

EDITORIAL

Ácido tranexámico en cirugía ortopédica: un cambio de paradigma transfusional



Tranexamic acid in orthopaedic surgery: A paradigm shift in transfusion

La estrategia sobre el correcto manejo de la reserva hemática del paciente y la transfusión en procedimientos de ortopedia habituales, como la artroplastia total de cadera (ATC) y de rodilla (ATR) y la cirugía de columna, han cambiado en las últimas décadas. A principios de los años 80, la donación de sangre autóloga preoperatoria y la recuperación de sangre intra- y postoperatoria se convirtieron en la práctica clínica habitual, fundamentalmente a causa de los temores relacionados con patógenos virales transmitidos por la sangre, y como estrategia para evitar la transfusión alogénica. La tasa de transfusiones de sangre alogénica en cirugía ortopédica programada en esa época era superior al 30%¹.

A partir del año 2010, el concepto sobre el ahorro de sangre y de la transfusión alogénica se ampliaba con otras medidas que incluían la optimización de la hemoglobina preoperatoria, la minimización de la hemorragia intraoperatoria mediante la utilización de fármacos antifibrinolíticos como el ácido tranexámico (ATX) y la mejora de la tolerancia a la anemia del paciente. Todo este conjunto de medidas utilizadas dejó de centrarse en la técnica y pasó a centrarse en el paciente, aceptándose en la literatura científica con la denominación anglosajona como «*Patient Blood Management*» (PBM). Su principal objetivo es mejorar el desenlace clínico evitando o minimizando las transfusiones innecesarias. La cirugía ortopédica ha liderado en muchos centros la implementación del PBM¹⁻³.

Sabemos que durante e inmediatamente después de la cirugía ortopédica mayor se observa una fase hiperfibrinolítica que conduce a un aumento del sangrado^{3,4}. Los estímulos como la hipoxia vascular, circulación de citoquinas y liberación endotelial del activador del plasminógeno, como respuesta inflamatoria básica ante la agresión quirúrgica, catalizan la conversión de plasminógeno a plasmina. Además, el uso de isquemia en la artroplastia de rodilla añade una activación de la fibrinólisis al liberar los mediadores fibrinolíticos después de liberar el torniquete,

favoreciendo por tanto el sangrado posquirúrgico. El ATX actúa bloqueando de forma reversible el receptor de la lisina del plasminógeno, previniendo así su activación a plasmina y en consecuencia bloqueando la lisis de la fibrina polimerizada, reduciendo así la lisis del coágulo y por tanto la hemorragia^{3,4}.

En cirugía ortopédica, la administración de ATX se inició en la ATR y posteriormente fueron incorporándose la ATC, la cirugía de columna, la artroplastia de recambio de cadera y rodilla^{2,3}. Más recientemente se ha propuesto para reducir la hemorragia en cirugía de artroplastia de hombro y cirugía de la fractura de cadera, aunque el grado de evidencia es menor que en las cirugías previamente descritas.

La eficacia del ATX fue evaluada en un reciente metaanálisis en 67 artículos seleccionados como de mejor evidencia para la artroplastia de rodilla⁵ (> 9.000 pacientes) y 34 para la artroplastia de cadera⁶ (1.668 pacientes evaluados para hemorragia y 2.545 pacientes evaluados para transfusión). Para la ATR y ATC la reducción de la hemorragia fue de unos 300 mL y una reducción de la tasa transfusional del 25%. Las formulaciones tópicas, intravenosas y orales de ATX fueron todas superiores al placebo en cuanto a la disminución de la pérdida hemática y el riesgo de transfusión, mientras que ninguna formulación fue claramente superior cuando se compararon entre sí. El uso de dosis repetidas de ATX intravenoso y oral y dosis más altas de ATX intravenoso y tópico no redujeron de forma significativa la pérdida hemática ni el riesgo de transfusión.

Para la cirugía de columna, la administración de ATX es eficaz para la reducción de la hemorragia, aunque no tanto para la de la transfusión⁷. La evidencia no es tan clara como en la ATR y en la ATC porque los distintos estudios aleatorizados incluyen cirugías de diferentes niveles de fusión, etiologías y localización, por lo tanto, con diferente riesgo de sangrado. Los resultados de un metaanálisis reciente⁸ ponen de manifiesto que la estratificación del riesgo hemorrágico en cirugía de artrodesis de columna

permitiría identificar a los pacientes que más beneficio pueden tener con el tratamiento antifibrinolítico (por ejemplo, 3 o más niveles de fusión) y la necesaria individualización del riesgo hemorrágico en cada caso para apoyar la decisión a favor o en contra de su administración.

Más recientemente, se ha incorporado la utilización de ATX en la fractura de cadera. Aunque no tenemos una fuerte evidencia para su recomendación, en un reciente metaanálisis⁹ incluyendo un total de 770 pacientes de 7 estudios, el ATX intravenoso proporcionó una reducción del riesgo de transfusión del 46% sin aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, pero con evidencia de baja calidad. La cirugía de fractura de cadera causa una pérdida hemática, pero la hemorragia empieza en el momento de la fractura. Por otra parte, el perfil del paciente anciano no es el mismo que el ortopédico, aunque se trate con una prótesis total de cadera. Todas estas consideraciones llevan a un perfil de eficacia menor y a unas complicaciones y efectos secundarios todavía más inciertos que con la cirugía ortopédica electiva, por lo que la indicación del ATX en fractura de cadera debería individualizarse.

Seguridad del ácido tranexámico en cirugía ortopédica

A pesar de disponer de una gran documentación sobre la eficacia del ATX en cirugía ortopédica mayor, no disponemos de grandes estudios que detallen los resultados clínicos de seguridad, especialmente los relacionados con eventos tromboembólicos y complicaciones renales en el período perioperatorio. Los ensayos clínicos a menudo seleccionan a los pacientes con criterios de inclusión estrictos que no reflejan la práctica clínica habitual, generando por tanto un sesgo importante para valorar estos efectos adversos.

En una revisión¹⁰ de 510 hospitales de EE. UU. y la base de datos *Premier Perspective* basada en notificaciones para 2006-2012 se incluyeron 872.416 pacientes intervenidos de ATC y ATR. Al comparar a los pacientes en relación con la edad e índice de comorbilidad, los tratados con ATX (con relación con los no tratados) presentaron una menor tasa de complicaciones tromboembólicas (0,6 vs. 0,8%), insuficiencia renal aguda (1,2 vs. 1,6%) y complicaciones combinadas (1,9 vs. 2,6%).

En otro estudio de revisión¹¹ en 73 ensayos controlados aleatorios con 6.953 pacientes intervenidos de cirugía ortopédica mayor, la incidencia general bruta de tromboembolismo venoso fue del 2,1% en los pacientes que recibieron ATX intravenoso y del 2% en los controles.

Otro metaanálisis¹² que utilizó la clasificación ASA como proxy sobre la presencia de comorbilidades asociadas con riesgo elevado de un evento tromboembólico (78 ensayos clínicos aleatorizados con 7.164 pacientes) concluyó que la administración de TXA no aumentaba el riesgo de enfermedad tromboembólica en los pacientes intervenidos de artroplastia.

Ácido tranexámico y vía de administración

La vía intravenosa es la más utilizada para la administración de ATX en cirugía ortopédica^{2,3}. Esta vía nos proporcionará niveles de fármaco en sangre capaces de reducir la

actividad del activador del plasminógeno tisular en un 80% in vitro (10 mg/mL). Las concentraciones plasmáticas máximas de ATX se obtienen rápidamente después de una infusión intravenosa corta y difunde rápidamente al líquido articular y a la membrana sinovial. Su vida media es de 3-4 h. Tras la administración de una inyección intravenosa de 10 mg/kg a 17 pacientes intervenidos de ATR, las concentraciones en los líquidos articulares fueron similares a las observadas en las correspondientes muestras de suero⁴.

La administración tópica de ATX surgió como una alternativa a la vía intravenosa en pacientes en los que sospechamos un riesgo trombótico. Los niveles plasmáticos alcanzados con la administración intravenosa de 10 mg/kg pueden ser de 18 mg/L, mientras que con la administración tópica de 1,5 y 3 g se alcanzan niveles plasmáticos de 4,5 y 8,5 mg/L respectivamente¹². Su efectividad para reducir la hemorragia y la transfusión es similar a la administración intravenosa según han demostrado estudios recientes de alto nivel de evidencia^{13,14}, aunque la forma de administración por vía tópica es más heterogénea. Algunos estudios describen pulverización de la zona quirúrgica, administración a través de los drenajes, añadido en ocasiones a la administración de anestésicos locales mediante infiltración para analgesia postoperatoria, lo que añade más variabilidad en su forma de administración^{12,15,16}. Por este motivo, en ausencia de factores de riesgo trombótico parece razonable su administración intravenosa para conseguir niveles plasmáticos eficaces y más reproducibles. Basado en la literatura disponible, la administración de dosis múltiples o elevadas de ATX no son necesarias, aunque su administración intravenosa es potencialmente superior^{5,6}.

Dosificación del ácido tranexámico

La dosificación de ATX para la ATR tiene en cuenta que la mayor parte de estas cirugías se realizan con torniquete por lo que muchos de los estudios clínicos dosifican entre 10 y 20 mg/kg antes de la liberación de la isquemia. Algunos autores han realizado estudios añadiendo una perfusión de 1-10 mg/kg/h durante 3-12 h. Otros autores han simplificado la posología con 1 g antes de liberar la isquemia y 1 g a las 3 h. En un intento de poder comparar los estudios, en el metaanálisis de Fillingham et al.^{5,6}, estratificaron la dosificación y consideraron como dosis elevada si es superior a 1 g o ≥ 20 mg/kg para la administración intravenosa.

En referencia a la administración tópica en la ATR, la mayoría de los estudios utilizan dosis totales entre 1 y 3 g tópico y se considera dosis alta cualquier dosis superior a 1,5 g^{13,14}. En el caso de la ATC, en las guías clínicas norteamericanas publicadas en 2016¹⁰ se recomiendan las mismas dosis que hemos apuntado para la APR.

En cirugía de columna, las dosis más frecuentemente utilizadas son de 10-30 mg/kg como dosis inicial seguido de 1-2 mg/kg/h durante la cirugía⁸.

Protocolos de actuación

La evidencia en la efectividad y seguridad del tratamiento con ATX en cirugía ortopédica mayor debería conllevar que este tratamiento fuera incluido en todos los protocolos de los diferentes centros donde se realizan estas cirugías.

Es recomendable consensuar con todo el equipo que participa en el período perioperatorio y llegar a un acuerdo para su forma de administración, vía, dosis y posología³. Añadido a esto, sería deseable y a la vez imprescindible revisar la práctica transfusional de estos pacientes en las salas de hospitalización y adecuarlas al cambio producido por la administración de ATX. Es aconsejable la revisión de protocolo transfusional y la toma de decisiones en relación con la prescripción de concentrados de hemáties, informando a todos los profesionales que participan en el proceso transfusional (anestesiología, médicos de guardia, enfermería y rehabilitadores)¹⁷.

A modo de conclusión, el cambio cultural de estos últimos años con la incorporación del ATX en los quirófanos de cirugía ortopédica ha supuesto un cambio de paradigma en el manejo de la hemorragia quirúrgica.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia I.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses para la elaboración de este manuscrito

Bibliografía

- Canillas F, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA, Pavía-Molina J, Muñoz M. "Patient blood management" en cirugía ortopédica. *Rev Esp Cir Ortop*. 2015;59:137-49.
- Aguilera-Roig X, Jordán-Sales M, Natera-Cisneros L, Monllau-García JC, Martínez-Zapata MJ. Ácido tranexámico en cirugía ortopédica. *Rev Esp Cirug Ortop*. 2014;58:52-6.
- Moráis S, Ortega-Andreu M, Rodríguez-Merchán EC, Padilla-Eguiluz NG, Pérez-Chrzanowska H, Figueredo-Zalve R, et al. Blood transfusion after primary total knee arthroplasty can be significantly minimised through a multimodal blood-loss prevention approach. *Int Orthop*. 2014;38:347-54.
- 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.
- 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;33:3090-8.
- 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;33:3083-9.
- Colomina MJ, Koo M, Basora M, Pizones J, Mora L, Bagó J. Intraoperative tranexamic acid use in major spine surgery in adults: A multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2017;118:380-90.
- Lu VM, Ho YT, Nambiar M, Mobbs RJ, Phan K. The perioperative efficacy and safety of antifibrinolytics in adult spinal fusion surgery: A systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018;43:E949-58.
- Farrow LS, Smith TO, Ashcroft GP, Myint PK. A systematic review of tranexamic acid in hip fracture surgery. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:1458-70.
- 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;12:g4829.
- Franchini M, Mengoli C, Marietta M, Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. Safety of intravenous tranexamic acid in patients undergoing major orthopaedic surgery: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Blood Transfus*. 2018;16:36-43.
- 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 Society, and Knee Society. *J Arthroplasty*. 2018;33:3065-9.
- Gomez-Barrena E, Ortega-Andreu M, Padilla-Eguiluz NG, Pérez-Chrzanowska H, Figueredo-Zalve R. Topical intra-articular compared with intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in primary total knee replacement: A double-blind, randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;3:1937-44.
- Rodriguez-Merchan EC, Ortega-Andreu M, Padilla-Eguiluz NG, Gomez-Cardero P, Martinez-Lloreda Á, Gomez-Barrena E. Low-volume formulation of intra-articular tranexamic acid, 25-ml tranexamic acid (2.5g) plus 20-ml saline, is effective in decreasing blood transfusion rate in primary total knee replacement even without preoperative haemoglobin optimization. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27:660-6.
- Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:2503-13.
- Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, Blenkinsopp J, Haddad FS, Mason JM. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J*. 2014;96-B:1005-15.
- Gómez-Barrena E, Ortega-Andreu M. Widespread of total knee arthroplasty perioperative blood management techniques based on tranexamic acid: Barriers and opportunities. *Ann Transl Med*. 2015;3:299.

M. Basora^{a,*} y M.J. Colomina^{b,c}

^a Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Servicio de Anestesiología y Cuidados Críticos de Anestesiología, Hospital Universitari Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Universitat de Barcelona, Barcelona, España

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: mbasora@clinic.cat (M. Basora).