuvimos que, en la ATC se administró una media de 27,1 (\pm 5) mg/kg, mientras que en ATR fue de 25,5 (\pm 4,2) mg/kg.

Muchos autores administran una dosis de carga antes de la cirugía (en ATC) o durante la cirugía (aproximadamente 15 min antes de desinflado del torniquete en ATR) y otra dosis de repetición ya sea en bolo o en infusión continua iniciado 3 h después de la primera dosis^{8,16}, aunque en la literatura se encuentran muchas pautas de administración. En este trabajo, se han utilizado dos pautas diferentes de administración (con dosis fijas de 2 g) en bolo con la idea de facilitar el protocolo de administración entre el equipo médico (personal de enfermería, anestesia y cirugía ortopédica). Los datos obtenidos nos muestran que las dos pautas probadas son igualmente efectivas en la reducción de la pérdida sanguínea y en las necesidades de transfusión tanto en la ATR como en la ATC, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas pautas ($p > 0,05$). Sin embargo, hay que tener en cuenta que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la disminución media de la Hb y hto del grupo 2 si comparamos ATR con ATC (tabla 3). Aunque son dos procedimientos completamente diferentes y el proceso de fibrinólisis no es similar en estas cirugías (y por tanto no deben ser directamente comparables), hay que recordar que el momento de la administración de ATX para frenar este proceso de fibrinólisis influye. De hecho, hay autores^{16,26} que recomiendan administrar ATX al comienzo de la ATC para que sea más efectiva. En este estudio, aunque sin obtener diferencias estadísticamente significativas, la disminución media del hto, Hb y pérdida de sangre en la ATC fue menor en el grupo 3 (administración preoperatoria) que en el grupo 2 (tabla 5). Teniendo en cuenta esto, y los datos obtenidos en la tabla 3, consideramos que es preferible usar la pauta de 2 g de ATX preoperatorios en esta cirugía.

Se ha publicado que la concentración de hemoglobina preoperatoria es un fuerte predictor de transfusión perioperatoria y se utiliza a menudo para discriminar a los pacientes de mayor riesgo^{27,28}. Coincidiendo con esto, en nuestro trabajo observamos que los pacientes con nivel e Hb < 13 g/dl presentan un mayor índice de transfusión ($p = 0,000$).

Tabla 4 Relación de la disminución media de Hb y hto con la pauta de administración de ATX (grupo 1, 2 y 3) en artroplastia total de rodilla

ATR grupo 1 vs. grupo 2					
ATR	Pauta AXT	N	Media	Desviación estándar	Prueba t para la igualdad de medias Significación (bilateral)
Hb preIQ-Hb postIQ (g/dl)	Grupo 1	40	3,860	1,258	0,000
	Grupo 2	40	2,885	0,9317	
Hto preIQ-hto post IQ (%)	Grupo 1	40	11,583	4,125	0,001
	Grupo 2	40	8,813	3,188	
<i>Pérdida sanguínea estimada (ml)</i>	Grupo 1	40	1.698,708	795,803	0,002
	Grupo 2	40	1.235,553	477,734	
ATR grupo 1 vs. grupo 3					
ATR	Pauta AXT	N	Media	Desviación estándar	Prueba t para la igualdad de medias Significación (bilateral)
Hb preIQ-Hb postIQ (g/dl)	Grupo 1	40	3,860	1,258	0,008
	Grupo 3	40	3,205	0,854	
hto preIQ-hto post IQ (%)	Grupo 1	40	11,583	4,125	0,044
	Grupo 3	40	10,075	2,941	
<i>Pérdida sanguínea estimada (ml)</i>	Grupo 1	40	1.698,708	795,803	0,009
	Grupo 3	40	1.307,357	455,141	
ATR grupo 2 vs. grupo 3					
ATR	Pauta AXT	N	Media	Desviación estándar	Prueba t para la igualdad de medias Significación (bilateral)
Hb preIQ-Hb postIQ (g/dl)	Grupo 2	40	2,885	0,9317	0,113
	Grupo 3	40	3,205	0,8545	
hto preIQ-hto post IQ (%)	Grupo 2	40	8,813	3,1889	0,070
	Grupo 3	40	10,075	2,9417	
<i>Pérdida sanguínea estimada (ml)</i>	Grupo 2	40	1.235,553	477,734	0,493
	Grupo 3	40	1.307,357	455,141	

ATR: artroplastia total de rodilla; ATX: ácido tranexámico; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; preIQ: prequirúrgico; postIQ: postquirúrgico.

También se han asociado otros factores que influyen en la pérdida de sangre perioperatoria como es el sexo, edad, el estado físico del paciente, la hipertensión, el índice de masa corporal, factores de coagulación, el tipo de anestesia y cirugía^{28,29}. En nuestro estudio, no encontramos que dichos factores estén relacionados con la pérdida de sangre, sin embargo, los datos obtenidos sugieren que el uso de medicación antiagregante previa está asociado a un mayor índice de transfusión ($p < 0,05$). Analizando los datos encontramos que el 47,1% (25 pacientes) que tomaban antiagregantes plaquetarios tenían como comorbilidad previa HTA y cardiopatía y de estos, se transfundieron 7. Aunque no hemos encontrado una asociación directa en la bibliografía consultada, creemos que esta relación puede ser debida a que pacientes que tomaban antiagregantes plaquetarios presentan con mayor probabilidad una inestabilidad hemodinámica, y en consecuencia, se tienda a transfundir con mayor facilidad.

Estudios sobre pacientes anémicos sometidos a cirugía ortopédica mayor han demostrado que la optimización de la

Hb del paciente antes de la operación con eritropoyetina y hierro tratamiento puede reducir las tasas de transfusión². En nuestro centro se ha empezado a administrar hierro por vía intravenosa de forma preoperatoria en este tipo de cirugía programada sin embargo, estos pacientes no se han incluido en el estudio para evitar dicho sesgo.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Una es que el grupo de control fue retrospectivo. Empezamos con ácido tranexámico en abril de 2014 y para entonces su eficacia para reducir la pérdida de sangre en artroplastias estaba bien establecida. Nuestra experiencia con ATX reveló una reducción en la pérdida de sangre postoperatoria y el número de transfusiones necesarias. Se realizó este estudio no para confirmar la eficacia del ATX, un hecho ya establecido, sino para confirmar si la pauta empírica de 2 g iv. era segura y qué pauta de administración era más beneficiosa. En segundo lugar, el diagnóstico de TVP y TEP se ha hecho inicialmente con seguimiento clínico realizando pruebas de imagen cuando existía alguna sospecha clínica.

Tabla 5 Relación de la disminución media de Hb y hto con la pauta de administración de ATX (grupo 1, 2 y 3) en artroplastia total de cadera

ATC grupo 1 vs. grupo 2					
ATC	Pauta AXT	N	Media	Desviación estándar	Prueba t para la igualdad de medias Significación (bilateral)
Hb preIQ-Hb postIQ (g/dl)	Grupo 1	40	3,978	1,2554	0,024
	Grupo 2	40	3,407	0,9420	
hto preIQ-hto post IQ (%)	Grupo 1	40	12,280	4,1071	0,018
	Grupo 2	40	10,320	3,0706	
<i>Pérdida sanguínea estimada (ml)</i>	Grupo 1	40	1694,373	587,694	0,036
	Grupo 2	40	1.428,818	522,247	
ATC grupo 1 vs. grupo 3					
ATC	Pauta AXT	N	Media	Desviación estándar	Prueba t para la igualdad de medias Significación (bilateral)
Hb preIQ-Hb postIQ (g/dl)	Grupo 1	40	3,978	1,2554	0,000
	Grupo 3	40	3,020	0,6888	
hto preIQ-hto post IQ (%)	Grupo 1	40	12,280	4,1071	0,000
	Grupo 3	40	9,835	3,2321	
<i>Pérdida sanguínea estimada (ml)</i>	Grupo 1	40	1.694,373	587,694	0,005
	Grupo 3	40	1.319,616	578,362	
ATC grupo 2 vs. grupo 3					
ATC	Pauta AXT	N	Media	Desviación estándar	Prueba t para la igualdad de medias Significación (bilateral)
Hb preIQ-Hb postIQ (g/dl)	Grupo 2	40	3,407	0,9420	0,069
	Grupo 3	40	3,020	0,6888	
hto preIQ-hto post IQ (%)	Grupo 2	40	10,320	3,0706	0,493
	Grupo 3	40	9,835	3,2321	
<i>Pérdida sanguínea estimada (ml)</i>	Grupo 2	40	1.428,818	522,247	0,378
	Grupo 3	40	1.319,616	578,362	

ATC: artroplastia total de cadera; ATX: ácido tranexámico; preIQ: prequirúrgico; postIQ: postquirúrgico.

Tabla 6 Relación entre la dosis de ATX y porcentaje de transfusión (total de la muestra y dividido por ATR y ATC)

	Total (n = 160)		ATR (n = 80) Transfusión		ATC (n = 80)	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
No ATX	12 (15%)	68 (85%)	7	73	5	75
ATX						
10-20 mg/kg	0 (0%)	12 (100%)	0 (0%)	7 (100%)	0 (0%)	5 (100%)
20-30 mg/kg	4 (3,6%)	108 (96,4%)	1 (1,7%)	59 (98,3%)	3 (5,8%)	49 (94,2%)
>30 mg/kg	3 (8,3%)	33 (91,7%)	2 (15,4%)	11 (84,6%)	1 (4,3%)	22 (95,7%)
total	7 (4,37%)	153 (95,63%)	3 (3,8%)	77 (96,3%)	4 (5%)	76 (95%)
<i>Chi-cuadrado de Pearson</i>	p = 0,355		p = 0,093		p = 0,840	

ATC: artroplastia total de cadera; ATR: artroplastia total de rodilla; ATX: ácido tranexámico.

En negrita se señalan los valores de p estadísticamente significativos (p < 0,05).

Sin embargo, uno de los puntos fuertes de este estudio es que la investigación se realizó en pacientes consecutivos en un entorno clínico cotidiano, sin el sesgo de selección. Además, hay una gran homogeneidad en los grupos de estudio ya que todos los procedimientos fueron realizados por el mismo equipo quirúrgico utilizando el mismo tipo de cirugía, implantes similares, procedimientos de atención médica perioperatorias y mediciones postoperatorias análogos, así como los criterios preoperatorios y variables demográficas comparables. Por otra parte, la medición de la pérdida de sangre se calculó a partir de los parámetros hematológicos analizados en el mismo laboratorio a partir de muestras de sangre recogidas al mismo tiempo durante cada procedimiento.

En conclusión podemos decir que en nuestro medio, coincidiendo con la literatura, el uso de empírico de 2 g iv. de ATX (sin necesidad de tener que realizar ajustes según el peso del paciente) disminuye el porcentaje de pérdida de sangre postoperatoria (de acuerdo con los valores de Hb y hto) sin aumentar el índice de complicaciones tromboembólicas o cardíacas. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre el uso de 2 g iv. 30 min antes de la cirugía o repartiendo la dosis en 1 g intraoperatorio (15 min antes de soltar el manguito de isquemia en ATR) y otra dosis a las 3 h, aunque consideramos que para la ATC es preferible usar la pauta preoperatoria.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia III.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ninguna financiación o subvención específica de cualquier organismo de financiación del sector público, privado o sectores sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen la ayuda y colaboración del Dr Antón Acevedo Prado en la realización del estudio estadístico.

Bibliografía

1. Canillas F, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA, Pavia-Molina J, Gomez-Luque A, Muñoz M. "Patient blood management" en cirugía ortopédica. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2015;59:137-49.
2. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology.* 2010;113:482-95.
3. Springer Bryan D, Odum Susan M, Fehring Thomas K. What is the benefit of tranexamic acid vs. reinfusion drains in total joint arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2015.08.006>.
4. Gillette BP, DeSimone LJ, Trousdale RT, Pagnano MW, Sierra RJ. Low risk of thromboembolic complications with tranexamic acid after primary total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471:150-4.
5. Aguilera-Roiga X, Jordán-Salesa M, Natera-Cisnerosa L, Monllau-García JC, Martínez-Zapata MJ. Ácido tranexámico en cirugía ortopédica. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2014;58:52-6.
6. 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:g4829, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g4829>.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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;186:318-27.
11. 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;133:1017-27.
12. 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;54:31-41.
13. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e3054.
14. 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 Joint Surg Am.* 2012;94:1153-9.
15. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, et al. Documento Sevilla de Consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2013;60, 263.e1-25.
16. Hourlier H, Fennema P. Single tranexamic acid dose to reduce perioperative morbidity in primary total hip replacement: a randomised clinical trial. *Hip Int.* 2014;24:63-8.

17. American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology*. 1963;24:111.
18. Gross JB. Estimating allowable blood loss: Corrected for dilution. *Anesthesiology*. 1983;58:277–80.
19. American Society of Anesthesiologists task force on perioperative blood transfusion, adjuvant therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report. *Anesthesiology*. 2006;105:198–208.
20. Gilcher RO, Belcher AJ. Predeposit programs. En: Sander G, Silvergleid AJ, editores. *Autologous transfusion*. Arlington, VA: American Association of Blood Banks; 1983. p. 11–22.
21. Oremus K. Tranexamic acid for the reduction of blood loss in total knee arthroplasty. *Ann Transl Med*. 2015;3(S1):S40.
22. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, de Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anesthesiol*. 2013;30:270–382.
23. AAOS. Surgical management of osteoarthritis of the knee. Evidence-based clinical practice guideline [consultado 12 Abr 2015]. Disponible en: http://www.aaos.org/uploadedFiles/PreProduction/Quality/Guidelines_and_Reviews/SMOAK%20CPG_12.4.15.pdf
24. Hsu CH, Lin PC, Kuo FC, Wang JW. A regime of two intravenous injections of tranexamic acid reduces blood loss in minimally invasive total hip arthroplasty. *Bone Joint J*. 2015;97-B:905–10.
25. Rajesparan K, Biant LC, Ahmad M, Field RE. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. *J Bone Joint Surg [Br]*. 2009;91-B:776–83.
26. Benoni G, Fredin H, Knebel R, Nilsson P. Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind study in 40 primary operations. *Acta Orthop Scand*. 2001;72:442–8.
27. Barr PJ, Donnelly M, Cardwell C, Alam SS, Morris K, Parker M, et al. Drivers of transfusion decision making and quality of the evidence in orthopedic surgery: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev*. 2011;25:304–16.
28. Shahryar Noordin S, Waters TS, Garbuz DS, Duncan CP, Masri BA. Tranexamic acid reduces allogenic transfusion in revision hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469:541–6.
29. 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;10:48.