

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EFICACIA DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO Y DEL ÁCIDO AMINO CAPROICO EN
LA REDUCCIÓN DEL SANGRADO PERIOPERATORIO, TASA DE TRANSFUSIÓN Y
DESCENSO DE LA HEMOGLOBINA EN EL REEMPLAZO TOTAL DE CADERA Y
REEMPLAZO TOTAL DE RODILLA

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en
Ortopedia y Traumatología para optar por el grado y título de Especialista en Ortopedia y
Traumatología

MICHAEL NÚÑEZ QUIRÓS

2020

DEDICATORIA

A Dios

Por darme vida, salud y sabiduría a lo largo del estudio de esta especialidad.

A mis padres

Por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este. Me forjaron con reglas y con algunas libertades, pero al final de cuentas, me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos.

A mi esposa

Tu ayuda ha sido fundamental, has estado conmigo incluso en los momentos más turbulentos. Este proyecto no fue fácil, pero estuviste motivándome y ayudándome hasta donde tus alcances lo permitían. Te lo agradezco muchísimo, amor.

A mis hijos

Su afecto y su cariño son los detonantes de mi felicidad, de mi esfuerzo, de mis ganas de buscar lo mejor para ustedes, Aún a su corta edad, me han enseñado y me siguen enseñando muchas cosas de esta vida. Les agradezco por ayudarme a encontrar el lado dulce de la vida. Fueron mi motivación más grande para concluir con éxito este proyecto de tesis.

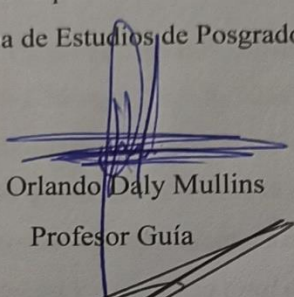
A mis maestros

Por el tiempo y esfuerzo que dedicaron a compartir sus conocimientos, sin su instrucción profesional no habría llegado a este nivel.

AGRADECIMIENTOS

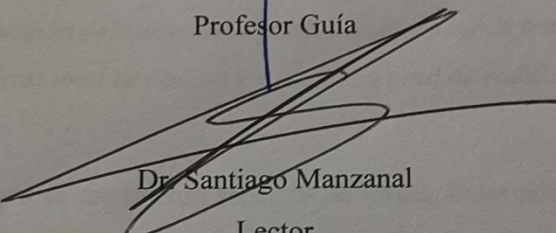
Este trabajo final de graduación fue aceptado por el comité de la Especialidad en Ortopedia y Traumatología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Ortopedia y Traumatología

Decano o Representante del Decano
Sistema de Estudios de Posgrado



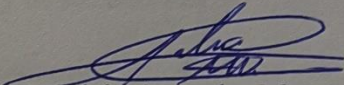
Dr. Orlando Daly Mullins

Profesor Guía




Dr. Santiago Manzanal

Lector



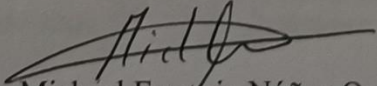
Dr. Fabricio Arguedas Monge

Lector



Dr. Luis Diego Rodríguez

Coordinador de la Especialidad



Michael Eugenio Núñez Quirós

Sustentante

CARTA DE APROBACIÓN DEL FILÓLOGO

Cartago, 08 de julio de 2020

Los suscritos, Elena Redondo Camacho, mayor, casada, filóloga, cédula de identidad número 3 0447 0799 y Daniel González Monge, mayor, casado, filólogo, cédula de identidad número 1 1345 0416, vecinos de Quebradilla de Cartago, en calidad de filólogos revisamos y corregimos el trabajo final de graduación que se titula: *Eficacia del ácido tranexámico y del ácido amino caproico en la reducción del sangrado perioperatorio, tasa de transfusión y descenso de la hemoglobina en el reemplazo total de cadera y reemplazo total de rodilla*, sustentado por Michael Núñez Quirós.

Hacemos constar que se corrigieron aspectos de forma, redacción, estilo y otros vicios del lenguaje que se pudieron trasladar al texto. La originalidad y la validez del contenido son responsabilidad exclusiva del autor y de sus asesores.

Esperamos que nuestra participación satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica.

X Elena Redondo Camacho

Elena Redondo Camacho
Filóloga -Carné Acfil n.º 0247
Firmado por: ANAELENAREDONDOCAMACHO(AUTENTICACION)

X Daniel González Monge

Daniel González Monge
Filólogo-Carné Acfil n.º 0245
Firmado por: DANIELALBERTOGONZALEZMONGE(AUTENTICACION)

TABLA DE CONTENIDO

Ácido tranexámico	3
Dosis y tiempo de administración del ácido tranexámico.....	6
Vías de administración del ácido tranexámico.....	10
Efectos adversos del ácido tranexámico.....	14
Efecto antiinflamatorio del ácido tranexámico	16
Eficacia del ácido tranexámico en el reemplazo total de rodilla.....	17
Eficacia del ácido tranexámico en el reemplazo total de cadera.....	19
Eficacia del ácido tranexámico en revisión de reemplazo de cadera y rodilla.....	20
Ácido aminocaproico	24
Ácido tranexámico versus ácido épsilon aminocaproico	29
Conclusión.....	35
Bibliografía.....	39

RESUMEN

Existen muchos riesgos inherentes con la cirugía de reemplazo articular, uno de estos es la pérdida sanguínea. Debido a las complicaciones potenciales y efectos adversos asociados con la transfusión de sangre es imperativo explorar estrategias para el manejo y conservación del sangrado. Los antifibrinolíticos se han usado de manera exitosa para reducir los requerimientos de transfusión en los pacientes de artroplastia electiva. El ácido tranexámico y el ácido épsilon aminocaproico son dos agentes que han demostrado reducir el sangrado perioperatorio y la tasa de transfusión. Existe heterogeneidad de resultados cuando se compara el ácido tranexámico y el ácido épsilon aminocaproico. Lo que sí es consistente es que no hay una diferencia significativa en los requerimientos de transfusión cuando se comparan ambos antifibrinolíticos, así como tampoco hay una diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos.

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1 Riesgos de la transfusión sanguínea por tipo de complicación	2
Cuadro 2 Estrategias del manejo sanguíneo perioperatorio	3
Cuadro 3 Efectos secundarios del ácido tranexámico	14
Cuadro 4 Clasificación de Vancouver de fracturas peri protésicas	22

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Pérdida sanguínea total calculada del volumen sanguíneo	7
Tabla 2 Parámetros posquirúrgicos comparados entre grupos	8
Tabla 3 Hallazgos intraoperatorios y posoperatorios	11
Tabla 4 El efecto del ácido tranexámico en la pérdida de sangre y transfusión en la artroplastia total de rodilla.....	18
Tabla 5 El efecto del ácido tranexámico en el sangrado y tasa de transfusión en el reemplazo total de cadera.....	20
Tabla 6 Características de los estudios incluidos en el metaanálisis de Li et al.....	25
Tabla 7 Pérdida de hemoglobina, incidencia de transfusión sanguínea e incidencia de TVP.....	27
Tabla 8 Grupo control versus grupo del ácido tranexámico.....	31
Tabla 9 Grupo control versus grupo del AEAC	31
Tabla 10 Grupo del Ácido tranexámico versus grupo del AEAC	32
Tabla 11 Características de los estudios incluidos en el metaanálisis.....	33
Tabla 12 Resultados de los grupos control, AEAC y ácido tranexámico	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Ácido tranexámico	4
Figura 2 Ilustración demostrando el mecanismo de acción del ácido tranexámico	5
Figura 3 Ácido Epsilon-Aminocaproico	24

LISTA DE ABREVIATURAS

- AEAC: Ácido épsilon aminocaproico.
- ASA: Asociación americana de anestesiología.
- ATx: Ácido tranexámico.
- AVC: Accidente vascular cerebral.
- Da: Daltons.
- g: Gramos.
- Hb: Hemoglobina.
- Hto: Hematocrito.
- IL: Interleuquina.
- IPP: Infección periprotésica.
- IRC: Insuficiencia renal crónica.
- IV: Intravenoso.
- Kg: Kilogramo.
- L: Litro.
- mg: Miligramo.
- ml: Mililitro.
- PCR: Proteína C reactiva.

- PDF: Productos de la degradación del fibrinógeno.
- POP: Postoperatorio.
- RTC: Reemplazo total de cadera.
- RTR: Reemplazo total de rodilla.
- SCA: Síndrome coronario agudo.
- TEP: Tromboembolismo pulmonar.
- TVP: Trombosis venosa profunda.
- UGRE: Unidad de glóbulos rojos empacados.
- VHB: Virus de la hepatitis B.
- VHC: Virus de la hepatitis C.
- VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Michael Eugenio Núñez Quirós con cédula de identidad 1-1114-0663, en mi condición de autor del TFG titulado Eficacia del Ácido Tranexámico y del Ácido Amino caproico en la reducción del sangrado postoperatorio, tesis de maestría y desarrollo de la tesis en el repositorio institucional de la Universidad de Costa Rica. Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO

*En caso de la negativi favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Michael Eugenio Núñez Quirós

Número de Carné: 992896 Número de cédula: 1-1114-0663

Correo Electrónico: minangui81@gmail.com

Fecha: 31/01/2020 Número de teléfono: 8329-6203

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Orlando Delgado Mellina


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, significado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

El reemplazo total de cadera (RTC) y el reemplazo total de rodilla (RTR) son un tratamiento común para el manejo de los pacientes que sufren enfermedad articular severa. Existen muchos riesgos inherentes con la cirugía de reemplazo articular, uno de estos es la pérdida sanguínea, con cantidades que varían de 800 a 1800 ml (1).

El RTC, por lo general, está asociado con un sangrado significativo y con frecuencia los pacientes presentan anemia a pesar de un manejo del sangrado perioperatorio aparentemente satisfactorio. La razón se debe a que en la práctica usual la pérdida sanguínea solo se mide con el sangrado intraoperatorio y el drenaje posquirúrgico, sin tomar en cuenta la extravasación de sangre a los tejidos, sangrado residual en la articulación y pérdida debida a hemólisis. En un estudio prospectivo, realizado entre enero de 2005 a diciembre de 2008 por Liu *et al.*, con un total de 1232 pacientes a los que se les llevó a cabo un RTC, se encontró que la extensión del sangrado oculto era mucho mayor de lo esperado, siendo cerca de un 60 % del total de la pérdida sanguínea (2).

Los pacientes que se presentan para un RTC o RTR con frecuencia son adultos mayores con múltiples comorbilidades como anemia y cardiopatía isquémica, lo cual los vuelve más susceptibles a la morbilidad y mortalidad asociada al sangrado (3). Las cirugías de artroplastia total de rodilla y artroplastia total de cadera están asociadas con una considerable pérdida de sangre, con tasas de transfusión que varían de un 11 % a un 67 % (4). Históricamente, la transfusión sanguínea ha sido el método estándar para manejar la anemia aguda por pérdida sanguínea secundaria a un RTR (5). La anemia posquirúrgica, la cual por lo general resulta en transfusión sanguínea, es una morbilidad esperada después de un RTR.

La transfusión sanguínea es una consecuencia no deseable que puede retrasar la recuperación funcional de los pacientes con aumento sustancial en el uso de recursos y costos. Tanto la transfusión sanguínea autóloga como alogénica resulta en incremento de costos y se

acompaña con el riesgo de transmisión de enfermedades, reacciones transfusionales, lesión pulmonar aguda, sobrecarga circulatoria, reacciones hemolíticas, anafilaxis y se han asociado con un incremento en las tasas de infección peri protésica (IPP) (Cuadro 1).

Complicación	Incidencia
Infecciosa	
VIH	1:1 900 000
VHB	1:180 000
VHC	1:1 600 000
Contaminación bacteriana	1: 3 000
Cardiopulmonar	
SCA	1:5 000
Lesión pulmonar aguda	1: 50 000
Sistémica	
Fiebre o reacción alérgica	*1:200
Reacción hemolítica	1: 6 000
Reacción hemolítica fatal	1: 1 000 000
Anafilaxis	1:50 000

Cuadro 1 *Riesgos de la transfusión sanguínea por tipo de complicación*

VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VHB: virus de la hepatitis B; VCH: virus de la hepatitis C; SCA: síndrome coronario agudo.

Debido a las complicaciones potenciales y efectos adversos asociados con la transfusión de sangre es imperativo explorar estrategias para el manejo y conservación del sangrado (5). Múltiples estrategias han surgido en los años recientes para reducir la pérdida sanguínea antes, durante y después del reemplazo articular. Aunque el uso de anestesia hipotensora y modificaciones en la técnica quirúrgica que no violan el canal medular (instrumentación específica para el paciente o cirugía asistida por computadora) han mostrado efectos beneficiosos, el efecto más drástico ha ocurrido con el uso del ácido tranexámico (ATx)(6). El ATx se usa frecuentemente para prevenir la anemia posquirúrgica (7) (Cuadro 2).

Muchos autores concuerdan con el rol fundamental de la hiperfibrinólisis en la pérdida perioperatoria de sangre. Se sabe que el trauma quirúrgico causa fibrinólisis, lo cual se incrementa

con el uso de un torniquete neumático (8), por esta razón se han propuesto las drogas antifibrinolíticas.

Prequirúrgica
Suplementación vitamínica
Epoetina α
Donación prequirúrgica autologa
Intraoperatoria
Torniquete
Cauterio bipolar
Coagulación por haz de argón
Agentes hemostáticos tópicos
Antrifibrinolíticos
Hemodilución
Postquirúrgico
Sistemas de reinfusión
Protocolos de transfusión

Cuadro 2 *Estrategias del manejo sanguíneo perioperatorio*

ÁCIDO TRANEXÁMICO

El ácido trans-4-(aminometil) ciclohexanocarboxílico o ácido tranexámico fue introducido en los años 60. Inicialmente, se prescribía para sangrado menstrual severo, pero ahora se recomienda para una variedad de procedimientos quirúrgicos electivos (3) (Figura 1).

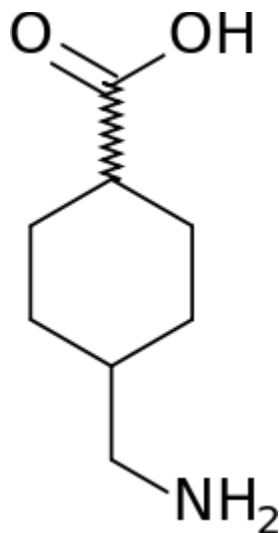


Figura 1 Ácido tranexámico

El ATx tiene un peso molecular de 157 Da. La concentración máxima en plasma se obtiene a las 3 horas de una dosis oral y la concentración pico ocurre rápidamente después de una inyección intravenosa y cae de una manera multiexponencial. El ATx se excreta sin cambios por la orina en un 90 % y se excreta en las primeras 24 horas después de una dosis intravenosa (IV).

Después de un trauma, cirugía o exposición a cirugía extracorpórea, la habilidad del cuerpo para regular la fibrinólisis local es excedida, por lo que puede ocurrir una fibrinólisis generalizada que lleve a una coagulopatía. El ATx es un derivado sintético del aminoácido lisina e inhibe la fibrinólisis por unión reversible al sitio receptor de lisina en el plasminógeno, lo cual previene la degradación de la fibrina (Figura 2).

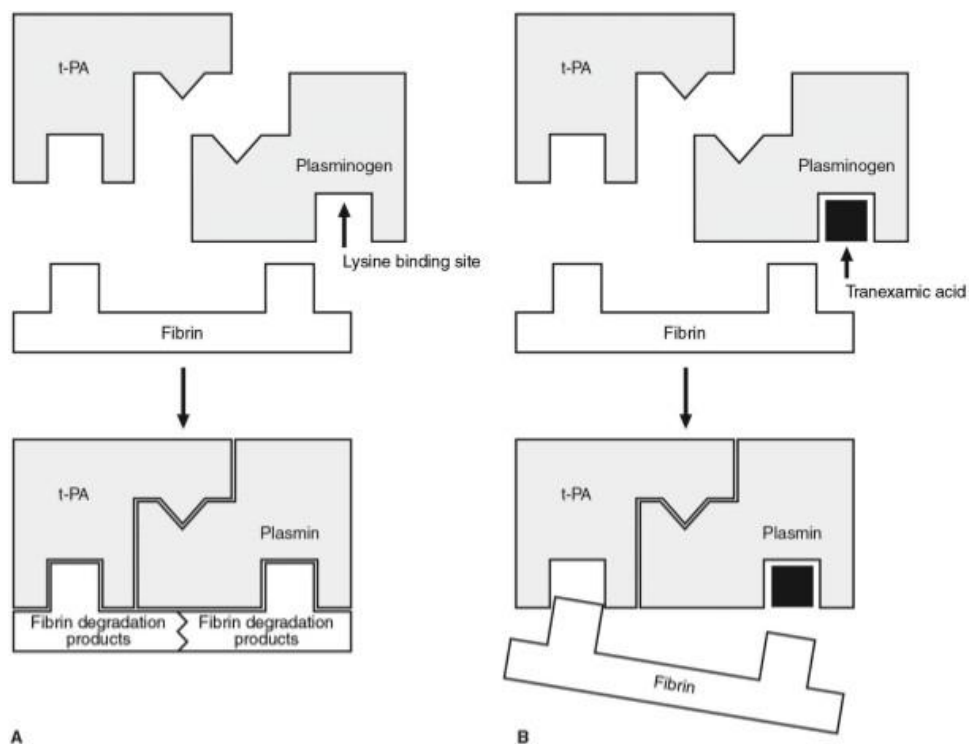


Figura 2 Ilustración demostrando el mecanismo de acción del ácido tranexámico

A. Activación de la fibrinólisis. B. Inhibición de la fibrinólisis. La inhibición competitiva producida al unirse el ácido tranexámico al plasminógeno hace imposible la unión del plasminógeno a la fibrina. t-PA=activador del plasminógeno tisular.

La plasmina actúa sobre las plaquetas reduciendo la agregación y adhesión plaquetaria y, por lo tanto, el ATx, al reducir la formación de la plasmina, ayuda a preservar la función de las plaquetas. La plasmina y el plasminógeno también demuestran un efecto proinflamatorio, incluyendo la activación de monocitos y la producción de citoquinas y, sin embargo, el rol del ATx de reducir la inflamación no está comprendido completamente. El ATx es un candidato primario para minimizar los casos de anemia posquirúrgica y disminución de las tasas de transfusión (9). Las contraindicaciones del ácido tranexámico incluyen la historia de accidente vascular cerebral (AVC), tromboembolismo venoso (TVP), alergia y enfermedad arterial coronaria severa (10).

DOSIS Y TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO

No existe un consenso claro en cuanto a la dosis y tiempo óptimo de administración del ATx. La práctica más común es administrar una dosis prequirúrgica y 1 o 2 dosis subsecuentes postquirúrgicas. (7). El ATx tiene una vida media en plasma de 3 horas, la pérdida sanguínea es más obvia en las primeras 5 horas después del RTR. Sin embargo, la fibrinólisis se mantiene por al menos 24 horas posterior al RTR. Las dosis usadas en la artroplastia de cadera y rodilla (1 g a 2 g perioperatorios) han sido más bajas que las utilizadas para otros casos (11).

La dosis de carga común varía de 10 mg/kg a 20 mg/kg, lo cual podría asegurar un 80 % de reducción de la fibrinólisis. La dosis de carga se ha considerado como la dosis más significativa, ya que la activación fibrinolítica es inhibida más fácilmente en sus estadios iniciales. Una dosis mayor de 30 mg/kg podría producir una inhibición del 98 – 100 % de la actividad del activador del plasminógeno tisular (7).

En el estudio de Yi *et al.* (7) observaron que una mejor inhibición de la fibrinólisis causada por una dosis inicial más alta (60 mg/kg) de ácido tranexámico puede reducir la pérdida sanguínea asociada al RTR. Encontraron que hubo una reducción significativa en el descenso máximo de hemoglobina de cerca de 10 g/L en el grupo al que se le aplicó la dosis más alta. Además, el beneficio en reducir el descenso de la hemoglobina se reflejó en la tasa de transfusión, con una reducción del 10 % (7).

Tsukada *et al.* (11) en su estudio randomizado controlado a doble ciego, compararon la administración de dosis intravenosas repetidas de ácido tranexámico y placebo. El estudio fue conducido en un único hospital, desde enero de 2018 hasta febrero de 2019. Los pacientes incluidos en el estudio tenían más de 20 años, el RTR fue unilateral, medicamente aptos para una cirugía.

Los criterios de exclusión fueron reacción al ATx y no se excluyeron pacientes con una historia de enfermedad vascular, como enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar.

En ambos grupos los pacientes recibieron una dosis de ATx de 1000 mg/100 ml justo antes de la incisión. Después de implantar la prótesis y cerrar la artrotomía, se inyectaron 1000 mg de ácido tranexámico en la articulación a través del retináculo patelar medial y la cápsula de la rodilla. En el grupo del ácido tranexámico, los pacientes recibieron una dosis igual (1000 mg/100 ml) a las 6 horas después de la administración de la primera dosis y a las 8:00 a. m. y 8:00 p. m. del primer día posquirúrgico. En el grupo placebo se administró una dosis de suero fisiológico (100 ml) a las 6 horas después de la primera dosis posquirúrgica y a las 8:00 a. m. y 8:00 p. m. del primer día posquirúrgico.

Día	Pérdida Sanguínea (mL)			Valor <i>P</i>
	AT (N = 46)	Placebo (N = 54)	IC 95%	
Postquirúrgico				
POP día 1	419 +- 386	332 +- 191	- 205 a 131	0.15
POP día 3	578 +- 229	640 +- 276	- 240 a 163	0.23
POP día 7	633 +- 232	717 +- 269	- 216 a 185	0.10
IC 95% pertenece a la diferencia entre los grupos (placebo - AT)				

Tabla 1 *Pérdida sanguínea total calculada del volumen sanguíneo*

POP: posoperatorio; IC: intervalo de confianza.

Fuente: Tsukada *et al.*, 2020.

En cuanto a los resultados, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en términos del volumen de pérdida sanguínea perioperatoria a los 3 días posquirúrgicos. El volumen de pérdida a los 7 días posquirúrgicos no fue diferente entre los 2 grupos (Tabla 1) y no se presentaron eventos de sangrado mayor. Se encontraron 2 eventos de TVP en 2 pacientes (4.3 %) de los 46 pacientes en el grupo del ácido tranexámico y 2 pacientes (3.7 %) de los 54 pacientes del grupo placebo. Ningún paciente experimentó un evento trombótico mayor, además de la TVP

y ningún paciente recibió transfusión sanguínea. Los autores llegaron a la conclusión de que las dosis intravenosas repetidas después de la cirugía no están asociadas con un descenso del volumen de la pérdida sanguínea posquirúrgica.

En el ensayo aleatorio controlado de Lei *et al.* (12), se dividió a un total de 200 pacientes en 4 grupos. En el grupo A (grupo control), los pacientes fueron tratados sin ATx. En el grupo B los pacientes recibieron una dosis de 20 mg/kg de ATx IV 15 minutos antes de la incisión y 3 dosis de 1 g en 100 ml a las 3, 6 y 12 horas. En el grupo C los pacientes recibieron una dosis de 20 mg/kg IV, 5 a 15 minutos antes de la incisión y 4 dosis de 1 g en 100 ml a las 3, 6, 12 y 18 horas. Los pacientes del grupo D recibieron una dosis de 20 mg/kg IV 5 a 15 minutos antes de la incisión y 5 dosis de 1 g en 100 ml a las 3, 6, 12, 18 y 24 horas.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
PST (mL)	1071.8 +- 311.8	755.5 +- 392.8	554.3 +- 268.8	427.9 +- 266.0
PSO (mL)	942.6 +- 292.2	654.1 +- 297.9	451.1 +- 266.9	324.9 +- 271.3
PSI (mL)	129.2 +- 40	101.4 +- 28.8	103.2 +- 25.2	103.0 +- 24.3

Tabla 2 *Parámetros posquirúrgicos comparados entre grupos*

PST: pérdida sanguínea total, PSO: pérdida sanguínea oculta, PSI: pérdida sanguínea intraoperatoria.

Fuente: Lei *et al.*, 2020.

La pérdida total de sangre fue significativamente menor en el grupo D que en los restantes 3 grupos. Además, la pérdida sanguínea oculta en el grupo A fue significativamente mayor que en los grupos B, C y D. No hubo diferencias significativas en la pérdida sanguínea intraoperatoria entre los grupos B, C y D. Ningún paciente recibió transfusión sanguínea durante la estancia hospitalaria (Tabla 2).

Los resultados del estudio mostraron que el nivel de los productos de la degradación del fibrinógeno (PDF) fue más bajo en los grupos D, C y B que en el grupo A a las 24 horas

posquirúrgicas. El nivel de PDF se redujo significativamente en el grupo D comparado con los grupos C y B a las 24 y 72 posoperatorias.

Los niveles de dímero D fueron menores en los grupos D y C que en el grupo A a las 24 y 72 horas posquirúrgicas. La diferencia fue significativa entre los grupos B y A a las 24 horas posoperatorias. El nivel de dímero D se redujo significativamente en el grupo D comparado con los grupos B y C a las 24 y 72 horas posoperatorias.

El tiempo de administración de la dosis IV del ácido tranexámico parece jugar un rol en su efecto en la pérdida de sangre de los pacientes sometidos a reemplazo articular. Tanaka *et al.* (13) reportaron que, en los pacientes que eran sometidos a un RTR, los niveles de hemoglobina posquirúrgica eran más altos y la pérdida sanguínea calculada era menor si el ácido tranexámico se administraba 10 minutos antes de la cirugía en lugar de 10 minutos antes de desinflar el torniquete.

En un estudio de pacientes sometidos a RTC no cementada con una variedad de regímenes de dosis, Imai *et al.* (14) reportaron que una dosis IV de ácido tranexámico administrada 10 minutos antes de la cirugía en lugar de 10 minutos antes del cierre, reducía sustancialmente la pérdida sanguínea intraoperatoria. La administración intraoperatoria de ácido tranexámico después de la inyección de cemento en el fémur en el RTC cementado falló en reducir el sangrado, por lo que fue necesaria la transfusión sanguínea. (15).

Un metaanálisis de 18 ensayos randomizados controlados que incluyó a 1094 pacientes sometidos a un RTR primario demostró que repetir las dosis de ácido tranexámico IV puede reducir la necesidad de transfusión (16). Iwai *et al.* (17) encontraron que el sangrado posquirúrgico se reducía en pacientes sometidos a RTR cuando la dosis del ácido tranexámico se repetía después de 3 horas.

Se puede concluir que la cantidad de dosis de ATx no afecta significativamente la reducción de pérdida sanguínea calculada o la necesidad de transfusión durante el periodo perioperatorio de un reemplazo articular primario. Además, que la administración de dosis múltiples comparada con una sola dosis de ATx no altera significativamente el sangrado ni la necesidad de transfusión.

En los reemplazos articulares primarios, la administración del ATx IV antes de la incisión reduce potencialmente el sangrado y la necesidad de transfusión comparado a su administración después de la incisión.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO

Las vías de administración del ATx incluyen intravenoso, intraarticular, oral, combinado intravenoso e intraarticular y combinado intravenoso y oral. Estudios recientes han revelado que la administración combinada intravenosa e intraarticular es uno de los regímenes más efectivos (11). El ATx se administró inicialmente por vía intravenosa, varios estudios de nivel I lo apoyan. Metaanálisis recientes se refieren a que la pérdida sanguínea total fue menor en pacientes con 2 o más dosis intravenosas de ácido tranexámico (1).

En cuanto a la administración intraarticular tópica, la aplicación es simple y solo es una dosis, el ATx puede alcanzar una alta concentración en el sitio de sangrado con una distribución sistémica mínima, lo cual puede reducir los efectos adversos. Tanto la administración IV como la administración local del ATx puede reducir significativamente la tasa de transfusión y la estancia hospitalaria en pacientes sometidos a RTR y RTC (18).

Dos metaanálisis compararon la eficacia de la administración intraarticular *versus* intravenosa del ATx (19,20) y un metaanálisis comparó la eficacia de la aplicación tópica *versus* placebo (21). En los tres se concluyó que el ATx intraarticular tiene una eficacia similar al ATx IV

para reducir la pérdida sanguínea, caída de la hemoglobina posquirúrgica y transfusión sanguínea, sin aumentar los efectos adversos.

Morales *et al.* (1) en su estudio prospectivo randomizado trataron de evaluar la eficacia y seguridad del ATx intraarticular para reducir el sangrado después de un RTR sin torniquete ni dreno y compararon estos resultados con un grupo control que no recibió ATx. Todos los pacientes que se sometieron a un RTR se incluyeron. Los criterios de exclusión fueron alergia al ATx, procedimientos bilaterales, deformidad en flexión mayor o igual a 30°, deformidad en varo/valgo mayor o igual a 30°, historia de TVP o embolismo pulmonar, accidente vascular cerebral previo y enfermedad cardiovascular.

Variable	Grupo de ATx tópico (N = 115)	Grupo control (N = 115)	Valor <i>P</i>
Tiempo quirúrgico	55.4 +- 7.6	57.2 +- 5.1	0.34
Pérdida sanguínea total	620.3 +- 277.3	1094.8 +- 279.7	0.001
Descenso de hemoglobina	2.3 +- 0.7	2.8 +- 0.9	0.001
Descenso de hematocrito	7.5 +- 2.6	8.8 +- 2.9	0.01

Tabla 3 *Hallazgos intraoperatorios y posoperatorios*

Fuente: Morales *et al.*, 2020.

El estudio mostró que los pacientes sometidos a un RTR sin torniquete ni dreno que recibieron 2 g en 50 ml de ATx tópico tuvieron una menor pérdida sanguínea después de la cirugía. En el grupo que recibió el ATx la pérdida media total fue de 620.3 ml y de 1094, 8 ml para el grupo que no recibió ATx, con diferencias significativas. En estos pacientes la concentración de ATx fue de 40 mg/ml (2 g en 50 ml). Probablemente, la alta concentración fue el motivo de los valores más bajos (Tabla 3). Yue (22) probó que concentraciones tópicas de ATx ≥ 20 mg/ml podrían ser mejores en reducir el sangrado que las concentraciones < 20 mg/ml.

Sarzaem *et al.* (23) compararon la eficacia de 3 rutas de administración del ATx. Una dosis

de 1.5 g de ATx se administró al cierre de la herida, una dosis de 3 g de ATx tópico se aplicó al cierre de la herida y una dosis de 1.5 g de ácido tranexámico tópico se inyectó a través del dreno posterior al cierre. La administración IV fue la más efectiva en limitar la pérdida de hemoglobina y el número de unidades requeridas para transfusión, sin embargo, el ATx inyectado por medio del dreno fue más efectivo en disminuir el drenaje postquirúrgico.

En un estudio de administración oral *versus* IV en pacientes sometidos a RTC y RTR, Irwin *et al.* (24) compararon 2698 pacientes tratados con 15 mg/kg de ATx IV antes de la inducción, con 302 pacientes tratados con 25 mg/kg de ATX oral. Los autores encontraron que los requerimientos de transfusión fueron menores en el grupo del ATx oral y que la seguridad del ATx oral es similar a la del ATx IV.

Solo un estudio ha evaluado el uso del ATx oral en el RTC primario. Irwin *et al.* (24) encontraron que el ATx oral era más efectivo que el ATx IV en reducir el riesgo de transfusión. Se ha reportado que el ATx podría mantener una vida media de 2 a 3 horas dentro del líquido articular. (25) y cuando el ATx se usa intraarticular, entra al espacio tisular y se acumula por más de 17 horas.

El ATx no aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos. La absorción sistémica es 70 % más baja con la administración tópica y esto debería fomentar la reducción del riesgo. Muchos han abogado por el uso del ATx en los pacientes de alto riesgo, ya que parece no aumentar el riesgo de tromboembolismo pulmonar (TEP) o TVP (12).

En el estudio prospectivo randomizado y controlado de Tandogan *et al.* (6) la primera medida de resultado fue la pérdida sanguínea total. Resultados secundarios fueron la pérdida sanguínea por el dreno, dolor posquirúrgico temprano, rango de movimiento de la rodilla, tiempo

de estancia y complicaciones de la herida.

A todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se les llevó a cabo una artroplastia de rodilla cementada, unilateral. Se incluyeron pacientes mayores de 50 años con osteoartrosis primaria, no hubo límite superior de edad. Los criterios de exclusión fueron pacientes con enfermedades malignas, desordenes de coagulación, enfermedad renal y hepática, cirugía abierta de rodilla previa, artritis inflamatoria, reemplazos bilaterales y revisiones también fueron excluidos.

Los pacientes en el grupo control recibieron 500 mg de ácido tranexámico después de la implantación de los componentes. El cierre de la herida y colocación del dreno fue similar a la del grupo de la fibrina rica en plaquetas. La dosis total de ácido tranexámico fue de 1500 mg (1000 mg IV y 500 mg tópico) para todos los pacientes en el grupo de la FRP y control.

Los niveles de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) se midieron en el preoperatorio y después en los días 1, 3 y 21 posquirúrgicos, además, se anotó el tipo y volumen de transfusión. El volumen de sangre por el dreno se midió en ml al final de las 24 horas posquirúrgicas. La pérdida total de sangre se calculó usando la fórmula modificada de Gross para los días 1, 3 y 21. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la pérdida sanguínea por el dreno en ambos grupos (550 ml vs. 525 ml) a las 24 horas.

Los valores calculados de pérdida total de sangre fueron de 401 ml para el grupo de fibrina rica en plaquetas vs. 407 ml para el grupo control para el día 1; 467 ml vs. 472 ml para el día 3 y 265 ml vs. 219 ml para el día 21. No hay diferencia significativa en el porcentaje total de pérdida sanguínea. Esto rechaza la hipótesis que la aplicación simultanea de FRP y ácido tranexámico podría resultar en disminución significativa de pérdida sanguínea después del RTR. No se

observaron diferencias significativas en cuanto a tiempo de estancia, uso de narcóticos, complicaciones de la herida y flexión de rodilla.

La administración de ATx IV, tópico y oral, así como las combinaciones de formulaciones individuales son todas estrategias efectivas cuando se comparan a placebo para reducir el sangrado y la necesidad de transfusión. En los diversos estudios no se identifica una clara superioridad de un método o una combinación de métodos de administración de ATx. Todos los métodos de administración demuestran efectivamente una eficacia equivalente en reducir el sangrado y el riesgo de transfusión durante el periodo perioperatorio de la cirugía de reemplazo articular.

EFFECTOS ADVERSOS DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO

Existe una base teórica que sugiere que el ATx podría promover la formación de trombos y esto se soporta por estudios *in vivo* en animales que muestran un incremento dosis dependiente de la formación de trombos y riesgo de tromboembolismo. Sin embargo, múltiples metaanálisis han fallado en demostrar un incremento en el riesgo de infarto agudo de miocardio, AVC, embolismo pulmonar o TVP con el uso de ATx comparado con placebo (Cuadro 3).

Sistema	Efecto Secundario	Frecuencia
Gastrointestinal	Diarrea, vómitos, náuseas	Común
SNC	Convulsiones	Desconocido (dosis altas)
Sistema cardiovascular	Hipotensión, malestar	Desconocido
Sistema inmune	Hipersensibilidad	Desconocido
Ojos	Disturbios visuales	Desconocido
Piel	Dermatitis	Poco común

Cuadro 3 *Efectos secundarios del ácido tranexámico*

SNC: sistema nervioso central.

Clínicamente, el ATx ha mostrado incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, en especial cuando se usan dosis altas (más de 10 mg/kg) (3). Datos

de estudios previos indican que dosis altas (61 – 259 mg/kg) de ATx pueden incrementar el riesgo de convulsiones, pero no causan daño permanente al cerebro o sistema nervioso (7). Es importante evitar el uso de ATx en los pacientes con antecedente de convulsiones. Los pacientes que recibieron ATx tópico reportaron mayores valores en la escala de dolor a las 24 horas posquirúrgicas. El ATx tópico tiene un efecto en múltiples métricas de dolor posoperatorio después del RTC (26).

Un estudio retrospectivo de Whiting *et al.* (27) incluyó a 1131 procedimientos primarios. De estos pacientes, 402 se consideraron de alto riesgo y 240 recibieron ATx. Los pacientes se consideraron de alto riesgo si tenían uno o más factores de riesgo tromboembólico, incluyendo TVP previa, TEP, IAM, AVC, colocación de *stent* coronario, *bypass* coronario o una condición protrombótica (deficiencia del factor V de Leiden, deficiencia de proteína C, síndrome antifosfolípido). Los autores encontraron que los pacientes de alto riesgo no tenían un riesgo incrementado para tromboembolismo venoso en los 30 días posteriores a la cirugía cuando se usaba el ATx IV.

Con base en un metaanálisis de 78 estudios clínicos randomizados de alto nivel, Fillinghan *et al.* (28) concluyeron que la administración del ATx no incrementa el riesgo de TVP en pacientes sometidos a una artroplastia articular. Además, no se observó diferencia en los resultados entre RTR y RTC. Porter *et al.* (29) en un estudio retrospectivo de 38220 pacientes encontraron que la administración de ATx en pacientes de alto riesgo no está asociada con un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de complicaciones postquirúrgicas serias, definidas como TVP, TEP, IAM, AVC, muerte o readmisión en 90 días.

Los diferentes estudios demuestran que no existe un aumento de riesgo de complicaciones trombóticas con el uso del ATx, incluso en pacientes de alto riesgo. El riesgo de presentar convulsiones con el uso de ATx se asocia con dosis altas, las cuales no se usan en cirugía

ortopédica.

EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO

La respuesta al estrés causada por el trauma quirúrgico puede aumentar la expresión de componentes inflamatorios y tiene efectos negativos en el paciente posquirúrgico, incluyendo debilidad muscular, fatiga y dolor. Aunque la eficacia del ATx en el sistema fibrinolítico ha sido muy estudiada, sus propiedades antiinflamatorias todavía no están claras. Estudios previos mostraron que la liberación de citoquinas biológicamente activas puede incrementar por el dímero D. A pesar de que la fibrinólisis y la inflamación son procesos separados en muchos aspectos es lógico asumir que están muy relacionados y la inhibición de la formación de plasmina puede ayudar a prevenir la inflamación (7).

En el ensayo randomizado controlado de Lei *et al.* (13) los niveles séricos de marcadores inflamatorios (PCR e IL-6) no mostraron diferencia significativa en el prequirúrgico. En el grupo D se encontraron niveles de PCR reducidos de manera significativa a las 24 y 72 horas comparados con los grupos C, B y A. Consistentemente, con las diferencias en la PCR, el nivel de IL-6 fue, por lo general, menor en el grupo D que en los grupos C, B y A a las 24 y 72 horas posquirúrgicas.

A pesar de que no se tienen claras las propiedades antiinflamatorias del ATx, al haber una relación entre el proceso de la fibrinólisis y el proceso de la inflamación es esperable que la inhibición de la plasmina, de cierta forma, reduzca la inflamación. Lo anterior como en el ensayo de Lei, en el que se observa una menor concentración de PCR e IL-6 en el grupo de pacientes que recibieron más dosis de ATx.

EFICACIA DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO EN EL REEMPLAZO TOTAL DE RODILLA

Solo en los Estados Unidos se hace un aproximado de 600 000 artroplastias de rodilla al año. Estos procedimientos con frecuencia tienen una pérdida sanguínea perioperatoria mayor a 1 L, resultando una mayor estancia hospitalaria y un retraso en la rehabilitación y puede ser mal tolerado por pacientes con comorbilidades. Numerosos estudios han mostrado que el ATx es de beneficio al reducir la tasa de pérdida sanguínea y los requerimientos de transfusión asociados con el RTR primario.

Un metaanálisis reciente de ensayos randomizados controlados en RTR primarios demostró que, comparado con placebo, la administración IV del ATx reduce la pérdida de sangre por 504 ml y disminuye el número de unidades transfundidas por paciente por 1.43 unidades (30). En este metaanálisis, 14 de 15 estudios usaron dosis bajas (10 a 50 mg/kg) de ATx y el restante estudio usó una dosis alta (150 mg/kg). Los autores concluyeron que el ATx es efectivo en reducir la pérdida sanguínea asociada al RTR.

En un estudio randomizado de 101 pacientes a los que se les llevó a cabo RTR, los pacientes recibieron 2 g de ATx en 75 ml de solución fisiológica o una solución placebo aplicada por 5 minutos durante el fraguado del cemento (31). La pérdida de sangre total fue significativamente menor en el grupo del ATx que en el grupo placebo (940 ml *versus* 1293 ml).

Estudio (Diseño)	Regimen de dosis	Número de Pacientes	Pérdida sanguínea	Unidades transfundidas
Yang et al	IV, 10 - 50 mg/kg	406	757	0.94
Metaanálisis de RCT	Placebo	431	1271	2.46
Georgiadis et al	Tópico, 2 g/75 mL	50	940	0
RCT	Placebo	51	1293	0.16
Panteli et al	Topico, variable	125	736	0.05
Metaanálisis de RCT	Placebo	132	1012	0.14
MacGillivray et al	IV, 10 mg/kg intra y post	20	678	0.4
RCT	IV, 15 mg/kg intra y post	20	462	0.9
	Placebo	20	918	0.95
Tanaka et al	IV, 20 mg/kg pre	24	776	0.5
RCT	IV, 20 mg/kg intra	22	896	1
	IV, 10 mg/kg pre e intra	27	528	0.05
	Placebo	26	1470	2
Benon y Fredin	IV, 10 mg/kg intra y post	43	730	0.27
RCT	Placebo	43	1410	0.93

Tabla 4 *El efecto del ácido tranexámico en la pérdida de sangre y transfusión en la artroplastia total de rodilla*

RCT: estudio randomizado controlado; intra: intraoperatorio; post: postquirúrgico; pre: prequirúrgico.

Fuente: Melvin, Stryker y Sierra, 2015.

Numerosos estudios han mostrado que el ATx es beneficioso pues reduce la tasa de pérdida sanguínea y los requerimientos de transfusión asociados al RTR primario (11) Un total de dos metaanálisis y tres estudios randomizados controlados usando diversos métodos de administración y dosis variadas de ATx han demostrado que el ATx es eficaz en la reducción de la pérdida de sangre y los requerimientos de unidades de sangre transfundidas (Tabla 4).

Cuando se compara el ATx con placebo se ha demostrado que el ATx es superior al disminuir la pérdida total de sangre en el perioperatorio de la cirugía de reemplazo articular de rodilla, además de reducir la tasa de transfusión sanguínea. Lo anterior al utilizar diversos métodos de administración como la vía IV o el uso tópico, así como dosis variables que pueden ir de 10 mg/kg a 50 mg/kg, aplicadas como una única dosis prequirúrgica o múltiples dosis.

EFICACIA DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO EN EL REEMPLAZO TOTAL DE CADERA

Similar al RTR, muchos reportes han demostrado tasas sustancialmente más bajas de pérdida sanguínea y requerimientos de transfusión asociados con el uso del ATx durante un RTC. En un estudio de 21 pacientes que se sometieron a un RTC no cementado, bilateral, en cirugías separadas, los pacientes recibieron una sola dosis de 1 g IV de ATx antes de la incisión en piel en una cadera y no recibieron ATx en la otra cadera (32). El sangrado intraoperatorio fue similar entre ambos grupos, pero el total de pérdida sanguínea fue menor en el grupo del ATx que en el grupo control (1349 ml *versus* 1646 ml).

Rajesparan *et al.* (33) reportaron resultados similares en un estudio de 73 pacientes sometidos a RTC. Un total de 36 pacientes recibieron una sola dosis de 1 g de ATx antes de la incisión cutánea y los pacientes restantes no recibieron ATx. Aunque el sangrado intraoperatorio no fue afectado por el ATx, la pérdida posquirúrgica temprana y la pérdida total fue sustancialmente menor.

Niskanen y Korkala (34) investigaron el uso del ATx en el RTC cementado en un estudio randomizado, a doble ciego, de 39 pacientes. En el grupo experimental, un bolo de ATx de 10 mg/kg se administró antes de la cirugía, con 2 dosis adicionales de 10 mg/kg administradas a intervalos de 8 horas. El grupo control recibió las dosis correspondientes de solución salina. La pérdida total de sangre fue significativamente menor en el grupo del ATx que en el grupo control (792 ml *versus* 1102 ml). Asimismo, no hubo complicaciones tromboembólicas.

Estudio (Diseño)	Regimen de dosis	Número de Pacientes	Pérdida sanguínea	Unidades transfundidas
Niskanen et al	IV, 10 mg/kg pre y post	19	792	0.52
RCT	Placebo	20	1102	0.9
Zhou et al	IV, variable	168	1196	NR
Metaanálisis de RCT	Placebo	194	1470	NR
Yue et al	Topico, 3 g/150 mL intra	52	945	0.1
RCT	Placebo	51	1255	0.48
Johansson et al	IV, 15 mg/kg pre	47	969	0.36
RCT	Placebo	53	1324	1.07

Tabla 5 *El efecto del ácido tranexámico en el sangrado y tasa de transfusión en el reemplazo total de cadera*

RCT: estudio randomizado controlado; IV: intravenoso, pre: prequirúrgico; post: postquirúrgico; intra: intraoperatorio.

Fuente: Melvin, Stryker y Sierra, 2015.

Tres estudios randomizados controlados y un metaanálisis muestran que el ATx, ya sea IV o tópico, a dosis variables es efectivo, tanto en la reducción de la pérdida sanguínea como en el número de unidades de sangre transfundidas (Tabla 5). Cuando se utiliza el ATx en la cirugía de RTC con unidosis aplicada prequirúrgica o múltiples dosis aplicadas prequirúrgica y posquirúrgica, ya sea por vía IV o de forma tópica, a pesar de que no hay diferencias significativas en la cantidad de sangrado intraoperatorio, sí se ha comprobado una disminución significativa en la pérdida sanguínea total y la tasa de transfusión.

EFICACIA DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO EN REVISIÓN DE REEMPLAZO DE CADERA Y RODILLA

Se ha establecido que la cirugía de revisión de la artroplastia total articular está asociada con un incremento en la pérdida sanguínea y con frecuencia necesita de transfusiones sanguíneas posquirúrgicas. La alta complejidad de estas cirugías frecuentemente envuelve el uso de abordajes más extensos, mayor disección de tejido blando, remoción de componentes y corrección de

deformidades. Estos factores exponen al paciente a un incremento en el riesgo de sangrado intraoperatorio y la subsecuente transfusión sanguínea.

Hines *et al.* (35) identificaron retrospectivamente 2951 RTR realizados en 2219 pacientes mayores de 18 años entre los años 2005 a 2014 en una sola institución. Se usó ATx intraoperatorio en un total de 1144 procedimientos (38.8 %), los cuales se subcategorizaron de acuerdo con la etiología de la revisión, 1822 (61.7 %) realizados por una etiología aséptica y 1129 (38.3 %) hechos por una etiología séptica. Los resultados de este estudio mostraron que hubo una reducción significativa en la tasa de transfusión con el uso del ATx IV, de un 39.3 % a un 13.3 %. Se llevaron a cabo 710 transfusiones en el grupo control y 152 transfusiones en el grupo del ATx.

La pérdida sanguínea media estimada fue significativamente menor ($p < 0.001$) en el grupo del ATx (330 ml) comparado con el grupo control (425 ml). La disminución de la hemoglobina en el grupo del ATx (2.1 g/dL) comparada con el grupo control (2.2 g/dL) no fue significativamente diferente ($p = 0.5$). En cuanto a los eventos tromboembólicos no hubo una diferencia significativa ($p = 0.63$) en los casos sintomáticos documentados de TVP dentro de 90 días postquirúrgicos, entre el grupo del ATx y el grupo control.

Las fracturas peri protésicas femorales son complicaciones serias ocurridas durante o después de un RTC. La incidencia de una fractura peri protésica después de un RTC primario es de 0.1 % a 2 % y luego de procedimientos de revisión de un 4 % a 6 %.

La clasificación de Vancouver categoriza las fracturas peri protésicas con base en la localización de la fractura, estabilidad del implante y *stock* óseo residual. Recomienda tratamiento quirúrgico para todos los tipos de fracturas peri protésicas. El tipo más común es la Vancouver B, definida como una fractura alrededor del tipo de la prótesis. Estas fracturas se subdividen en: tipo

B1, con una prótesis bien fija; tipo B2 con una prótesis floja, pero adecuado *stock* óseo y tipo B3 con una prótesis floja y pobre *stock* óseo proximal (Cuadro 4).

Tipo	Localización
Tipo A	
AG	Trocanter mayor
AL	Trocanter menor
Tipo B	En o alrededor del tip de la protesis
B1	Protesis bien fija
B2	Protesis floja
B3	Protesis floja, pobre stock óseo proximal
Tipo C	Distal al tip de la protesis

Cuadro 4 *Clasificación de Vancouver de fracturas peri protésicas*

El sangrado perioperatorio es un problema crítico para los pacientes que se someten a una cirugía de revisión por una fractura peri protésica Vancouver tipo B. Primero, está la pérdida inevitable de sangre desde que la fractura ocurre, posteriormente, ocurre de nuevo una pérdida de sangre durante la cirugía de revisión. Por lo general, en las fracturas tipo B2 y B3 es necesario retirar la prótesis para colocar una nueva. Estos procedimientos invasivos pueden causar un sangrado significativo.

En el estudio de Wang (36) se incluyeron 53 pacientes a los que se les llevó a cabo cirugía de revisión por fracturas Vancouver tipo B2, incluyendo 32 pacientes a los que se les aplicó ATx y 21 a los que no se les aplicó nada. Además, se incluyeron 43 pacientes con fracturas tipo B3, incluyendo 23 con ATx y 20 sin ATx. En el grupo de las fracturas tipo B3, los pacientes que usaron ATx mostraron significativamente una menor tasa de transfusión sanguínea (reducción del 34.1 %) y un menor volumen de sangre transfundida (reducción del 28.7 %).

Los resultados de este estudio indican que el ATx IV fue efectivo en reducir la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada, pérdida sanguínea visible, pérdida sanguínea oculta, tasa y

volumen de sangre transfundida.

Una desventaja potencial del uso de ATx en la cirugía de revisión para fracturas peri protésicas Vancouver tipo B es que inhibe el sistema fibrinolítico, lo que puede incrementar el riesgo de TVP, al menos en principio. Sin embargo, estudios previos que involucran a decenas de miles de pacientes sugieren que este no es el caso. Este estudio mostró que la incidencia de TVP sintomática en pacientes ha disminuido con el tiempo.

Noordin *et al.* (37) reportaron que el uso de ATx resultó en una disminución del número de transfusiones sanguíneas en una revisión retrospectiva de 159 pacientes sometidos a una cirugía de revisión de RTC. En un estudio retrospectivo, Smit *et al.* (38) examinaron el uso del ATx en varias revisiones de RTR. Los autores encontraron que una sola dosis intraoperatoria de ATx antes de la liberación del torniquete reduce la pérdida de hemoglobina, tasas de transfusión y el volumen transfundido.

La cirugía de revisión articular está asociada con un incremento en la tasa de fallo por infección articular peri protésica y con un aumento de la incidencia de sepsis profundas de un 0.5 % a 2 % en los reemplazos primarios a más de un 4.5 % en las revisiones. El riesgo aumentado de infección en las revisiones está compuesto por un incremento en la pérdida de sangre estimada y las tasas de transfusión, lo cual se ha asociado con un aumento al doble en el riesgo de desarrollar una IPP. Además, el incremento en la tasa de transfusión se relaciona con aumento en las tasas de sepsis, pobre recuperación funcional, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad. El ATx IV reduce de manera significativa los requerimientos de transfusión, lo que disminuye los posibles riesgos relacionados con la transfusión, principalmente la infección.

ÁCIDO AMINOCAPROICO

En 1953 se demostró que el ácido epsilon-aminocaproico (AEAC), un derivado sintético del aminoácido lisina, tenía un fuerte efecto inhibidor del plasminógeno. El AEAC es un pequeño aminoácido con un peso molecular de 131 Da. Después de una sola dosis oral de 5 g, la concentración plasmática más elevada se obtiene en un lapso de 1.2 horas y se excreta en la orina con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 2 horas (Figura 3).

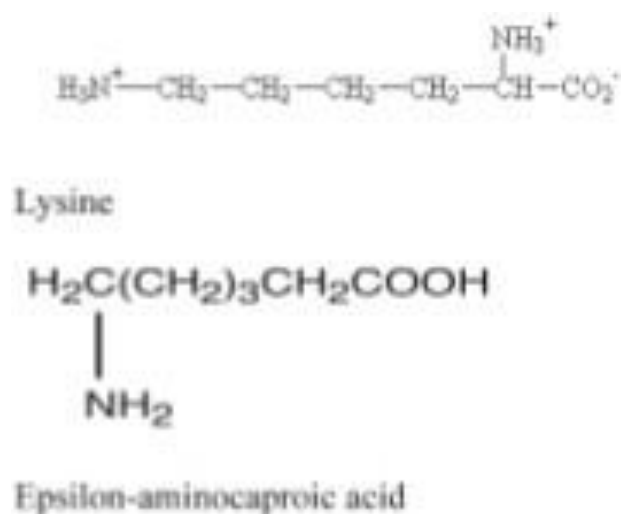


Figura 3 Ácido Epsilon-Aminocaproico

Las contraindicaciones al AEAC incluyen una historia de TVP, TEP u otro estado de hipercoagulabilidad, fibrilación atrial o flutter atrial, *stents* coronarios de menos de 2 años, enfermedad arterial coronaria que requiera el uso de nitroglicerina sublingual, historia de AVC y uso de anticonceptivos orales. El AEAC es también un análogo de la lisina de la clase de los antifibrinolíticos y se ha usado de manera extensa y efectiva en cirugía cardíaca. En cuanto a Ortopedia, ha sido menos estudiado que el ATx, aunque la evidencia disponible sugiere que es eficaz y seguro su uso en cirugía ortopédica.

En el metaanálisis realizado por Li *et al.* (39) se incluyeron 7 estudios para un total de 4462

pacientes. De estos, un total de 3 estudios incluyeron pacientes a los que se les llevó a cabo un RTR; otros 3 estudios incluyeron pacientes a los que se les realizó RTC y solo un estudio incluyó pacientes tanto de RTC como de RTR (Tabla 6). La pérdida sanguínea se reportó en 2 estudios (Camarasa y Harley); los resultados demostraron que la pérdida sanguínea total en el grupo del AEAC fueron significativamente menores que en el grupo control.

Estudio	Cirugía	Casos (A/C)	Edad media (A/C)	Género (F)	Dosis
Camarasa et al 2006	RTR	32/60	73/72	28/48	100 mg IV en 30 min (antes de liberar el torniquete) + 3 g a las 3 horas de la primera dosis
Churchill et al 2017	RTR	820/1492	63.9/63.9	527/956	5 g/10 g IV justo antes de liberar el torniquete
Churchill et al 2016	RTC	911/643	65.1/65.4	392/377	5 g/10 g IV justo antes de de la incisión
Churchill et al 2016	RTR	25/25	65.2/66.6	21/15	10 g IV en 10 min, antes de desinflar el torniquete
Harley et al 2002	RTC	26/29	69/69	16/18	150 mg/kg IV en 20 min al llegar a SOP + 12.5 mg/kg/h por 5 horas
Hobbs et al 2017	RTC y RTR	184/185	62.1/63.1	14/14	5 g IV 20 min antes de la insición + 5 g durante el cierre
Ray et al 2005	RTC	15/15	72/69	NS	10 g IV en 30 min despues de la inducción + 5 g a las 3 horas

Tabla 6 *Características de los estudios incluidos en el metaanálisis de Li et al.*

RTR: reemplazo total de rodilla; RTC: reemplazo total de cadera; A: AEAC; C: control; F: femenino.

Fuente: Li *et al.*, 2018.

El nivel de hemoglobina posquirúrgica se incluyó en 3 estudios (Hobbs, Churchill y Churchill); los resultados demostraron que el nivel de hemoglobina posquirúrgica en el grupo del AEAC fue significativamente mayor que en el grupo control. La tasa de transfusión se reportó en los 7 estudios; la diferencia entre los dos grupos fue significativa, el efecto positivo del AEAC persistió a pesar de la dosis utilizada, de si la artroplastia fue de cadera o rodilla y del protocolo de

transfusión utilizado.

Asimismo, en 3 estudios que incluyeron las unidades transfundidas por paciente, hubo una diferencia significativa entre ambos grupos. La incidencia de TVP se reportó en 6 estudios y no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. La incidencia de TVP fue de 0.55 % en el grupo del AEAC y de un 0.83 % en el grupo control. Los resultados más importantes fueron que la aplicación del AEAC durante un RTC y RTR disminuye la pérdida total de sangre, tasa de transfusión, unidades transfundidas por paciente y estancia hospitalaria y no se incrementa el riesgo de TVP.

En el estudio de Hobbs *et al.* (40) se incluyó un total de 184 pacientes sometidos a un RTC y RTR primarios desde abril del 2014 a marzo del 2015. El grupo control incluyó a 185 pacientes sometidos a un RTC o RTR primario el año antes de iniciar el protocolo. El protocolo utilizado fue la administración de 5 g de AEAC IV, durante 20 minutos justo antes de la incisión y la misma dosis durante el cierre. En los casos de RTR, la segunda dosis se administró justo antes de la liberación del torniquete. Los resultados incluyeron la diferencia de hemoglobina pre y posquirúrgica, la incidencia de transfusión sanguínea, el número de unidades transfundidas y la incidencia de TVP.

Variable	Grupo control (n=185)	Grupo AEAC (n=184)	Valor P
Hemoglobina preqx (mg/dl)	13.9 ± 1.6	14.1 ± 1.5	0.141
Hemoglobina POP 1 (mg/dl)	10.5 ± 1.5	11.4 ± 1.5	<0.001
Δ Hemoglobina (mg/dl)	3.4 ± 1.1	2.7 ± 0.8	<0.001
Incidencia de transfusión sanguínea	47 (25.4%)	5 (2.7%)	<0.001
Número de unidades transfundidas			<0.001
0	138 (74.6%)	174 (97.2%)	
1	10 (5.4%)	1 (0.6%)	
2	29 (15.7%)	4 (2.2%)	
≥3	8 (4.3%)	0 (0.0%)	
TVP	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1.0

Tabla 7 Pérdida de hemoglobina, incidencia de transfusión sanguínea e incidencia de TVP

Pre: prequirúrgico; POP: posoperatorio; TVP: trombosis venosa profunda; AEAC: ácido épsilon aminocaproico.

Fuente: Hobbs *et al.*, 2108.

La pérdida de hemoglobina fue significativamente menor en los pacientes que recibieron el AEAC comparado con los que no recibieron el medicamento. La tromboprolifaxis se asoció significativamente con el cambio en la hemoglobina. Los que recibieron 325 mg de aspirina 2 veces al día tuvieron mayor pérdida de la hemoglobina que los que recibieron 40 mg de enoxaparina al día (Tabla 7).

La incidencia de transfusión sanguínea posquirúrgica fue de 25.4 % en el grupo control y 2.7 % en el grupo del AEAC. Hubo 2 casos de TVP en el grupo control y en el grupo del AEAC hubo 1 caso de TVP y 1 caso de TEP. Debido a lo raro de estos eventos, este resultado estuvo limitado a un análisis descriptivo.

Dong *et al.* (41) realizaron un metaanálisis que incluyó 6 estudios, 3 estudios randomizados controlados y 3 estudios retrospectivos para un total de 765 pacientes. El AEAC IV se asoció con una reducción significativa del sangrado después de un reemplazo articular. Un total de 6 estudios incluyeron información de la necesidad de transfusión. Los resultados indican que el AEAC podría

disminuir la necesidad de transfusión. Este metaanálisis indicó que el AEAC IV podría reducir la disminución de la Hb después de un reemplazo articular. Los casos de TVP se reportaron en 4 de los estudios. No hubo una diferencia significativa entre grupos en cuanto a TVP y TEP. El RTR bilateral en un solo tiempo está asociado con un aumento del riesgo de sangrado perioperatorio y TVP posquirúrgico.

Tripathy *et al.* (42) hicieron un estudio randomizado, controlado a doble ciego que incluyó un total de 91 pacientes sometidos a RTR bilateral. A un total de 45 pacientes agrupados en el grupo 1 se les aplicó 100 mg/kg en 250 ml de suero fisiológico IV en 30 minutos, 30 minutos antes de la incisión. Se repitió una dosis igual a las 3 horas. En el grupo 2 se incluyeron 46 pacientes a los que se les aplicó 250 ml de suero fisiológico y se repitió la dosis a las 3 horas.

El promedio de la Hb en el grupo del AEAC y el grupo control fue de 9.9 g/dL y 8.6 g/dL, respectivamente ($P = 0.002$). Hubo una diferencia significativa entre grupos en la disminución en los niveles de Hb (2.2 g/dL *versus* 3.1 g/dL; $P = 0.026$) y no hubo correlación entre la edad y el cambio en la hemoglobina.

El promedio de pérdida sanguínea intraoperatorio en el grupo del AEAC y el grupo control fue de 150 ml y 165 ml, de manera respectiva ($P = 0.01$). El promedio de sangre obtenida por el dreno fue significativamente menor en el grupo del AEAC (494 ml) comparado con el grupo control (1062 ml; $P < 0.001$).

Un total de 28 pacientes en el grupo control requirió de transfusión sanguínea *versus* 7 pacientes en el grupo del AEAC ($P < 0.001$). Ninguno de los pacientes de los dos grupos desarrolló infecciones profundas o TVP. Los autores concluyeron con este estudio que dos dosis de AEAC IV son efectivas y seguras en disminuir el sangrado y los requerimientos de transfusión en los

pacientes a los que se les realiza RTR bilateral en un solo tiempo.

Banerjee *et al.* (43) hicieron el reporte de un caso de una paciente con IRC que presentó un episodio de hiperkalemia aguda en el transoperatorio sin cambios en el EKG. La similitud estructural entre el AEAC y aminoácidos como la lisina y la arginina explica el mecanismo de la hiperkalemia. Lo anterior porque los aminoácidos catiónicos inducen el movimiento de potasio desde el compartimento intracelular al extracelular como un intercambio electro neutral. En pacientes con disfunción renal se debe tener un monitoreo cercano de la concentración de potasio sérico.

El AEAC es un antifibrinolítico similar a la lisina, por lo que su mecanismo de acción es muy similar al del ATx. A pesar de que en la literatura los estudios realizados en los que se utiliza el AEAC no son tan abundantes como con el ATx, este antifibrinolítico ha ganado terreno, ya que en los estudios demuestran que es más efectivo que el placebo en reducir el sangrado perioperatorio, disminuir el descenso de la Hb y disminuir los requerimientos de transfusión posquirúrgica. Además de que muestra un perfil seguro en cuanto a complicaciones tromboembólicas y sepsis de herida quirúrgica.

ÁCIDO TRANEXÁMICO VERSUS ÁCIDO ÉPSILON AMINOCAPROICO

Los antifibrinolíticos se han utilizado de manera exitosa para reducir los requerimientos de transfusión en los pacientes de artroplastia electiva. El ácido tranexámico y el AEAC son dos agentes que han demostrado reducir el sangrado perioperatorio y la tasa de transfusión (44). El fármaco antifibrinolítico más usado y reportado en la literatura ortopédica es el ácido tranexámico (40). Muchos cirujanos utilizan preferencialmente el ácido tranexámico debido a la falta de familiaridad con el AEAC (45).

Riaz *et al.* (44) llevaron a cabo un metaanálisis para determinar cuál de los dos, el ATx o el AEAC, tiene la mayor eficacia para reducir el sangrado perioperatorio y los requerimientos de transfusión asociados con la cirugía de RTR. El objetivo secundario fue comparar las tasas de complicaciones entre los dos agentes. Tres estudios cumplieron con los criterios de inclusión. En total se incluyeron 1691 pacientes para el análisis; 743 pacientes en el grupo del ácido tranexámico y 948 en el del AEAC.

En relación con la pérdida sanguínea, dos estudios contribuyeron al análisis de la pérdida estimada de sangre. No hubo diferencia significativa en la pérdida estimada de sangre entre los dos grupos en estas investigaciones. En cuanto al porcentaje de pacientes que necesitaron transfusión, los tres estudios contribuyeron al análisis. No hubo diferencia significativa en el porcentaje de pacientes que requirieron transfusión entre el grupo del ATx y el del AEAC.

Además, no hubo diferencia significativa en el cambio entre la hemoglobina prequirúrgica y posquirúrgica entre los dos grupos. No hubo diferencia significativa en la cantidad de unidades transfundidas entre el grupo del ATx y el grupo del AEAC. Los tres estudios contribuyeron al análisis de pacientes con eventos de TVP. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos.

Churchill *et al.* (45) en su estudio de cohorte observacional retrospectivo trataron de confirmar que el uso de un antifibrinolítico en el RTR es una estrategia eficaz en el manejo del sangrado. Además, que no existe diferencia en reducción de las tasas de transfusión a pesar del antifibrinolítico usado. Se incluyeron pacientes intervenidos entre el 1 de abril del 2012 y el 31 de diciembre del 2014 para un total de 2922 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, con 820 pacientes en el grupo del AEAC, 610 en el grupo del ATx y 1492 en el grupo control (sin antifibrinolíticos).

El régimen de dosis usado consistió en una sola dosis de 1 g en infusión del ATx. En el caso del AEAC la dosis fue de 5 g para pacientes de menos de 50 kg de peso y 10 g para pacientes de más de 50 kg de peso. Los antifibrinolíticos se aplicaron IV cerca del momento de liberación del torniquete.

	Control	Ácido tranexámico	Valor P
Cantidad	1492	610	
Edad	63.9	65.8	
Hemoglobina preqx	13.5	13.4	0.065
Hemoglobina postqx	10.2	10.7	< 0.0001
Pacientes transfundidos	161 (10.8%)	24 (3.9%)	< 0.0001
Total de UGRE transfundidas	284	39	
UGRE/paciente	0.19	0.05	< 0.0001

Tabla 8 *Grupo control versus grupo del ácido tranexámico*

Preqx: prequirúrgico; postqx: postquirúrgico; UGRE: unidad de glóbulos rojos empacados.

Fuente: Churchill *et al.*, 2016.

El grupo control exhibió una mayor tasa de transfusión que el del ATx y el del AEAC, 10.8 % comparado con 3.9 % y 2.8 % respectivamente. El grupo control recibió un promedio de 0.19 unidades por paciente comparado con 0.05 unidades por paciente en los grupos del ATx y AEAC (Tabla 8 y Tabla 9).

	Control	AEAC	Valor P
Cantidad	1492	820	
Edad	63.9	63.9	
Hemoglobina preqx	13.5	13.7	< 0.0001
Hemoglobina postqx	10.2	10.8	< 0.0001
Pacientes transfundidos	161 (10.8 %)	23 (2.8 %)	< 0.0001
Total de UGRE transfundidas	284	44	
UGRE/paciente	0.19	0.05	< 0.0001

Tabla 9 *Grupo control versus grupo del AEAC*

Preqx: prequirúrgico; postqx: postquirúrgico; UGRE: unidad de glóbulos rojos empacados; AEAC: ácido épsilon aminocaproico.

	AEAC	Ácido tranexámico	Valor P
Cantidad	820	610	
Edad	63.9	65.8	
Hemoglobina preqx	13.7	13.4	< 0.0001
Hemoglobina postqx	10.8	10.7	0.322
Pacientes transfundidos	23 (2.8 %)	24 (3.9 %)	0.236
Total de UGRE transfundidas	44	39	
UGRE/paciente	0.05	0.05	0.822

Tabla 10 *Grupo del Ácido tranexámico versus grupo del AEAC*

Preqx: prequirúrgico; postqx: postquirúrgico; UGRE: unidad de glóbulos rojos empacados.

Fuente: Churchill *et al.*, 2016.

Existe un riesgo estadísticamente significativo menor de recibir una transfusión cuando un antifibrinolítico es administrado. El grupo del AEAC y el grupo del ATx no fueron estadísticamente diferentes, ambos grupos requirieron un promedio similar de unidades transfundidas por paciente (0.05 unidades/paciente) y exhibieron tasas similares de transfusión (3.9 % y 2.8 % respectivamente) (Tabla 10). Los episodios trombóticos en el hospital fueron similares en los grupos del ATx y el AEAC con 5 (0.82 %) y 6 (0.73 %) por grupo, de manera respectiva, y ambos no fueron estadísticamente diferentes de los 12 (0.80 %) eventos en el grupo control.

Lin *et al.* (46) llevaron a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis para comparar la eficacia y seguridad del ATx y el AEAC para reducir el sangrado y los requerimientos de transfusión después de una artroplastia. En esta revisión se incluyeron cuatro estudios, tres fueron con RTR y uno con RTC. Las características de cada uno se muestran en la Tabla 11.

Estudios	Diseño del estudio	Tipo cirugía	Muestra (T/E)	Edad media (T/E)	Mujeres (T/E)
Ray, 2005	RCT	RTC	15/15	72/71	*9/10
Camarasa, 2006	RCT	RTR	35/32	73/73	26/28
Boese, 2017	RCT	RTR	95/92	65/66	66/68
Churchill, 2016	No RCT	RTR	610/820	66/64	392/527

Tabla 11 *Características de los estudios incluidos en el metaanálisis*

RTC: estudio randomizado controlado; T: ácido tranexámico; E: AEAC.

Fuente: Lin *et al.*, 2018.

Los resultados agrupados de los estudios muestran que el ATx se asocia con una reducción significativa de la pérdida de sangre comparado con el AEAC (Tabla 11). Los resultados agrupados de los estudios muestran que el ATx se asocia con una reducción significativa del descenso de la hemoglobina comparado con el AEAC ($P = 0.001$). No existe una diferencia significativa en la necesidad de transfusión entre los dos grupos ($P = 0.624$).

El metaanálisis reveló que no hay una diferencia significativa entre el ATx *versus* el AEAC en el tiempo de estancia hospitalaria ($P = 0.697$). Además, no se encontró una diferencia significativa en cuanto al riesgo de infección ($P = 0.909$) y no hay una diferencia significativa entre los grupos respecto a la incidencia de TVP ($P = 0.755$).

El hallazgo más importante de este metaanálisis es que el ATx IV está asociado con una reducción significativa en la pérdida sanguínea total y el descenso de la hemoglobina posquirúrgica comparado con el AEAC. Sin embargo, no hay una diferencia significativa en términos de la necesidad de transfusión después de una artroplastia. Adicionalmente, no se identificó un incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos. La calidad de los estudios es muy baja, lo que significa que cualquier efecto estimado es incierto.

En el estudio prospectivo, randomizado, controlado de Boese *et al.* (47), los pacientes que recibieron AEAC tuvieron un mayor promedio de disminución en el nivel de Hb y una mayor

pérdida sanguínea estimada comparado con los pacientes que recibieron ATx. Aunque la diferencia en la pérdida sanguínea estimada (144.2 ml) fue estadísticamente significativa, este fue el único resultado significativo y se consideró clínicamente irrelevante, ya que no causó cambio en el manejo de los pacientes. Además, no se encontraron diferencias entre grupos en el cambio del nivel de creatinina sérica posquirúrgica o complicaciones renales, de sangrado o trombóticas.

Lum *et al.* (48) llevaron a cabo un estudio retrospectivo con 564 pacientes sometidos a RTC y RTR. Los pacientes se dividieron en 3 grupos, 183 recibieron AEAC 5 g/100 ml de solución salina aplicada tópicamente antes de la liberación del torniquete. Un total de 204 pacientes recibieron ATx 1 g/10 ml IV o 3g /100 ml tópico y los restantes 177 no recibieron antifibrinolíticos.

El grupo control tuvo una pérdida estimada de sangre de 1480 ml, con 51 UGRE transfundidas a un 14.7 % de los pacientes. El grupo del AEAC tuvo una pérdida estimada de sangre de 1330 ml con 20 UGRE transfundidas a un 10.9 % de los pacientes. La pérdida sanguínea estimada del grupo del ATx fue de 1050 ml, con 3 UGRE transfundidas a un 0.98 % de los pacientes (Tabla 12).

Categoría	Control	P	AEAC	P	Ácido tranexámico
Pacientes	177		183		204
Hb preqx	13.6 (11.3-19.1)	0.1225	13.8 (11.1-18.5)	0.7227	13.8 (11.1-17.0)
Hb POP 1	10.5 (5.7-15.6)		11.1 (6.6-16.6)		11.3 (7.9-14.4)
Pérdida sangre (L)	1.48 (0.2-3.4)	0.00135	1.33 (0.44-3.03)	0.0001	1.05 (0.31-2.9)
UGRE transfundidas	51 (28.8%)	0.00701	20 (10.9%)	0.00471	3 (1.47%)
Pacientes transfundidos	26 (14.7%)	0.01201	12 (6.56%)	0.00341	2 (0.98%)

Tabla 12 Resultados de los grupos control, AEAC y ácido tranexámico

Hb: hemoglobina; preqx: prequirúrgica; POP: posoperatorio; UGRE: unidad de glóbulos rojos empacados; AEAC: ácido épsilon aminocaproico.

Fuente: Lum *et al.*, 2018.

Comparado con el grupo control, el sangrado (P = 0.0014; P = 0.0001), el número de UGRE

transfundidas ($P = 0.007$; $P = 0.0001$) y el número de pacientes transfundidos ($P = 0.012$; $P = 0.0001$) fue significativamente menor en los grupos del AEAC y del ATx, de manera respectiva. Por lo anterior, ambos antifibrinolíticos resultaron en un menor sangrado y tasa de transfusión.

Cuando se compara el AEAC *versus* el ATx, el grupo del ATx tuvo significativamente una menor pérdida de sangre (1330 ml *versus* 1050 ml; $P = 0.0001$), menor número de transfusiones (10.9 % *versus* 1.47 %; $P = 0.005$) y menos pacientes transfundidos (6.56 % *versus* 0.98 %; $P = 0.003$) comparado con el grupo del AEAC.

Existe heterogeneidad de resultados cuando se compara el ATx y el AEAC, lo que sí es consistente es que no hay una diferencia significativa en los requerimientos de transfusión cuando se comparan ambos antifibrinolíticos. Asimismo, tampoco hay una diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos.

CONCLUSIÓN

El sangrado excesivo en el periodo posoperatorio temprano puede estar asociado con la formación de un hematoma, edema, rigidez y complicaciones de la herida. Lo anterior puede perjudicar los resultados a largo plazo de la cirugía de RTR (44).

Las transfusiones sanguíneas en RTR y RTC están asociadas con un incremento en el riesgo de eventos adversos severos. La morbilidad y mortalidad asociada con estas transfusiones incluyen aumento en el tiempo de hospitalización, TVP, problemas con la herida y mortalidad a los 90 días. Además, la sobrevida a largo plazo del implante está en riesgo, ya que las transfusiones se han asociado con un incremento en la tasa de IPP. Estas preocupaciones han llevado a enfocar los esfuerzos en disminuir la tasa de transfusiones perioperatorias.

El amplio uso de antifibrinolíticos, en especial el ácido tranexámico, ha resultado en un gran descenso en las transfusiones en los procedimientos de reemplazo articular. En la última década, las transfusiones han disminuido desde cerca de un tercio de todos los RTR en 2010 a aproximadamente un 2 % en la actualidad (30).

El ácido tranexámico reduce la pérdida sanguínea de forma significativa en los reemplazos de cadera y rodilla. La aplicación intravenosa parece proveer el mayor beneficio, sin embargo, tanto la vía oral como la combinación tópica/intravenoso son superiores que el placebo.

La meta principal del ácido tranexámico es reducir las complicaciones asociadas con las transfusiones como la IPP. El uso del ácido tranexámico redujo la incidencia de IPP en aproximadamente un 50 % en los primeros 2 años después de la cirugía. Asimismo, la tasa de revisión a los 2 años disminuyó en más de un 30 % en los pacientes que reciben ácido tranexámico comparado con los que no lo reciben.

No obstante, existen preocupaciones con que, como es un agente antifibrinolítico, la aplicación del ácido tranexámico puede incrementar el riesgo de oclusión vascular y eventos tromboembólicos. Estudios recientes han verificado que el ácido tranexámico es seguro con todos los regímenes de trombo profilaxis, no incrementa las complicaciones perioperatorias, no altera el tiempo de protrombina o el tiempo parcial de tromboplastina activada y no está asociado con un incremento en las tasas de TVP o embolismo pulmonar (49).

El AEAC se ha estudiado menos que el ATx y la literatura no es tan abundante como con ATx, sin embargo, en parte al menor costo del AEAC este ha ganado terreno. Además, en la literatura disponible ha mostrado ser muy efectivo en el manejo del sangrado perioperatorio y ser muy seguro.

Los estudios demuestran uniformemente que la aplicación del AEAC durante un RTC y un RTR disminuye la pérdida total de sangre, tasa de transfusión, unidades transfundidas por paciente y estancia hospitalaria y no se incrementa el riesgo de TVP. Las dosis de AEAC IV son efectivas y seguras en disminuir el sangrado y los requerimientos de transfusión.

Al comparar ambos antifibrinolíticos, los resultados son más heterogéneos, no obstante, a pesar de que en algunos estudios se observa una mayor disminución del sangrado y un menor descenso de la hemoglobina con el ATx, no se ha logrado comprobar que exista una diferencia significativa en cuanto los requerimientos de transfusión después de una artroplastia. Tampoco se muestra una diferencia significativa en la incidencia de eventos tromboembólicos.

Ambos antifibrinolíticos han demostrado ser muy seguros en cuanto a la incidencia de efectos adversos tromboembólicos, como la TVP, TEP, IAM, AVC. El ATx se ha ligado a crisis convulsivas, pero esto solo cuando se utilizan altas dosis y las dosis empleadas en cirugía de reemplazo articular no se han ligado a la aparición de crisis convulsivas. En cuanto al AEAC, existe un reporte de un caso de hiperkalemia transoperatoria en paciente con IRC, sin embargo, falta más literatura al respecto, por el momento se debería tener un monitoreo cercano del potasio en estos pacientes.

Por lo tanto, se puede concluir que hay un riesgo estadísticamente significativo menor de recibir una transfusión cuando se administra un antifibrinolítico. Tanto el ATx como el AEAC han mostrado ser efectivos y seguros en reducir los requerimientos de transfusión sanguínea, la mejor vía de administración parece ser la IV, sin embargo, la vía oral y el uso tópico también han mostrado ser efectivos. Las dosis utilizadas han sido variadas, no obstante, dosis de 1 a 2 g de ATx y de 5 a 10 g de AEAC demostraron ser efectivas y seguras. Lo que ha sido reiterativo en los diversos estudios revisados es que la aplicación prequirúrgica de ambos antifibrinolíticos es la más

eficaz.

Faltan más estudios de mayor calidad que terminen de comprobar todos estos resultados. No obstante, con la literatura revisada se puede concluir que el uso del ATx o del AEAC (disponible en el medio nacional) es seguro y eficaz para el manejo de la pérdida sanguínea perioperatoria en la cirugía de reemplazo articular de cadera o de rodilla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morales, M.; Mas, J.; Sanz, J.; Martínez, E.; Verdu, C. & Bustamante, D. (2020). Topical tranexamic acid in cemented primary total knee arthroplasty without tourniquet: a prospective randomized study. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00590-020-02656-9>
2. Liu, X.; Zhang, X.; Chen, Y.; Wang, Q.; Jiang, Y. & Zeng, B. (2011). Hidden Blood Loss After Total Hip Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 26:7.
3. Earnshaw, C. & Poole, M. (2019). Tranexamic Acid. *Basic Sciences*. ATOTW 406.
4. Nemoto, A.; Mizuno, A. & Goyagi, T. (2020). The Effect of Tranexamic Acid Administration on Perioperative Bleeding in Patients Undergoing Knee or Hip Arthroplasty: A Single-Centre Retrospective Study. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 48(2): 142-7.
5. Russell, B.; Haughom, B.; Strong, B.; Hellman, M. & Frank, R. (2014). Blood Management Strategies for Total Knee Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 22:361-371.
6. Tandogan, R.; Polat, M.; Beyzadeoglu, T.; Karabulut, E.; Yildirim, K. & Kayaalp, A. (2019). Topical co-delivery of platelet rich fibrin and tranexamic acid does not decrease blood loss in primary total knee arthroplasty compared to the standard of care: a prospective, randomized, controlled trial. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00167-020-05938-1>
7. Lei, Y.; Xie, J.; Huang, Q.; Huang, W. & Pei, F. (2019). The antifibrinolytic and anti-inflammatory effects of a high initial-dose tranexamic acid in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *International Orthopaedics*. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00264-019-04469-w>
8. Petäjä, J.; Myllynen, P.; Myllylä, G. & Vahtera, E. (1987). Fibrinolysis after application of a pneumatic tourniquet. *Acta Chir Scand*. 153(11-12):647-651.
9. Stoicea, N.; Moran, K.; Mahmoud, A.; Glassman, A.; Ellis, T.; Ryan, J.; Granger, J.;

- Josepha, N.; Salon, N.; Ackermann, W.; Rogers, B.; Niermeyerf, W. & Bergese, S. (2018). Tranexamic acid use during total hip arthroplasty A single center retrospective analysis. *Medicine*. 97:21(e10720).
10. Melvin, S.; Stryker, L. & Sierra, R. (2015). Tranexamic Acid in Hip and Knee Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2015; 23:732-740.
 11. Tsukada, S.; Kurosaka, K.; Nishiro, M.; Maeda, T.; Hirasawa, N. & Matsue, Y. (2020). Intraoperative Intravenous and Intra-Articular Plus Postoperative Intravenous Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 102:687-692.
 12. Lei, Y.; Xie, J.; Huang, Q.; Huang, W. & Pei, F. (2020). Additional benefits of multiple-dose tranexamic acid to anti-fibrinolysis and anti-inflammation in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00402-020-03442-2>
 13. Tanaka, N.; Sakahashi, H.; Sato, E.; Hirose, K.; Ishima, T. & Ishii, S. (2001). Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Br*. 83(5):702-705.
 14. Imai, N.; Dohmae, Y.; Suda, K.; Miyasaka, D.; Ito, T. & Endo, N. (2012). Tranexamic acid for reduction of blood loss during total hip arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 27(10): 1838-1843.
 15. Ekbäk, G.; Kjellberg, J.; Rytberg, L. & Schött, U. (2000). Tranexamic Acid Reduces Blood Loss in Total Hip Peplacement Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. Recuperado de: <https://doi.org/10.1097/00000539-200011000-00014>
 16. Tan, J.; Chen, H.; Liu, Q.; Chen, C. & Huang, W. (2013). A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty. *J Surg Res*.184(2):880-887.
 17. Iwai, T.; Tsuji, S.; Tomita, T.; Sugamoto, K.; Hideki, Y. & Hamada, M. (2013). Repeat-dose intravenous tranexamic acid further decreases blood loss in total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 37(3): 441-445.

18. Kyriakopoulos, G.; Oikonomou, L.; Panagopoulos, A.; Kotsarinis, G.; Vlachou, M.; Anastopoulos, G. & Kateros, K. (2019). Transfusion rate, hospital stay and cost-effectiveness of intravenous or local administration of tranexamic acid in total hip and knee arthroplasty: A single-center randomized controlled clinical study. *Orthopedic Reviews*. 11:7866.
19. Mi, B.; Liu, G.; Zhou, W.; Lv, H.; Liu, Y.; Zha, K.; Wu, Q. & Liu, J. (2017). Intra-articular versus intravenous tranexamic acid application in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 137:997–1009.
20. Dai, W.; Zhou, A.; Zhang, H. & Zhang, J. (2018). Most effective regimen of tranexamic acid for reducing bleeding and transfusions in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Knee Surg*. 3:654–663.
21. Moskal, J. & Capps, S. (2018). Intra-articular tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: meta-analysis. *J Knee Surg*. 31:56–67.
22. Yue, C.; Pei F.; Yang, P.; Xie, J. & Kang, P. (2015). Effect of Topical Tranexamic Acid in Reducing Bleeding and Transfusions in TKA. *Orthopedics*. 38:315–324.
23. Sarzaem, M.; Razi, M.; Kazemian, G.; Moghaddam, M.; Rasi, A. & Karimi, M. (2014). Comparing efficacy of three methods of tranexamic acid administration in reducing hemoglobin drop following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 29(8): 1521-1524.
24. Irwin, A.; Khan, S.; Jameson, S.; Tate, R.; Copeland, C. & Reed, M. (2013). Oral versus intravenous tranexamic acid in enhanced recovery primary total hip and knee replacement: Results of 3000 procedures. *Bone Joint J*. 95-B(11):1556-1561.
25. Yi, Z.; Bin, S.; Jing, Y.; Zongke, Z.; Pengde, K. & Fuxing, P. (2016). Tranexamic acid administration in primary total hip arthroplasty. A randomized controlled trial of intravenous combined with topical versus single-dose intravenous administration. *J Bone Joint Surg AM*. 98:983–991.
26. Wurtz, J.; Wurtz, D.; Ziemba-Davis, M.; Deckard, E. & Meneghini, M. (2020). Topical Tranexamic Acid Increases Early Postoperative Pain, After Total Hip Arthroplasty. *The*

Journal of Arthroplasty. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.01.069>

27. Whiting, D.; Gillette, B.; Duncan, C.; Smith, H.; Pagnano, M. & Sierra, R. (2014). Preliminary results suggest tranexamic acid is safe and effective in arthroplasty patients with severe comorbidities. *Clin Orthop Relat Res.* 472(1):66-72.
28. Fillingham, Y.; Ramkumar, D.; Jevsevar, D.; Yates, A.; Shores, P.; Mullen, K.; Bini, S.; Clarke, H.; Schemitsch, E.; Johnson, R.; Memtsoudis, S.; Sayeed, S.; Sah, A. y Della Valle, C. (2018). The Safety of Tranexamic Acid in Total Joint Arthroplasty: A Direct Meta-Analysis. *The Journal of Arthroplasty.* 33:3070-3082.
29. Porter, S.; White, L.; Osagiede, O.; Robards, C. & Spaulding, A. (2020). Tranexamic Acid Administration Is Not Associated with an Increase in Complications in High-Risk Patients Undergoing Primary Total Knee or Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Case-Control Study of 38,220 Patients. *The Journal of Arthroplasty.* 35:45-51.
30. Yang, Z.; Chen, W. & Wu, L. (2012.). Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 94(13):1153-1159.
31. Georgiadis, A.; Muh, S.; Silverton, C.; Weir, R. & Laker, M. (2013). A prospective double-blind placebo-controlled trial of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 28(suppl 8):78-82.
32. Yamasaki, S.; Masuhara, K. & Fuji, T. (2005). Tranexamic acid reduces postoperative blood loss in cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 87(4):766-770.
33. Rajesparan, K.; Biant, L.; Ahmad, M. & Field, R. (2009). The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 91 (6):776-783.
34. Niskanen, R. & OL, K. (2005). Tranexamic acid reduces blood loss in cemented hip arthroplasty: A randomized, double-blind study of 39 patients with osteoarthritis. *Acta Orthop.* 76(6):829-832.
35. Hines, J.; Petis, S.; Amundson, A.; Pagnano, M.; Sierra, R. & Abdel, M. (2020). Intravenous Tranexamic Acid Safely and Effectively Reduces Transfusion Rates in

- Revision Total Knee Arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 00:1-7.
36. Wang, Q.; Yeersheng, R.; Li, D.; Yang, Z. & Kang, P. (2019). Intravenous Tranexamic Acid for Reducing Perioperative Blood Loss During Revision Surgery for Vancouver Type B Periprosthetic Femoral Fractures After Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Study. *Oopaedic Surgery.* 9999(9999).
 37. Noordin, S.; Waters, T.; Garbuz, D.; Duncan, C. & Masri, B. (2011). Tranexamic acid reduces allogenic transfusion in revision hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 469(2):541-546. 33.
 38. Smit, K.; Naudie, D.; Ralley, F.; Berta, D. & Howard, J. (2013). One dose of tranexamic acid is safe and effective in revisión knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 28(suppl 8):112-115.
 39. Li, Y.; Xu, B.; Bai, S.; Guo, X. & Yan, X. (2018). The efficacy on intravenous aminocaproic acid in primary total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research.* 13:89-96.
 40. Hobbs, J.; Welsby, I.; Green, C.; Dhakal, I. & Wellmans, S. (2108). Epsilon Aminocaproic Acid to Reduce Blood Loss and Transfusion After Total Hip and Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty.* 33:55-60.
 41. Dong, Q.; Zhang, Y.; Sun, X. & Hu, F. (2018). The effectiveness and safety of aminocaproic acid for reducing blood loss in total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.02.035>
 42. Tripathy, S.; Rao, B.; Nanda, S.; Nayak, C.; Samal, B.; Jain, M.; Srinivasan, A. & Hota, D. (2019). Safety and efficacy of epsilon aminocaproic acid (EACA) as an antihemorrhagic drug in bilateral one stage total knee arthroplasty: A double-blind randomized controlled trial. *The Knee.* Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.knee.2019.09.019> 0968-0160
 43. Banerjee, A.; Stoica, C. & Walia, A. (2011). Acute hyperkalemia as a complication of intravenous therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Journal of Clinical Anesthesia.* 23, 565–568.

44. Riaz, O.; Aqil, A.; Asmar, S.; Vanker, R.; Hahnel, J.; Brew, C.; Grogan, R. & Radcliffe, G. (2019). Epsilon-aminocaproic acid versus tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis study. *J Orthop Traumatol.* 20:28
45. Churchill, J.; Puca, K.; Meyer, E.; Carleton, M. & Anderson, M. (2016). Comparing E-Aminocaproic Acid and Tranexamic Acid in Reducing Postoperative Transfusions in Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Knee Surgery.* Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1593362>
46. Lin, Q.; Geng, P.; Shi, L.; Wang, Q. & Wang, P. (2018). Tranexamic acid versus aminocaproic acid for blood management after total knee and total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery.* 54: 105-112.
47. Boese, C.; Centeno, L. & Walters, R. (2017). Blood Conservation Using Tranexamic Acid Is Not Superior to Epsilon-Aminocaproic Acid After Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 99:1621-8.
48. Lum, Z.; Manoukian, M.; Pacheco, C.; Nedopil, A.; Giordani, M. & Meehan, J. (2018). Intravenous Tranexamic Acid *Versus* Topical Aminocaproic Acid: Which Method Has the Least Blood Loss and Transfusión Rates? *JAAOS Glob Res Rev.* 2:e072.
49. Drain, N.; Gobao, V.; Bertolini, D.; Smith, C., Shah, N.; Rothenberger, S.; Dombrowski, M.; O'Malley, M.; Klatt, B.; Hamlin, B. & Urish, K. (2020). Administration of Tranexamic Acid Improves Long-Term Outcomes in Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty.* Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.02.047>