

## Uso de ácido tranexámico en las hemorragias

### Use of tranexamic acid in hemorrhages

Alberto J. Piamo Morales<sup>1\*</sup>  
Mayra A. García Rojas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Joaquín Albarrán”. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Hospital Ginecobstétrico “América Arias”. La Habana, Cuba.

\*Autor de correspondencia: Correo electrónico: [b51amazonas@gmail.com](mailto:b51amazonas@gmail.com)

#### RESUMEN

Según las evidencias científicas actuales, la administración de un tratamiento simple y económico con propiedades antifibrinolíticas, como el ácido tranexámico pudiera reducir la pérdida sanguínea luego de un trauma y disminuir el riesgo asociado a transfusiones sanguíneas. El ácido tranexámico es un derivado sintético de la lisina con una actividad antifibrinolítica pura. Su mecanismo de acción se basa en la unión al enlace de la lisina del plasminógeno, lo que bloquea la unión de la fibrina al complejo activador del plasminógeno-plasmina. Ante tal evidencia, esta revisión se propone describir los resultados del empleo del ácido tranexámico según la evidencia disponible. Para ello se realizó una búsqueda en bases de datos como PubMed, SciELO y ClinicalKeys.

**Palabras clave:** ácido tranexámico; trauma; hemorragia aguda; anti-fibrinólisis.

#### ABSTRACT

According to the present scientific evidence, the administration of a simple economic treatment with anti-fibrinolytic properties such as the tranexamic acid can reduce the blood loss after trauma, and decrease the risk associated to blood transfusions. Tranexamic acid is a synthetic derivative of lysine with pure anti-fibrinolytic activity. Its mechanism of action is based on the joining to the plasminogen lysine bond, which blocks the binding of fibrin to

the activating complex of plasminogen-plasmin. This review was aimed at describing the results of the use of tranexamic acid based on available evidence. To this end, a literature search was made in PubMed, SciELO and Clinical Keys databases.

**Keywords:** tranexamic acid; trauma; acute hemorrhage; anti-fibrinolysis.

Recibido: 14/5/2018

Aceptado: 31/7/2018

## INTRODUCCIÓN

Alrededor de un 40 % de las muertes hospitalarias y prehospitales debidas a traumatismo se producen por hemorragias graves (pérdida del volumen sanguíneo aproximadamente de 500-1500 cc), para lo cual desde hace mucho tiempo se procede a realizar técnicas de reanimación y reposición de volúmenes, incluyendo sangre fresca, con los riesgos que esto conlleva.<sup>(1)</sup>

En Cuba, la tasa de mortalidad por trauma es del 17 %.<sup>(2)</sup> Todos esos eventos violentos son causa directa de choque hemorrágico la cual, además, representan la principal causa de muerte en pacientes quirúrgicos. A pesar de los avances en el conocimiento y manejo de la hemorragia masiva, el choque hemorrágico da cuenta de la mayoría de las muertes potencialmente prevenibles, del 80 % de las muertes intraoperatorias y de la mitad de las muertes en el primer día de hospitalización después de un trauma.<sup>(3,4,5)</sup>

Una estrategia para disminuir la cantidad de pérdida de sangre y reducir el riesgo de transfusión es el uso de medicación antifibrinolítica,<sup>(6)</sup> como el ácido tranexámico (ATX). Los resultados de los trabajos publicados en cirugía de artroplastia de cadera,<sup>(7)</sup> de rodilla<sup>(8)</sup> y otras cirugías indican que la aplicación del ATX disminuye significativamente las pérdidas hemáticas y el número de pacientes transfundidos.<sup>(9,10)</sup> La medicina militar ha incorporado recientemente el ATX a las guías clínicas del tratamiento del herido en combate.<sup>(11,12,13)</sup> El control de la hemorragia es trascendental en este tipo de heridos y, junto con el empleo de otras medidas, el ácido tranexámico ha supuesto una terapia novedosa que ha colaborado en aumentar la supervivencia de heridos en combate.<sup>(14,15)</sup>

En tal sentido se hace necesario valorar para su implementación las potencialidades terapéuticas del ácido tranexámico, lo cual permitiría contrastar los resultados obtenidos a nivel mundial con la finalidad de adicionar una nueva herramienta terapéutica a las conductas que hasta ahora se siguen en las hemorragias por traumatismos.

El medicamento ha demostrado eficacia y pocos efectos adversos y como tiene costo bajo en la mayoría de los países, que incluye a Cuba. Su inclusión podría valorarse en los protocolos de actuación en los servicios de emergencia; específicamente en los de atención a traumatizados. En tal sentido, esta revisión pretende describir los resultados del empleo del ácido tranexámico según la evidencia disponible.

## ÁCIDO TRANEXÁMICO

Se trata de una sustancia antifibrinolítica que estructuralmente está relacionado con el ácido aminocaproico y con aminoácido lisina.<sup>(16)</sup> Su mecanismo de acción radica en el bloqueo de la formación de plasmina mediante la inhibición de la actividad proteolítica de los activadores de plasminógeno, lo cual termina por inhibir la disolución de coágulos, es decir, fibrinólisis, la cual es regulada por el inhibidor del activador del plasminógeno y los inhibidores de la plasmina.<sup>(17)</sup> Otros posibles mecanismos de acción son, un efecto protector de las plaquetas al inhibir el factor de activación plaquetaria y la disminución de la pérdida de albúmina intracapilar manteniendo el volumen intravascular.<sup>(18)</sup>

El ácido tranexámico se describió por primera vez en 1966. El primer ensayo clínico que definía el uso del ácido tranexámico para el control de la hemorragia menstrual fue publicado en 1968. En 1972 se describió el uso del ácido tranexámico en la hemorragia tras una extracción dental en paciente hemofílicos.<sup>(16)</sup>

A lo largo de los años 70, se describió el uso del ácido tranexámico para el control del sangrado en diferentes situaciones clínicas, incluyendo la cirugía del tracto urinario en pacientes pediátricos, en rupturas de aneurismas cerebrales, para cirugía oral y cirugía ginecológica, para el tratamiento del edema angioneurótico familiar y de la hemorragia digestiva alta. En los siguientes 20 años, se extendió su uso en el tratamiento de hemofilias, enfermedad de von Willebrand, trombocitopenias refractarias y metrorragias. El ácido tranexámico se incorporó en el tratamiento de la hiperfibrinólisis asociada a la circulación extracorpórea y al trasplante de hígado. Se objetivó su eficacia en la reducción de la pérdida hemática y la necesidad de transfusión en ambos casos.<sup>(17)</sup>

El principal y más completo estudio realizado sobre el potencial terapéutico del ácido tranexámico en las hemorragias ha sido el Estudio Colaborativo CRASH-2<sup>(1)</sup> publicado en 2010, el cual fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo. En este se evaluó el efecto de la administración temprana de un tratamiento de corta duración de ácido tranexámico sobre la mortalidad, eventos oclusivos vasculares y la recepción de transfusiones sanguíneas en traumatizados. Se llevó a cabo en 274 hospitales de 40 países. Se asignó de manera aleatoria a 20.211 pacientes traumatizados adultos con o en riesgo de presentar un sangrado significativo, dentro de las 8 horas de producida la lesión ya sea a ácido tranexámico (dosis de carga de 1 g en 10 min, luego infusión de 1 g en 8 h) o placebo correspondiente. Se equilibró la aleatorización por centro, con una secuencia de asignación basada en un tamaño de bloque de ocho, mediante un generador computarizado de números aleatorios.

La asignación del tratamiento permaneció enmascarada tanto para los participantes como para el personal del estudio (investigadores del sitio y personal del centro que coordina el estudio). El principal criterio de valoración fue la muerte en el hospital dentro de las 4 semanas luego de la lesión y se describió mediante las siguientes categorías: sangrado, oclusión vascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y embolia pulmonar), falla multiorgánica, trauma craneoencefálico y otros. Todos los análisis se realizaron por intención de tratamiento.

A 10 096 pacientes les fue administrado ácido tranexámico y 10 115 placebo, de los cuales, se analizó 10 060 y 10 067, respectivamente. La mortalidad por todas las causas se redujo significativamente con ácido tranexámico, 1 463 (14,5 %) del grupo de ácido tranexámico frente a 1,613 (16,0 %) del grupo de placebo; riesgo relativo 0,91, CI (Intervalo de Confianza) de 95 % 0,85-0,97;  $p= 0,0035$ ). El riesgo de muerte debido al sangrado se redujo significativamente, 489 (4,9 %) frente a 574 (5,7 %); riesgo relativo 0,85, CI de 95 % 0,76-0,96;  $p= 0,0077$ .

En este estudio se pudo concluir que el ácido tranexámico reduce de manera segura el riesgo de muerte en traumatizados con sangrado. En base a estos resultados, el uso de ácido tranexámico debería ser considerado en traumatizados con hemorragia.

La administración de ATX como medida de ahorro transfusional en prótesis total de rodilla (PTR) presenta una fuerte evidencia en la literatura con respecto a su eficacia y seguridad, en estudios randomizados y metaanálisis, con tasas de transfusión sanguínea alógena y sangrado perioperatorio muy bajos.<sup>(19,20,21)</sup> Tal es el caso de 8 metaanálisis publicados de estudios aleatorizados y controlados en los que se investigó la eficacia y seguridad del uso de ATX intravenoso (iv) en prótesis de cadera (PTC) y PTR.<sup>(22,23,24)</sup>

Entre los estudios más recientes destacan los de *Kagoma* y otros, (2009), incluyendo 12 estudios en PTR y 8 en PTC, *Sukeik* y otros, (2011), con 11 en PTC, *Alshryda* y otros, (2011), con 18 en PTR, y *Yang* y otros, (2012), con 14 en PTR.

Todos estos estudios varían en cuanto a número de pacientes, dosis de ATX y pauta de administración (10-15 mg/kg preoperatoria, seguida o no de la infusión de 1 mg/kg/h durante 4-6 h), tipo de anestesia (regional frente a general), tipo de prótesis, método y momento de estimación del sangrado (intraoperatorio, postoperatorio o total), criterios para la transfusión sanguínea, tipo de tromboprolifaxis (heparina de bajo peso molecular, ácido acetil salicílico, warfarina o métodos físicos) e inicio de la misma (preoperatorio frente a postoperatorio) y momento y método de detección de los episodios tromboembólicos (examen clínico, ultrasonidos o venografía).<sup>(25)</sup>

A pesar de estas diferencias, todos los metaanálisis muestran que el ATX produjo una reducción variable tanto de la pérdida total de sangre como de la proporción de pacientes que requerían transfusión de sangre alogénica (TSA). Estos efectos son más evidentes en PTR que en PTC. El número de pacientes incluidos fue suficiente, tanto para evaluar la reducción de las pérdidas sanguíneas (-450 mL en PTR, 14 estudios, 770 pacientes; -300 ml en PTC, 10 estudios, 444 pacientes), como la reducción de la exposición a TSA (26 frente a 44 % en PTR, 16 estudios, 829 pacientes; 15 frente a 38 % en PTC, 11 estudios, 571 pacientes).<sup>(26)</sup>

No obstante, debe recordarse que el ATX no puede ser administrado a todos los pacientes. La mayoría de los estudios incluidos en estos metaanálisis y posteriores recogen criterios de exclusión para el uso de ATX, tales como insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria o antecedentes de infarto de miocardio, enfermedad respiratoria grave, alteraciones congénitas o adquiridas de la hemostasia, antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa o arterial (accidente cerebrovascular), tratamiento con anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios y alergia al ATX.<sup>(25)</sup>

Más recientemente han sido publicados nuevos trabajos sobre el uso del ATX tales como el de Pinzón-Florez y otros<sup>(7)</sup> que en 2015 realizaron una revisión sistemática de la literatura (1966 a junio de 2013) y un metaanálisis de estudios primarios tipo ensayos clínicos controlados sobre la efectividad del ácido tranexámico en las pérdidas sanguíneas perioperatorias en la artroplastia de cadera, en el cual se evidenció sobre la pérdida sanguínea total un efecto ponderado de diferencia de promedios a favor de ATX vs. control de los pacientes sometidos a artroplastia de cadera ( $-0,45$  [ $p < 0,001$ , IC 95 %  $-0,65$  a  $-0,24$ ]). Se estimó el riesgo relativo ponderado para el requerimiento de transfusión alogénica, el cual demostró una tendencia a favorecer al brazo de ATX con un número de pacientes que requieren menos transfusión alogénica en cirugía de cadera ( $0,8$  [ $p < 0,02$ , IC 95 %  $0,57$  a  $1,11$ ]). Sin embargo, esta tendencia no fue estadísticamente significativa. Finalmente se concluyó en este estudio, que el ATX se puede considerar de uso rutinario en la artroplastia primaria de cadera para reducir la pérdida de sangre intra y posquirúrgica.

Similares resultados obtuvieron Sanz-Reig y otros<sup>(27)</sup> en el cual evaluaron la eficacia y seguridad de la administración de una dosis única intravenosa de ácido tranexámico como medida de ahorro transfusional en prótesis total primaria de rodilla. Obteniéndose como resultados que no se registraron pérdidas durante el seguimiento. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a las variables preoperatorias y hospitalarias. Los valores medios de hemoglobina y hematocrito preoperatorios, a las 24 y 48 h postoperatorias eran similares en ambos grupos. El volumen medio de sangrado en el sistema de recuperación de sangre autóloga y la pérdida media estimada de sangre fue menor en los pacientes a los que se había administrado ácido tranexámico, siendo las diferencias significativas. Ningún paciente del grupo en el que se administró ácido tranexámico precisó autotransfusión sanguínea. No se precisó alotransfusión sanguínea en los pacientes de la cohorte. No se registraron eventos adversos relacionados con la administración del ácido tranexámico.

En una serie de casos, Aedo-Martín y otros<sup>(28)</sup> describieron la experiencia obtenida con el ácido tranexámico (ATX) durante la atención a bajas de combate en el hospital militar español desplegado en Herat (Afganistán). De los 745 pacientes atendidos, 10 fueron por arma de fuego/artefacto explosivo (bajas de combate), todos recibieron ATX antes de las 3 primeras horas tras el ataque. La dosis empleada más prevalente fue un gramo IV (intravenoso), siendo la hemorragia controlada en 100 % de los casos. Todos los traumatizados sobrevivieron y en ninguno se objetivaron efectos secundarios.

Con respecto a la dosis, Castro-Menéndez y otros<sup>(29)</sup> en 2016 analizaron la efectividad y seguridad del uso del ATX a dosis fijas de 2 gramos (g) intravenosos con dos pautas diferentes. Los 240 pacientes fueron divididos en 3 grupos: 1) control; 2) administración del 1 g de ATX intraoperatorio y otro postoperatorio; 3): 2 g de ATX preoperatorios. Al evaluar la pérdida sanguínea postoperatoria, índice de transfusiones y la aparición de complicaciones tromboembólicas, se obtuvo como resultados, una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en la pérdida sanguínea y transfusión entre grupo 1 y grupos 2 y 3, pero no entre grupos 2 y 3. Observamos una complicación en grupo 1 (trombosis venosa profunda).

Considerando que aproximadamente un tercio de las muertes hospitalarias debidas a traumatismo se producen por hemorragia grave y que la vida del paciente depende de la rapidez con que se actúe, Laura Zapata Avendaño y otros<sup>(30)</sup> en 2013, evaluaron la administración de ácido tranexámico para hemorragia descompensada en la atención primaria del trauma obteniendo resultados similares a los comentados anteriormente.

El uso del ATX se ha extendido a patologías no traumáticas como los sangramientos digestivos altos, así lo evidencia el estudio experimental a doble ciega desarrollado por Martha Esther *Larrea Fabra* y otros<sup>(31)</sup> de 2011, en el cual se obtuvieron resultados muy prometedores, de tal manera que se pudo comprobar que la cuantía del sangrado fue menor y el restablecimiento de los pacientes se realizó en menor tiempo. No hubo necesidad de aplicar el proceder quirúrgico, no así en el grupo que no utilizó el ácido tranexámico donde la conducta quirúrgica hubo de realizarse en 4 casos.

## CONCLUSIONES

Se ha demostrado que el tratamiento antifibrinolítico reduce la pérdida sanguínea después de la cirugía por lo que también resulta ser efectivo para reducir la pérdida de sangre después del traumatismo.

El ATX reduce la mortalidad en lesionados con hemorragias descompensadas sin aumentar el riesgo de eventos adversos.

Es necesario realizar estudios aleatorizados y controlados amplios que evalúen el papel del ATX antes de establecer recomendaciones definitivas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CRASH-2 Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebocontrolled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32.
2. Anuario Estadístico Ministerio de Salud Pública. Cuba; 2016.
3. Kauvar DS, Wade CE. The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and International perspectives. *Critical Care*. 2005;9:1-9.
4. Thomas D, Wee M, Clyburn P, Walker I, Brohi K, Collins P, et al. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, °Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. *Anaesthesia*. 2010;65:1153-61.
5. Johansson PI, Ostrowski SR, Secher NH. Management of major blood loss: An update. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:1039-49.
6. Gillette BP, DeSimone LJ, Trousdale RT, Pagnano MW, Sierra RJ. Low risk of thromboembolic complications with tranexamic acid after primary total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471:150-4.
7. Pinzón-Florez CE, Vélez KM, Díaz DM. Efectividad del ácido tranexámico en las pérdidas sanguíneas perioperatorias en la artroplastia de cadera: revisión sistemática de la literatura y metaanálisis. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2015;62:253-64.

8. Charles I, Górriz R, López M, Coderch J. Ácido tranexámico intravenoso en la artroplastia total primaria de rodilla. *MedClin (Barc)*. 2014;143:421-2.
9. Aguilera-Roig X, Jordán-Sales M, Natera-Cisneros L, Monllau-García JC, Martínez-Zapata MJ. Ácido tranexámico en cirugía ortopédica. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2014;58:52-6
10. Canillas F, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA, Pavía-Molina J, Gómez-Luque A, Muñoz M. Patient blood management en cirugía ortopédica. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2015;59:137-49.
11. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg*. 2012;147:113-9.
12. Morrison JJ, Ross JD, Dubose JJ, Jansen JO, Midwinter MJ, Rasmussen TE. Association of cryoprecipitate and tranexamic acid with improved survival following wartime injury: Findings from the MATTERs II study. *JAMA Surg*. 2013;148:218-25.
13. Joint Theater Trauma System Clinical Practice Guidelines. Damage control resuscitation at level IIb/III treatment facilities. 1 Feb 2013.
14. Pusateri AE, Weiskopf RB, Bebart V, Butler F, Cestero RF, Chaundry IH, et al. Tranexamic acid in trauma: Current status and knowledge gaps with recommended research priorities. *Shock*. 2013;39:121-6.
15. Blackburn LH, Baer DG, Eastridge BJ, Renz EM, Ching KK, Dubose J, et al. Military medical revolution: Deployed hospital and en route care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73:378-87.
16. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999;57:1005-32.
17. Mc Cormack PL. A Review of its Use in the Treatment of Hyperfibrinolysis: 2010. *Drugs*. 2012 Mar 26;72(5):585-617. doi: 10.2165/11209070-000000000-00000.
18. O'Brien JG, Battistini B, Zaharia F, Plante GE, Sirois P. Effects of tranexamic acid and aprotinin, two antifibrinolytic drugs, on PAF-induced plasma extravasation in unanesthetized rats. *Inflammation*. 2000;24:411-29.
19. Kim TK, Chang CB, Koh IJ. Practical issues for the use of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22:1849-58.
20. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Oppenheimer M, et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ*. 2014;349:4829.
21. Gandhi R, Evans HM, Mahomed SR, Mahomed NN. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res Notes*. 2013;6:184.

22. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and metaanalysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93:39–46.
23. Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason JM. Tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and metaanalysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93:1577-85.
24. Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:1153-9.
25. Muñoz Gómez M, Páramo Fernández JA. Administración intravenosa de ácido tranexámico para reducir la hemorragia y la transfusión en cirugía protésica de rodilla y cadera: ¿es segura y coste-efectiva? *Med Clin (Barc).* 2013;141(5):207-9.
26. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: A systematic review of randomized trials. *Thromb Res.* 2009;123:687-96.
27. Sanz-Reig J, Parra Ruiz B, Ferrández Martínez J, Martínez López JF. Dosis única intravenosa de ácido tranexámico como medida de ahorro transfusional en prótesis total primaria de rodilla. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2016;60(2):106-12.
28. Aedo-Martín D, García-Cañas R, Navarro-Suay R, Martínez-Roldán M, Baños-Turz R, Tamburri-Bariain R. Empleo de ácido tranexámico en el herido de combate, experiencia de la sanidad militar española. Serie de casos y revisión de la literatura. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2016;60(3):200-5.
29. Castro-Menéndez M, Pena-Paz S, Rocha-García F, Rodríguez-Casas N, Huici-Izco R, Montero-Viéites A. Eficacia de 2 gramos intravenosos de ácido tranexámico en la reducción del sangrado postoperatorio de la artroplastia total de cadera y rodilla. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2016. [www.elsevier.es/rot](http://www.elsevier.es/rot)
30. Zapata Avendaño L, Muñoz Acosta ES, Hernández Arias D. Administración de ácido tranexámico para hemorragia descompensada en la atención primaria del trauma. [Tesis de grado]. Universidad CES Medellín; 2013.
31. Larrea Fabra ME, González Sosa G, Falcón Córdova KM. Uso del ácido tranexámico en el sangrado digestivo alto. Informe preliminar. Archivos del Hospital Universitario “Gral. Calixto García”; 2011.