

**MAPBM
PATIENT BLOOD MANAGEMENT
PROTOCOLOS**

**6. PROTOCOLO SOBRE
EL USO DEL ÁCIDO
TRANEXÁMICO**



CONTENIDOS

	2
1. INTRODUCCIÓN	3
2. ÁCIDO TRANEXÁMICO	3
3. INDICACIONES DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO SEGÚN EL ESCENARIO	5
3.1. <i>CIRUGÍA ORTOPÉDICA</i>	5
3.2. <i>CIRUGÍA DE FRACTURA DE CADERA</i>	6
3.3. <i>CIRUGÍA CARDÍACA</i>	7
3.4. <i>TRASPLANTE HEPÁTICO</i>	9
3.5. <i>PACIENTE POLITRAUMÁTICO</i>	9
3.6. <i>HEMORRAGIA POSTPARTO</i>	10
4. SEGURIDAD	10
LECTURAS RECOMENDADAS	11

AUTORES

Marta Barquero, Ana Abad, Coia Basora, Concepción Casinello,
M^aJosé Colomina, Esther Méndez, Elvira Bisbe.

1. INTRODUCCIÓN

Los agentes antifibrinolíticos constituyen una de las principales estrategias farmacológicas para la reducción del sangrado quirúrgico, incluidas en el segundo pilar del PBM. Los principales agentes utilizados actualmente son los antifibrinolíticos sintéticos, análogos de la lisina: el ácido tranexámico (ATX) y el ácido épsilon-aminocaproico (AEAC). Su mecanismo de acción es la inhibición competitiva de la unión del plasminógeno a los residuos de lisina en la superficie de fibrina, evitando la conversión del plasminógeno a plasmina.

Se utilizan en un amplio abanico de condiciones hemorrágicas o de riesgo hemorrágico, siendo el ATX 10 veces más potente que el AEAC, motivo por el cual se ha extendido su utilización y desarrollo, contando con un mayor número de estudios. Por este motivo, en el presente documento se hace referencia específicamente al ATX.

Los escenarios en los que existe una mayor evidencia en cuánto a reducción del sangrado y a la tasa transfusional y, por tanto, una mayor recomendación para su uso son: la cirugía ortopédica, la cirugía de la fractura de cadera, la cirugía cardíaca, el paciente politraumático grave, la hemorragia postparto y el trasplante hepático ortotópico. Por otro lado, estudios aleatorizados realizados en relación a eficacia y seguridad, no han demostrado que el uso de antifibrinolíticos aumente el riesgo de episodios trombóticos, ni de mortalidad.

Su uso constituye, por lo tanto, una medida altamente costo efectiva y segura.

2. ÁCIDO TRANEXÁMICO

Según la ficha técnica del ATX, éste se puede usar en la prevención y tratamiento de las hemorragias debidas a hiperfibrinólisis general o local como ocurre en el contexto del trauma quirúrgico.

Se puede administrar por vía oral, intravenosa (IV) y tópica (VT). No se debería usar vía intramuscular.

Forma de administración IV: lenta (1 ml/min).

Forma de administración VT: habitualmente diluido en 100 ml de suero fisiológico.

La administración tópica en la cirugía protésica de rodilla y cadera, así como en la fractura de fémur, se puede llevar a cabo de varias maneras:

*mediante la infiltración de la cápsula articular;

*mediante la aplicación/irrigación del ATX en la superficie expuesta antes del cierre de la cápsula articular.

*al finalizar la cirugía se coloca un drenaje que irá conectado al tubo de vacío, antes de conectarlo el cirujano introduce a través del drenaje 2 g de ATX y lo deja pinzado; posteriormente, en la unidad de reanimación post-anestésica, se despinza el drenaje a los 30-40 minutos.

CONTRAINDICACIONES SEGÚN FICHA TÉCNICA

- Edad < 1 año
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Trombosis aguda arterial o venosa de gran vaso.
- Condiciones fibrinolíticas que siguen a una coagulopatía de consumo intravascular, a excepción de aquellos casos con activación predominante del sistema fibrinolítico con hemorragia aguda grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Convulsiones. Se han notificado casos de convulsiones en relación al tratamiento con ATX, especialmente al usar dosis altas. Con la administración de dosis bajas, la incidencia de convulsiones se iguala a la del placebo.
- Eventos tromboembólicos. En caso de antecedentes personales o familiares de eventos tromboembólicos se debe administrar el ATX sólo si hay una clara indicación y bajo supervisión médica.
- Sangrado urogenital reciente. Si se objetiva dicho sangrado existe riesgo de obstrucción ureteral.
- Trastornos visuales. Hay que estar atentos a posibles alteraciones visuales como visión borrosa o alteración de la visión del color.
- Deterioro renal severo. Especial atención en el paciente con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1.73m², por el riesgo de acumulación, disminuir la dosis administrada.

3. INDICACIONES DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO SEGÚN EL ESCENARIO

Los escenarios en los que existe una mayor evidencia en cuanto a reducción del sangrado y de la tasa transfusional durante la cirugía y, por tanto, una mayor recomendación para su uso son: **la cirugía ortopédica, la cirugía de fractura de cadera, la cirugía cardíaca, el trasplante hepático ortotópico, el paciente politraumático grave y la hemorragia postparto.**

Los niveles de evidencia y de recomendación para cada indicación se establecen según la metodología GRADE.

3.1. CIRUGÍA ORTOPÉDICA

Se recomienda la administración intravenosa/tópica de ácido tranexámico en la artroplastia total de cadera y rodilla, así como en la cirugía mayor de columna (1B).

El análisis de los estudios muestra que en Prótesis total de cadera (PTC) y en Prótesis total de rodilla (PTR) la administración intravenosa de ATX reduce hasta un 25% el volumen de sangrado perioperatorio y las necesidades de transfusión sanguínea alogénica (TSA) en un 60-70%. La administración tópica, mediante irrigación o inyección intraarticular, también reduce el sangrado postoperatorio así como la TSA. No hay evidencia de que la administración de dosis múltiples sea más eficaz

En la cirugía de columna vertebral, mayoritariamente escoliosis, la administración de ATX iv, reduce de forma dosis dependiente los volúmenes de sangrado y de TSA, pero generalmente no afecta al porcentaje de pacientes que reciben TSA.

El ATX puede provocar un estado de hipercoagulabilidad en determinados pacientes (pacientes con eventos trombo-embólicos previos, edad > 60 años, mujeres). Así pues, **se sugiere una valoración individual de riesgo-beneficio, en lugar de un uso rutinario en dichos escenarios.**

DOSIS: La dosis más frecuentemente utilizada en la cirugía de PTC y PTR es la de 10-15 mg/kg IV 20 minutos antes de la incisión quirúrgica. En el caso de la vía intraarticular, se reproduce con la dosis de 2 g.

En el caso de la cirugía de raquis, la dosis más habitual es de 15-20 mg /Kg antes de la incisión, seguida de una infusión de 1 mg /kg/ hora o bien la repetición de la dosis 3 horas más tarde.

3.2. CIRUGÍA DE FRACTURA DE CADERA

Se recomienda la administración tópica de ácido tranexámico (1B) y se sugiere su uso IV en la cirugía de fractura de fémur para reducir el sangrado y la transfusión. Debido al mayor riesgo tromboembólico de la población de pacientes afectada, se debe valorar su uso individualmente.

En este escenario existe mayor controversia sobre su uso debido a que la mayor parte del sangrado tiene lugar antes de la cirugía, a que existen menos estudios sobre el uso del ATX en la fractura de fémur, y debido a que la fractura de fémur del anciano presenta mayor riesgo de eventos trombo-embólicos que cualquier otra cirugía programada.

El meta-análisis más reciente y extenso sobre el tema concluye que el uso del ATX reduce el sangrado, la anemia post-operatoria y el porcentaje de pacientes que requieren transfusión. Todo esto sin objetivar mayor incidencia de eventos trombo-embólicos en el grupo tratado. Sin embargo, se sigue considerando necesario racionalizar estrechamente su uso IV en base al sangrado esperado según el tipo de fractura (fractura pertrocantérea o subtrocantérea > intracapsular o subcapital), los antecedentes del paciente y el riesgo de complicaciones del mismo (especial atención a los antecedentes trombóticos, así como a la patología cardiovascular).

Otro dato a tener en cuenta es que en la fractura de cadera, la hemorragia tiene lugar en el momento de la fractura y de nuevo durante la cirugía. Existe algún estudio en el que se administra una primera dosis en el momento de ingreso, además de una segunda dosis al inicio de la cirugía. Pero la evidencia actual todavía no permite hacer recomendaciones/sugerencias sobre su administración al ingreso.

Por otro lado, los estudios disponibles muestran una eficacia similar de la VT y la EV, considerándose más segura la VT pues se ha objetivado una falta de absorción al administrarlo tópicamente en este escenario, lo que la hace más útil en ancianos con insuficiencia renal o riesgo alto de trombosis. Sin embargo, los diferentes estudios concluyen que son necesarios futuros estudios para ayudar a identificar la dosis y vía de administración óptimas, así como la seguridad de su aplicación.

Así pues, en el escenario de la fractura de cadera se recomienda la administración tópica de ATX, y se sugiere su administración IV previamente a la incisión quirúrgica, excepto en los pacientes que presenten alguna de las contraindicaciones expuestas y/o mayor riesgo de sufrir un evento trombótico.

DOSIS: las dosis tópicas oscilan entre 1.5-3g, aplicados al finalizar la cirugía (mediante irrigación/infiltración antes del cierre de la herida, o bien a través del drenaje, dejando éste pinzado durante 30 minutos). Respecto a la vía IV, la más habitual es la de 1 g o 10-15 mg/kg antes de la cirugía, repitiéndose en ocasiones la misma dosis a las 3 horas, o una infusión continua de 1 mg/kg/hora hasta el final de la cirugía.

3.3. CIRUGÍA CARDÍACA

Se recomienda la administración intraoperatoria de ácido tranexámico con la finalidad de reducir el sangrado intraoperatorio y la TSA en la cirugía cardíaca de riesgo de sangrado alto, moderado o bajo (1A).

El tratamiento con antifibrinolíticos está recomendado desde el inicio de la intervención para prevenir la hiperfibrinólisis que se produce durante el procedimiento. Su uso se asocia a una disminución del sangrado, de la transfusión y de la necesidad de re-intervención, aunque las dosis a utilizar no han sido claramente establecidas todavía.

En algunos de los estudios realizados en este ámbito se han usado dosis altas de ATX con la finalidad de obtener una inhibición de la fibrinólisis del 100%, sin embargo estas dosificaciones no siempre se han correlacionado con mayor descenso en la transfusión, pero sí con aumento de los efectos indeseados (sobretudo convulsiones). Por este motivo, actualmente se recomienda usar la menor dosis necesaria según el riesgo de sangrado. Para estratificar el riesgo de sangrado podemos utilizar la escala TRUST (tabla 1). La puntuación de esta escala se correlaciona con un riesgo determinado de sangrado (tabla 2) y con ello una recomendación de dosis. Debemos tener en cuenta ajustar la dosis según la función renal (tabla 3).

PREDICTOR PREOPERATORIO	VALOR
Hb < 13.5 g/dl	1
Peso < 77 Kg	1
Sexo femenino	1
Edad > 65 años	1
Cirugía no programada	1
Creatinina > 1.36 mg/dl	1
Cirugía no aislada	1
Cirugía cardíaca previa	1

TABLA 1. Listado de ítems evaluados en la Escala de Trust

RIESGO DE SANGRADO	PUNTUACIÓN TRUST	ESCALA	PROBABILIDAD DE TRANSFUSIÓN
BASAL	0		0-19%
BAJO	1		20-39%
INTERMEDIO	2		50-59%
ALTO	3		60-79%
MUY ALTO	4-8		80-100%

TABLA 2. Riesgo de sangrado y probabilidad de transfusión según la puntuación obtenida en la Escala Trust

FILTRADO GLOMERULAR (ml/min/1.73m ²)	DOSIS DE CARGA RECOMENDADA (mg/kg)	DOSIS DE MANTENIMIENTO (mg/kg/h)
≥60	30	10
30-60	30	5
<30 o DIÁLISIS	30	5

TABLA 3. Ajuste de la dosis según función renal

DOSIS: La dosis mayoritariamente recomendadas es de un bolo de ATX de 10-30 mg/kg previamente a la esternotomía, seguido de perfusión continua entre 1-16 mg/kg/h hasta el final de la cirugía (dosis mayores o menores en función de si existe un riesgo de sangrado alto o bajo), más cebado de 2 mg/kg en el circuito de CEC. Así pues:

-Si cirugía cardíaca sin CEC o riesgo de sangrado bajo (TRUST ≤ 2): bolo inicial de 10 mg/kg + perfusión de 1 mg/kg/h

-Si alto riesgo de sangrado (TRUST ≥ 3): bolo inicial de 30 mg/kg + perfusión de 10 mg/kg/h. En este caso se recomienda ajustar la dosis según el aclaramiento de creatinina (tabla 3).

Por otro lado, también se recomienda la aplicación tópica del ATX (1g) en la cavidad pericárdica con la finalidad de reducir la pérdida de sangre postoperatoria tras la cirugía de bypass coronario (1C).

3.4. TRASPLANTE HEPÁTICO

No se recomienda la administración profiláctica rutinaria de fármacos antifibrinolíticos en la cirugía de trasplante hepático. Sí se recomienda su uso para el tratamiento de la fibrinólisis evidenciada por datos de aumento de la lisis del coágulo mediante la monitorización con técnicas viscoelásticas (TEG/ROTEM) (1C).

La hiperfibrinólisis es un fenómeno que suele aparecer en la fase tardía de la fase anhepática, por la ausencia de aclaramiento hepático de t-PA (activador tisular del plasminógeno), y tras la reperfusión del injerto, por la liberación masiva de t-PA procedente del endotelio isquémico del injerto. Existen datos que indican que el tratamiento antifibrinolítico reduce la pérdida de sangre y los requerimientos transfusionales, aunque la calidad de la evidencia es muy baja. Aparte, su uso puede relacionarse con la aparición de fenómenos tromboembólicos, pues los pacientes intervenidos de trasplante hepático tienen un estado protombótico continuo. Así pues, existe controversia acerca del modo en que deben emplearse, si de manera profiláctica o solo en situación de sangrado con datos de fibrinólisis monitorizada por técnicas viscoelásticas. Debido a la baja calidad de la evidencia y los potenciales efectos adversos del tratamiento antifibrinolítico, actualmente no puede recomendarse la administración profiláctica de antifibrinolíticos en la cirugía de trasplante hepático ni de resección hepática, reservándose su uso para aquellas situaciones en las que se objetive la existencia de hiperfibrinólisis por técnicas viscoelásticas.

DOSIS: 1-2 g IV.

3.5. PACIENTE POLITRAUMÁTICO

Se recomienda la administración de ácido tranexámico de manera precoz en el paciente traumático grave con hemorragia o riesgo de hemorragia significativa con el objetivo de reducir la mortalidad por sangrado (1A).

Se debe administrar dentro de las 3 primeras horas del traumatismo (1B).

Se sugiere la administración de la primera dosis por parte de los equipos de atención pre-hospitalaria (2C).

En el paciente traumático grave que presenta importante lesión tisular y shock hemorrágico se produce la activación de varios mecanismos de coagulopatía, entre los que destaca la activación de una hiperfibrinólisis sistémica precoz, la cual se asocia con una disminución en la supervivencia. En 2010 se realizó el estudio CRASH-2 (*Clinical Randomization of an*

Antifibrinolytic in Significant Hemorrhage-2), que demostró una disminución de la mortalidad y del riesgo de muerte debido a sangrado en este tipo de pacientes. Se trata de un ensayo clínico con 20.211 pacientes donde se comparó la administración precoz de ATX vs placebo, con el objetivo primario de mortalidad. Este estudio ha recibido algunas críticas metodológicas posteriormente, pero dado el alto grado de evidencia que presenta el uso del ácido tranexámico en este tipo de pacientes, especialmente en aquellos con heridas graves y shock hemorrágico, su administración cuenta con un elevado grado de recomendación. Por otro lado, también se recomienda su administración como tratamiento, si se objetiva hiperfibrinólisis mediante la monitorización con los métodos viscoelásticos.

DOSIS: 1 g IV seguido de una infusión de 1 g en 8h.

3.6. HEMORRAGIA POSTPARTO

Se recomienda la administración de ácido tranexámico dentro de las 3 primeras horas del inicio de la hemorragia postparto para reducir la mortalidad por sangrado (1B).

En la hemorragia postparto (HPP) existen varios mecanismos que van a dar lugar a una hiperfibrinólisis. En 2017 se publicaron los resultados del estudio *WOMAN trial*, que recopiló a 20.060 pacientes con HPP, que concluyó que la mortalidad secundaria a sangrado era menor en las pacientes que habían recibido ATX de manera precoz, especialmente cuando éste se había administrado en las 3 primeras horas desde el parto.

DOSIS: 1 g o 15 mg/Kg IV en las 3 primeras horas desde el inicio de la HPP, pudiéndose repetir la dosis tras 30 minutos, si el sangrado persiste.

4. SEGURIDAD

A pesar de que se ha atribuido a estos agentes riesgo trombogénico basándose en casos individuales, los estudios en los que se ha utilizado no han demostrado un aumento del riesgo de episodios tromboembólicos, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa o embolia pulmonar, ni aumento de mortalidad cardiovascular. Si bien, no todos los estudios presentan suficiente potencia estadística para explorar este aspecto, en muchos estudios se excluyen los pacientes con riesgo tromboembólico.

Un estudio reciente en EEUU, en artroplastia de cadera y rodilla, muestra que los pacientes con antecedentes tromboembólicos que recibieron ATX periquirúrgico no tuvieron mayor incidencia de eventos tromboembólicos en el postoperatorio.

Se ha descrito una mayor incidencia de convulsiones postoperatorias en pacientes de cirugía cardíaca, con la administración de dosis altas de ATX, especialmente en aquellos con disfunción renal grave, ya que se acumula el fármaco.

Según la ficha técnica, se debe ajustar la dosis según la función renal.

En este sentido, tener presente que en la fractura de cadera la administración tópica no es absorbida, proporcionando un mayor perfil de seguridad en un tipo de paciente que a menudo presenta insuficiencia renal y múltiples factores de riesgo trombóticos.

LECTURAS RECOMENDADAS

Leal-Noval R, Muñoz M, Asuero M et al. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. . Rev Esp Anesthesiol Reanim; 2013; 60 (5), 263.

Kozek-Langenecker, Sibylle A, Amer Ahmed B et al, Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013;30:270-382.

Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS et al, Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. J Bone Joint Surg Br. 2011;93:39-46.

J Poeran. 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 014;349 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g4829>

Aguilera X, Martínez Zapata MJ, Hinarejos P et al. Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total knee arthroplasty: a multicenter, randomized, controlled trial. Arch Orthop Trauma Surg 2015; 135(7):1017-25. DOI 10.1007/s00402-0152232-8.

Alshryda S, Sarda P, Sukeik M et al. Tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and meta-analysis. J Bone Joint Surg Br. 2011;93:1577-85.

Wong J, el Beheiry H, Rampersaud YR et al. Tranexamic acid reduces perioperative blood loss in adult patients having spinal fusion surgery. Anesth Analg. 2008;107:1479-86.

Elwatidy S, Jamjoom Z, Elgamal E et al. Efficacy and safety of prophylactic large dose of tranexamic acid in spine surgery: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33 (24):2577-80.

Sethna NF, Zurakowski D, Brustowicz RM et al. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery. *Anesthesiology*. 2005;102:727-32.

Farrow L, Smith T, Ashcroft G et al. A systematic review of tranexamic acid in hip fracture surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1458-1470.

Zhang P, Bai J. A systematic review of tranexamic acid usage in patients undergoing femoral fracture surgery. *Clin Interv Aging*. Dove Press 2018;4:1579-91.

Dhir A, Tempe Dk et al. Anemia and Patient Blood Management in Cardiac Surgery- Literature Review and Current Evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017.

Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011;91:944-82.

Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-arterysurgery. *N Engl J Med* 2017;376:136-48.

Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care* 2016; 20:100.

WOMAN Trial Collaborators. 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.

Fillingham YA, Ramakumar DB, Jevsevar DS, et al. Tranexamic acid in total joint arthroplasty: the endorsed clinical practice guides of 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. *Reg Anesth Pain Med* 2019;44:7-11.

Sheng Xu, Jerry Yongqiang Che, Qishi Zheng, et al. The safest and most efficacious route of tranexamic acid administration in total joint arthroplasty: a systemic review and network meta-analysis. *Trombosis Research* 2019;176: 61-66.

Slattery C, Kark J, Wagner T, Verma K. The use of Tranexamic Acid to reduce surgical blood loss. A review basic science, subspecialty studies and the evolution of use in spine deformity surgery. *Clin Spine Surg* 2019; 32(2): 46- 50.

Guyatt GH, Oxman A, Vist GE et al. (Grade Working Group). Grade: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924.

Orlando D, Matthew P, Adam W et al. Tranexamic acid was safe in arthroplasty patients with a history of venous thromboembolism: a matched outcome study. *J Arthroplasty* 2017;32(9S): S246-S250.