

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

USO DE ÁCIDO TRANEXÁMICO EN HEMORRAGIA POSTRAUMÁTICA

Monografía

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.

Víctor Abel Meléndez Villeda

Luis David López Ramírez

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre 2021

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que los estudiantes:

- | | | |
|---------------------------------|-----------|---------------|
| 1. VÍCTOR ABEL MELÉNDEZ VILLEDA | 201500183 | 2992090080101 |
| 2. LUIS DAVID LÓPEZ RAMÍREZ | 201500049 | 3000327490101 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

USO DE ÁCIDO TRANEXÁMICO EN HEMORRAGIA POSTRAUMÁTICA

Trabajo asesorado por el Dr. Edy Fernando Girón Xiquitá y revisado por el Dr. Johnnathan Emanuel Molina, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el catorce de octubre de dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora




Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva PhD
Decano



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que los estudiantes:

- | | | |
|---------------------------------|-----------|---------------|
| 1. VÍCTOR ABEL MELÉNDEZ VILLEDA | 201500183 | 2992090080101 |
| 2. LUIS DAVID LÓPEZ RAMÍREZ | 201500049 | 3000327490101 |

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

USO DE ÁCIDO TRANEXÁMICO EN HEMORRAGIA POSTRAUMÁTICA

El cual ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Mónica Ninet Rodas González**, profesora de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el catorce de octubre del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala



Escuela de Medicina

COORDINACIÓN DE TRABAJOS
DE GRADUACIÓN
COTRAG-

Guatemala, 15 de octubre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. VÍCTOR ABEL MELÉNDEZ VILLEDA



2. LUIS DAVID LÓPEZ RAMÍREZ



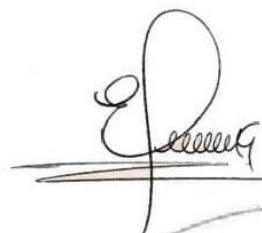
Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

USO DE ÁCIDO TRANEXÁMICO EN HEMORRAGIA POSTRAUMÁTICA

Del cual el asesor y revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Edy Fernando Girón Xiquitá



Edy Fernando Girón X.
Maestría en
Ortopedia y Traumatología
Colegiado 15,556

Revisor: Dr. Johnathan Emanuel Molina



Reg. de personal 20140862

Dr. Johnathan E. Molina
MEDICO Y CIRUJANO
17,859

Dedicatoria

A Dios y la Virgen por ser mis guías de vida y acompañantes para cumplir esta meta, a mis padres Víctor Abel Meléndez Marroquín y Alma Raquel Villeda Erazo por ser el pilar fundamental de mi vida y brindarme el apoyo incondicional para hacer realidad este sueño, a mis hermanas Alma Raquel y Ana Isabel por siempre estar a mi lado aún en momentos de flaqueza y enseñarme que con disciplina y dedicación las metas se pueden alcanzar, a mis sobrinos Víctor Joaquín y Mateo Emilio por darme momentos de alegría, con amor y ternura, a mis abuelos Carlos Meléndez (+) y Abilia Marroquín, Rubén Villeda y Elvira Erazo (+) con respeto, admiración y amor por ser el cimiento de sabiduría de la familia, a mi familia y amigos con especial afecto por compartir momentos inolvidables y a Joseline Oliva por su apoyo incondicional a lo largo de la carrera.

Víctor Abel Meléndez Villeda

El presente trabajo de investigación se lo dedico principalmente a Dios, por ser el inspirador y darme fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados. A mis padres, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy ahora, son los mejores padres. A mi hermana por estar siempre presente y por el apoyo moral que me brindó a lo largo de esta etapa. A mis abuelos, tías, tíos y primos que siempre estuvieron involucrados a lo largo de mi carrera brindándome apoyo y ayuda cuando lo necesite. A todas las personas que me han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito en especial a aquellas que nos abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

Luis David López Ramírez

Agradecimientos

A Dios y a la Virgen por ser mi fuente de sabiduría y acompañarme para alcanzar esta meta.

A mis Padres, hermanas y familia por brindarme su apoyo y amor incondicional.

A mis amigos por compartir y alegrar mi carrera universitaria.

A los docentes de la Facultad de Ciencias Médicas por ser guías y brindar sus conocimientos durante mi carrera.

A los Doctores Edy Fernando Girón Xiquitá, Johnnathan Emanuel Molina y Mónica Rodas por su apoyo durante la realización de este trabajo de graduación.

Al Hospital General San Juan de Dios y sus pacientes por brindarme la oportunidad de aprender y formarme de manera profesional.

A la prestigiosa Facultad de Ciencias Médicas y especialmente a la Tricentenaria Universidad de San Carlos de Guatemala por permitirme cumplir uno de mis mayores sueños.

Víctor Abel Melendez Villeda

Agradezco a Dios por la vida, por guiarme a lo largo de este proceso, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad. Gracias a mis padres: Luis y Carolina; por ser los principales promotores de mis sueños, por confiar y creer en mis expectativas, por los consejos, valores y principios que me han inculcado. Agradezco a mis docentes de la Facultad de ciencias médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de la preparación de mi profesión. A todos mis amigos y futuros colegas que me ayudaron de una manera desinteresada, gracias infinitas por toda su ayuda y buena voluntad

Luis David López Ramírez

Índice

Prólogo.....	i
Introducción	ii
Objetivos.....	iv
Métodos y técnicas.....	v
Capítulo 1. Ácido tranexámico	1
Capítulo 2. Hemorragia postraumática	10
Capítulo 3. Ácido tranexámico en hemorragia postraumáticas	25
Capítulo 4. Análisis.....	34
Conclusiones.....	41
Recomendaciones.....	42
Referencias bibliográficas	43
Anexos.....	51



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

Prólogo

Las lesiones traumáticas son una de las causas principales de morbilidad y mortalidad a nivel mundial según la Organización Mundial de la Salud (OMS). A diario se presentan a los hospitales una gran cantidad de pacientes con heridas traumáticas severas de diversos orígenes, presentando hemorragias postraumáticas leves como severas, siendo ésta el factor principal a tratar debido a que es el causante de la mayor cantidad de muertes en pacientes con traumatismos, por lo que se debe de conocer las medidas terapéuticas prácticas y farmacológicas a ejecutar para brindar una atención adecuada y eficaz a los pacientes.

El presente trabajo desarrolla el tema uso de ácido tranexámico en hemorragias postraumática, éste consta de introducción, objetivos, 4 capítulos, conclusiones y recomendaciones. Los capítulos abordan los temas de mayor relevancia para el trabajo con orden lógico, en el primer capítulo se describió el fármaco ácido tranexámico y sus diversos componentes entre los que se encuentran el mecanismo de acción, dosis entre otros, en el segundo capítulo se desarrolla el tema de la hemorragia postraumática dando relevancia a su origen, clasificación y tratamiento, en el tercer capítulo se realizó una revisión de ensayos clínicos y metaanálisis comparando la utilización del ácido tranexámico vs grupos placebos y en el cuarto capítulo se realizó un análisis sobre los 3 capítulos previos, con el fin de alcanzar el objetivo general de esta monografía: analizar la potencialidad del uso de ácido tranexámico en pacientes con hemorragia postraumática

La hemorragia es común en pacientes que experimentan traumatismos, ésta aumenta el riesgo de requerir transfusiones, desarrollar falla multiorgánica y muerte. La hemorragia postraumática se debe de tratar de controlar o reducir de manera rápida, este es el objetivo que se busca al aplicar ácido tranexámico debido a que actúa impidiendo la fibrinólisis y promoviendo de esta forma la fortaleza del coagulo sanguíneo, este fármaco debe de administrarse en la cantidad adecuada y en el momento oportuno para obtener los máximos beneficios.

La realización de la monografía representó un reto académico para los autores, durante este lapso se desarrollaron habilidades de análisis, comprensión y redacción para poder ejecutar el trabajo. Por el tema seleccionado la bibliografía a utilizar era limitada debido a que la mayoría de los artículos eran antiguos, realizando una búsqueda exhaustiva se obtuvieron múltiples artículos por medio de los cuales los autores lograron ejecutar la monografía y alcanzar los objetivos planteados.

Edy Fernando Girón Xiquitá

Introducción

Cerca de 16,000 personas fallecen todos los días por causa de todo tipo de traumatismo a nivel mundial, posicionándose como una de las principales causas de defunción.¹ Alrededor de 40% de las defunciones hospitalarias y pre hospitalarias ocurren a causa de hemorragias graves (pérdidas sanguíneas aproximadamente de 500-1500cc).² La utilización de medicamentos anti fibrinolíticos como el ácido tranexámico ha reducido la mortalidad por trauma en las primeras 24 horas de un 12.4% a un 5,8%.³

Más del 90% de las muertes por trauma a nivel mundial ocurren en países de ingresos bajos o medios y aproximadamente el 33% de todas las muertes hospitalarias por trauma se deben específicamente a hemorragias agravadas por la disrupción de la coagulación subsecuente al trauma, el ácido tranexámico es un tratamiento eficaz que reduce el riesgo de muerte por hemorragia.² Este fármaco es altamente costo-efectivo en los países de ingresos altos, medios e incluso de bajos. Esto lo convierte en un fármaco importante para los países con presupuestos de salud escasos donde hay alta incidencia de trauma.⁴

El ácido tranexámico es un derivado sintético de la lisina con actividad anti fibrinolítica. Su mecanismo de acción se basa en la capacidad que tiene para acoplarse reversiblemente a un resto de lisina del plasminógeno, evitando así la conversión del plasminógeno en plasmina, frena el sistema fisiológico de la fibrinólisis y consecuentemente, la degradación de la fibrina. La vida media del ácido tranexámico es de 2 horas. Tras la administración del medicamento, la fibrinólisis tisular se frena, lo que ocasiona una estabilización de los coágulos.⁵

El ácido tranexámico ha evidenciado excelentes beneficios al aplicarse en pacientes que desarrollan hemorragia postraumática, cuando se administra en el lapso de las tres horas posteriores al suceso traumático, por lo que se debe de contar con personal paramédico y médico capacitado para poder administrar el fármaco de manera oportuna y de esta forma obtener los mejores beneficios.

Actualmente en Guatemala no hay evidencia del uso de ácido tranexámico en el manejo de pacientes con hemorragias postraumáticas, este fármaco en los países en donde se ha utilizado produce un aumento de supervivencia en pacientes que acuden a centros de emergencia con hemorragias postraumáticas debido a la reducción de las pérdidas sanguíneas y disminución de la necesidad de transfusión de hemoderivados, por lo que debe de ser valorada su inclusión en los protocolos de atención a nivel nacional.

Esta monografía de compilación descriptiva se basa en analizar ¿Cuál es el potencial terapéutico del uso de ácido tranexámico en pacientes con hemorragia postraumática?, explicando la adecuada aplicación, describiendo el funcionamiento y la supervivencia reportada sobre el uso del fármaco, para la cual se utilizaron los motores de búsqueda académicos Pubmed, SciELO y Google Académico.

Objetivos

Objetivo general

Analizar el potencial terapéutico del uso de ácido tranexámico en pacientes con hemorragia postraumática.

Objetivos específicos

1. Explicar la adecuada aplicación del ácido tranexámico en hemorragia postraumática.
2. Describir el funcionamiento del ácido tranexámico en hemorragia postraumática.
3. Analizar la supervivencia reportada sobre el uso del ácido tranexámico en hemorragia postraumática.

Métodos y técnicas

La investigación que se presenta a continuación es una monografía de compilación descriptiva.

Por medio de los motores de búsqueda Pubmed, Google Académico y SciELO se realizó la recolección de información utilizando diversos descriptores tipo MeSH entre los que se encuentran tranexamic acid, trauma AND tranexamic acid, trauma AND bleeding y Acute traumatic coagulopathy AND tranexamic acid en literatura de idioma inglés y DeCS entre los que se encuentran ácido tranexámico, trauma AND hemorragia, hemorragia postraumática, hemorragia postraumática AND ácido tranexámico y coagulopatía aguda traumática AND ácido tranexámico en literatura de idioma español, para realizar la asociación entre los diversos términos empleados para la búsqueda de información se utilizó el conector lógico AND para obtener información que relacionara dos conceptos relevantes y de interés para la investigación. Los descriptores que fueron utilizados para obtener la información se detallan en el anexo 1.

Para la búsqueda de la bibliografía utilizada se aplicaron filtros de información para clasificar los artículos según los tipos de estudio, conformando la bibliografía con guías clínicas entre las que se encuentran las guías europeas sobre el manejo de la coagulopatía asociada al trauma, 33 artículos de revistas científicas, 3 páginas web y diversos tipos de estudios entre los que se encuentran: 2 de casos y controles, 5 ensayos clínicos, 3 de cohorte, 4 metaanálisis, 5 revisiones sistemáticas, tal como se puede observar en el anexo 2.

La literatura gris incluida en esta monografía está conformada por 3 tesis de grado que fueron realizadas en Zaragoza, Barcelona y Medellín respectivamente, esta se ve detallada en el anexo 3.

Posterior a obtener la información, se procedió a evaluar la misma utilizando los criterios de inclusión los cuales fueron: literatura no mayor a 5 años de antigüedad, artículos redactados en idioma inglés y español, artículos que incluyan población mayor de 18 años, población con presencia de hemorragia postraumática o con alto riesgo de hemorragia postraumática, utilización de ácido tranexámico en pacientes con hemorragia postraumática en centros hospitalarios de emergencia.

Se evaluó el potencial terapéutico del uso de ácido tranexámico en pacientes con hemorragia postraumática, utilizando como indicador el aumento de supervivencia, reducción de pérdidas hemáticas, disminución de la utilización de hemoderivados y reducción de la mortalidad.

Luego de obtener los materiales bibliográficos seleccionados y dar inicio a la redacción de la monografía, se procede a colocar los artículos científicos en el gestor bibliográfico *Mendeley*, recopilando de esta manera las fuentes bibliográficas en una plataforma segura e interactiva, generando facilidad para realizar las citas bibliográficas correspondientes para citar a los autores de los artículos que permitieron completar la monografía.

Capítulo 1. Ácido tranexámico

Sumario

- Historia y desarrollo del ácido tranexámico
- Mecanismo de acción
- Indicaciones terapéuticas
- Posología y administración
- Contraindicaciones
- Reacciones adversas
- Sobredosis
- Propiedades farmacocinéticas
- Interacciones con otros medicamentos

El ácido tranexámico es un medicamento que pertenece al grupo de antifibrinolíticos, fue descubierto por primera vez en 1966 y se describió inicialmente para el control de sangrado menstrual ¹, años posteriores se describió su uso en hemorragias presentadas en pacientes con hemofilias que se sometían a procedimientos de extracciones dentales y posteriormente se evidenció su utilidad en pacientes que sufrían una hemorragia postraumática significativa, disminuyendo la tasa de mortalidad.² En el siguiente capítulo se describen indicaciones terapéuticas y administración adecuada ante diferentes situaciones y contextos clínicos, se mencionan contraindicaciones y posibles reacciones adversas del uso de este medicamento así como sobredosis, propiedades farmacocinéticas e interacciones con otros medicamentos.

1.1 Historia y desarrollo del Ácido tranexámico

El ácido tranexámico es un medicamento ya conocido en el ámbito de la medicina, pertenece al grupo de denominado "antifibrinolíticos". Este tipo de medicamentos se utilizan para detener o reducir la hemorragia en traumatismos de emergencia o por patologías previamente establecidas. Si hay hemorragia, el cuerpo en su respuesta normal forma coágulos para detener el sangrado y así evitar el desarrollo de un estado de choque hipovolémico. En algunas personas, estos coágulos se rompen y provocan un sangrado excesivo. La utilización del ácido tranexámico evita que los coágulos experimenten degradación y por consecuencia reduce la pérdida sanguínea excesiva.⁶

El ácido tranexámico se describió por primera vez en el año 1966. El primer estudio clínico identificó el uso de ácido tranexámico para el control del sangrado menstrual, este se publicó en la comunidad científica en 1968. En 1972 se describió el uso de ácido tranexámico en hemorragia presentada en pacientes con diagnóstico de hemofilia que eran sometidos a extracciones

dentales, obteniendo resultados satisfactorios para la evolución clínica y el aumento de sobrevivencia de los mismos.¹

En la década de 1970 se evidenció que la utilización de ácido tranexámico controló el sangrado en una variedad de situaciones clínicas, incluida la cirugía del tracto urinario en pacientes pediátricos, la rotura de aneurismas cerebrales, la cirugía oral y ginecológica, el tratamiento del edema angioneurótico familiar y hemorragia digestiva alta, provocando una reducción en la tasa de mortalidad en pacientes sometidos a estos procedimientos. Durante los siguientes 20 años se utilizó en el tratamiento de la hemofilia, la enfermedad de Von Willebrand, la trombocitopenia refractaria y la dismenorrea aumentó la demanda del ácido tranexámico debido a sus resultados positivos en la evolución clínica y esperanza de vida en estos pacientes, por lo que se incluyó en el tratamiento de estos casos. Hasta la fecha no hay ensayos clínicos que demuestren que el uso de ácido tranexámico respalde un mayor riesgo de trombosis al tomar el medicamento bajo las suposiciones anteriores.²

El ácido tranexámico fue aprobado por la *Food and Drug Administration (FDA)* en 1986 para uso inyectable a corto plazo (28 días) para reducir o prevenir el sangrado por extracciones dentales en pacientes con hemofilia. En noviembre de 2009, la FDA aprobó la utilización del ácido tranexámico por vía oral para el tratamiento de la menorragia. Desde entonces su uso se ha generalizado en diversos campos quirúrgicos y en situaciones de sangrado masivo.⁷

También se ha identificado la eficacia del ácido tranexámico en el control de la hemorragia en pacientes con desprendimiento placentario o hemorragia posparto, causando un aumento de la tasa de supervivencia en las pacientes que sufren estas complicaciones. El ácido tranexámico reduce significativamente la pérdida sanguínea en comparación con cualquier otro tratamiento implicado en estos escenarios.⁸

1.2 Mecanismo de acción

Es un antifibrinolítico que estructuralmente está asociado con el ácido aminocaproico y el aminoácido lisina. Su mecanismo de acción consiste en prevenir la formación de plasmina inhibiendo la actividad proteolítica de los promotores del plasminógeno, debido a estos procesos se desarrolla la inhibición de la lisis del coágulo, o en otros términos evita el desarrollo de la fibrinólisis. Otros mecanismos de acción regulados por activadores de plasminógeno e inhibidores de plasmina inhiben el factor activador de plaquetas y reducen los vasos intracelulares deficientes en albúmina mientras se mantiene el volumen intravascular. Este es un efecto protector de plaquetas.²

El mecanismo de acción se basa en la capacidad que presenta el ácido tranexámico para unirse al residuo de lisina del plasminógeno, que es la ubicación exacta donde el plasminógeno se une en la fibrina. El ácido tranexámico evita la conversión de plasminógeno en plasmina. La enzima proteolítica plasmina es el más importante agente fibrinolítico fisiológico. Al unirse a la lisina del plasminógeno, el ácido tranexámico retrasa el sistema fisiológico de la fibrinólisis.⁵

A causa del mecanismo de acción, después de la administración de ácido tranexámico, se inhibe la fibrinólisis tisular y posteriormente se estabiliza el trombo previamente formado. Su efecto es principalmente prevenir el sangrado. El ácido tranexámico pierde gran parte de su efecto cuando la intervención quirúrgica ya ha comenzado. Además, como previamente se explicó, el ácido tranexámico inhibe localmente la fibrinólisis, no afecta la fibrinólisis plasmática en la circulación venosa periférica, cabe resaltar que no se ha informado que induzca un estado protrombótico. Una dosis única de ácido tranexámico inhibe la fibrinólisis en un período de aproximadamente 6 horas.⁵

Después de la administración oral de 1300 mg de ácido tranexámico, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el transcurso de las 3 horas posterior a la administración. El valor absoluto de la biodisponibilidad oral es de aproximadamente el 45%. Después de la administración repetida de 1300 mg tres veces al día, la concentración plasmática máxima aumentó en un 19%.⁹

Tras la administración intravenosa de 1 gramo, se observó una disminución de las concentraciones plasmáticas, con una vida media de aproximadamente 2 horas. El volumen de distribución inicial es de unos 8-12 litros. Este fármaco se elimina principalmente por filtración glomerular y el aclaramiento plasmático total es de 110-116 ml / min. Aproximadamente 95 % de la dosis se excretan en la orina. Después de una dosis intravenosa de 10 mg / kg de ácido tranexámico, aproximadamente el 90% de la dosis desapareció en 24 horas.⁹

El ácido tranexámico atraviesa la barrera placentaria. La concentración del fármaco en el cordón umbilical después de la administración de 10 mg / kg a la mujer embarazada es similar a la de la sangre de la madre. En el líquido cefalorraquídeo, la concentración es de aproximadamente un 30% más baja que en la sangre. También se detectó en el semen, pero su actividad fibrinolítica no afectó la motilidad del espermatozoide. El ácido tranexámico se metaboliza de manera muy baja en el hígado, como productos metabólicos se han detectado en la orina ácido carboxílico (1% de la dosis administrada) y la forma acetilizada del ácido tranexámico (0,1% de la dosis administrada).⁹

1.3 Indicaciones terapéuticas

Existen diversas indicaciones para la administración del ácido tranexámico, sin embargo, hay indicaciones específicas las cuales incluyen:

Pérdidas sanguíneas producidas por fibrinólisis local o general, entre las que se encuentran:

- Menorragia y metrorragia
- Hemorragia gastrointestinal
- Alteraciones hemorrágicas urinarias, posteriores a una intervención quirúrgica prostática o a una intervención del tracto urinario.
- Cirugía de garganta, nariz y oídos (extracción de adenoides, extracción de amígdalas y extracciones de piezas dentales)
- Procedimientos quirúrgicos ginecológicos o trastornos de origen obstétrico,
- Cirugía de tórax y abdominal y otros procedimientos quirúrgicos relevantes como cirugía cardiovascular.
- Manejo de las hemorragias asociadas a la utilización de medicamentos fibrinolíticos.
- Prevención de hemorragias recurrentes producidas por traumatismos.¹⁰

Así mismo se pueden dividir las indicaciones dependiendo si la administración será por vía intravenosa o por vía oral según lo amerite:

Administración intravenosa

- Profilaxis y tratamiento del sangrado por hiperfibrinólisis local o sistémica en adultos y niños mayores de 1 año.
- Sangrado en el que se considera que interviene la hiperfibrinólisis:
- Menorragia y metrorragia
- Hemorragia gastrointestinal
- Sangrado en infecciones del tracto urinario, sangrado posoperatorio de una cirugía de próstata o del tracto urinario
- Cirugía de garganta, nariz y oídos (extracción de adenoides, extracción de amígdalas y extracciones de piezas dentales)
- Cirugía ginecológica o hemorragia obstétrica
- Cirugía abdominal, torácica y otras cirugías mayores, cirugía cardíaca

- Como antídoto en hemorragias que requieran tratamiento inmediato durante el tratamiento fibrinolítico.¹¹

Administración oral

- Hipermenorrea
- Prostatectomía
- Epistaxis
- Conización del cuello uterino
- Utilización profiláctica en hemorragia recurrente en hipema traumático
- Extracción dental y otras intervenciones en área de otorrinolaringología en pacientes con coagulopatías hereditarias
- Sangrado de las mucosas en pacientes con coagulopatías
- Edema angioneurótico hereditario.¹¹

1.4 Posología y administración

Las vías de administración de uso frecuente son la intravenosa y la oral.

1.4.1 Vía intravenosa

- Tratamiento estandarizado para la fibrinólisis local: de 0,5 g (1 ampolla de 5ml) a 1g (1 ampolla de 10ml o 2 ampollas de 5ml) de ácido tranexámico administrado de forma lenta por medio de inyección intravenosa (1ml/minuto) dos a tres veces en el transcurso del día.
- Tratamiento estandarizado de la fibrinólisis general: 1 g (1 ampolla de 10 ml o 2 ampollas de 5 ml) de ácido tranexámico administrado de forma lenta por medio de inyección intravenosa (1 ml/minuto) 3 a 4 veces al día, equivalente a 15 mg/kg de peso.
- Insuficiencia renal: En los pacientes que padecen insuficiencia renal aumenta el riesgo de acumulación del fármaco, el uso de ácido tranexámico está contraindicado en pacientes que cursan con insuficiencia renal grave. En los pacientes que presentan cuadros de insuficiencia renal leve a moderada, la dosificación de ácido tranexámico debe de ser modificada de acuerdo a los niveles de creatinina sérica:

Creatinina sérica 1,35-2,82 mg/10ml se debe de utilizar la dosis 10mg/kg de peso y administrarse cada 12 horas

Creatinina sérica 2,82-5,65 mg/10ml se debe de utilizar la dosis 10mg/kg de peso y administrarse cada 24 horas

Creatinina sérica >5,65 mg/10ml se debe de utilizar la dosis 5mg/kg de peso y administrarse cada 24 horas.¹⁰

- Insuficiencia hepática: En este tipo de pacientes no es necesaria una corrección de la dosis debido que no se han reportado casos de aumento en la acumulación de dicho fármaco.

- Población pediátrica: En niños que superen el primer año, las indicaciones que fueron aprobadas recientemente son una dosis de aproximadamente 20 mg/kg/día. Los datos sobre eficacia, posología y seguridad para estas indicaciones son restringidos. La seguridad, posología y eficacia del ácido tranexámico en pacientes pediátricos que son sometidos a intervenciones cardíacas no han sido determinadas completamente.

- Hemorragia Post Parto: la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la administración de manera temprana de ácido tranexámico por vía intravenosa (IV) en el transcurso de las primeras 3 horas posteriores al parto, además de la atención estándar para las mujeres con presenten diagnóstico clínico de hemorragia posparto, posterior al parto vaginal o cesárea.¹²

- Personas de edad avanzada: No se requiere la modificación de la dosis del fármaco, solo se realizará la modificación si presenta cuadros de insuficiencia renal

- Forma de administración: La forma de administración está estrictamente limitada a la inyección intravenosa lenta.¹⁰

1.4.2 Vía oral

- Fibrinólisis local: La dosis que se han estandarizado y recomendado son de 15-25 mg/kg de peso corporal de 2 a 3 veces al día.

Para los eventos que se presentan a continuación, pueden utilizarse las dosis siguientes:

- Prostatectomía: Las dosis profilácticas y el tratamiento de la hemorragia en pacientes que presentan un aumento de riesgo deben empezar previamente o posterior de la cirugía con una inyección de ácido tranexámico; a partir de entonces, se tomarán 2 comprimidos de 3 a 4 veces al día hasta que la hematuria macroscópica se detenga.

- Menorragia: La dosis recomendada es de 2 comprimidos cada 8 horas durante el período de tiempo que requiera el paciente, hasta un máximo de 4 días. Si el sangrado menstrual es excesivo, puede aumentarse la dosis. No debe superarse la dosis total de 4g al día. El tratamiento con ácido tranexámico no debe iniciarse hasta que el sangrado menstrual se presente.

- Epistaxis intensa: Cuando se prevea un sangrado recurrente, debe aplicarse un tratamiento oral (2 comprimidos 3 veces al día) durante 7 días.

- Conización del cuello uterino: 3 comprimidos 3 veces al día durante 12-14 días.

- Prevención de la hemorragia recurrente en el hipema traumático: 2-3 comprimidos 3 veces al día durante 7 días. La dosis se basa en 25 mg/kg 3 veces al día.

- Angioedema hereditario: el tratamiento adecuado para estos pacientes consiste en la administración intermitente de 2-3 comprimidos de 2 a 3 veces al día durante varios días. Otros pacientes son tratados de forma continua con esta dosis.

- Hemofilia: En la prevención y el tratamiento de las hemorragias relacionadas con el manejo de las extracciones dentales, se administrarán 2-3 comprimidos cada 8 horas durante 6-8 días. La dosis se basa en 25 mg/kg.

- Insuficiencia renal: Se recomienda la siguiente reducción de la dosis oral en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada:

Creatinina sérica 120-249 μ mol/l se debe de utilizar la dosis de 15mg/kg y administrar dos veces al día.

Creatinina sérica 250-500 μ mol/l se debe de utilizar la dosis de 15mg/kg y administrar una vez al día.

- Dosis en la población pediátrica: Debe calcularse según el peso corporal, con 25 mg/kg por dosis. Sin embargo, los datos sobre la eficacia, la posología y la seguridad en estas indicaciones son restringidos.

- Pacientes ancianos: No es necesario reducir la dosis a menos que exista evidencia de insuficiencia renal.⁶

1.5 Contraindicaciones

El uso de ácido tranexámico parenteral está contraindicado en pacientes con discapacidad visual adquirida, esto se debe a que no hay estudios para determinar la toxicidad potencial en estos pacientes. El ácido tranexámico oral e inyectable está contraindicado en pacientes con antecedentes de trombosis (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o embolia cerebral), trombosis que incluye oclusión de la arteria o vena retiniana y aquellos con riesgo de trombosis. (Valvulopatía, hipercoagulabilidad).⁹

El ácido tranexámico está excluido en pacientes que hayan manifestado hipersensibilidad al fármaco. El ácido tranexámico se cataloga dentro de la clase B de riesgo en el embarazo. El ácido tranexámico pasa a la leche materna en una concentración aproximada de 1/100 de la concentración en sangre materna. Es improbable que se produzca un efecto antifibrinolítico en el lactante, pero se recomienda precaución.⁹

Como se ha comentado anteriormente el ácido tranexámico está contraindicado en pacientes que sufren insuficiencia renal grave (creatinina sérica > 500 μ mol/l), debido al riesgo de acumulación, también está contraindicado en pacientes con antecedentes de convulsiones. El ácido tranexámico no se debe administrar por vía intramuscular.⁶

1.6 Reacciones adversas

En diversos estudios se han reportado náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión, mareos, anormalidades visuales y alteraciones de la retina. De igual forma se han registrado trombosis y tromboembolismos venosos y arteriales, así como obstrucciones de la arteria y vena retinal. Así mismo se han descrito esporádicamente obstrucciones en regiones uretrales debido a la formación de coágulos en pacientes con hemorragias del tracto urinario superior.⁹

Se comentan a continuación las reacciones adversas documentadas en diversos estudios, clasificadas por órganos, sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen del modo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$); raros ($\geq 1/10.000$); muy raros ($< 1/10.000$), incluyendo informes aislados y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).⁶

- Trastornos del sistema inmunitario: Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.
- Trastornos del sistema nervioso: Muy raros: Convulsiones, sobre todo en caso de uso indebido.
- Trastornos oculares: Raros: Alteraciones de la visión del color, oclusión arterial retiniana.
- Trastornos cardíacos: Muy raros: Se ha documentado en pacientes sensaciones como malestar general, hipotensión, pérdida del conocimiento (generalmente, después de una administración intravenosa demasiado rápida)
- Trastornos vasculares: Raros: Episodios tromboembólicos.
- Trastornos gastrointestinales: Muy raros: En ocasiones pueden producirse efectos como náuseas, vómitos y diarrea, pero desaparecen al reducir la dosis del medicamento.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Raros: Reacciones cutáneas alérgicas.⁶

1.7 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis en los estudios existentes. Los signos y síntomas incluyen mareos, cefalea, hipotensión y convulsiones. Se ha evidenciado que las convulsiones se desarrollan con mayor frecuencia con dosis del medicamento elevadas. El tratamiento de la sobredosis se basa en la aplicación de medidas de apoyo, las cuales pueden ser: inducir el vómito, realizar un lavado gástrico, iniciar tratamiento con carbón activado. Se debe de conservar una ingestión elevada de líquidos para favorecer la excreción renal. Puede existir

riesgo de trombosis en pacientes con predisposición, por lo que debe de plantearse la aplicación de un método anticoagulante.^{6,10}

1.8 Propiedades farmacocinéticas

- Absorción: La agrupación plasmática máxima del ácido tranexámico se obtiene inmediatamente después de la administración intravenosa. A continuación, la concentración reduce hasta la 6ta hora. El tiempo de eliminación del medicamento es de 3 horas aproximadamente.
- Distribución: El ácido tranexámico se distribuye lentamente hacia el interior de las células y el líquido cefalorraquídeo. El volumen de distribución es aproximadamente de 33% de la masa corporal. El fármaco traspasa la placenta y puede obtener una concentración de 1/100 de la concentración sérica máxima existente en la leche de la madre.
- Eliminación: Se excreta en la orina como un compuesto inalterado. Aproximadamente el 90% de la dosis administrada se elimina por vía renal durante las 12 primeras horas después de la administración. Tras una administración oral, se detectó el 1,13% y el 39% de la dosis administrada al cabo de 3 y 24 horas correspondientemente.⁶

1.9 Interacciones con otros medicamentos

El ácido tranexámico puede interferir con otros medicamentos que intervienen en la hemostasia, potenciando sus efectos o disminuyéndolos. Especialmente se debe de evitar asociar su administración con estrógenos y anticoagulantes.¹³

El ácido tranexámico es un medicamento que se ha estudiado desde hace varias décadas y conforme los estudios avanzaron se descubrió su optima utilización en diversos escenarios clínicos, siendo uno de los escenarios más importantes la utilización de este medicamento en hemorragias postraumáticas, como se mencionó anteriormente existen dos vías de administración; vía oral y vía intravenosa, clasificando en cada escenario y contexto clínico la forma adecuada de administración tomando en cuenta dosis y contraindicaciones establecidas en previos estudios, haciendo de este medicamento una alternativa muy eficaz para el control de hemorragias masivas para favorecer la tasa de supervivencia y disminuir la tasa de mortalidad en dichos pacientes.

Capítulo 2. Hemorragia postraumática

Sumario

- Epidemiología
- Hemorragia postraumática
- Coagulopatía aguda traumática
- Choque hipovolémico
- Choque hemorrágico
- Manejo del choque hemorrágico
- Fármacos hemostáticos

La hemorragia postraumática es una de las principales causas de mortalidad en pacientes que experimentan traumatismos, se presenta a causa de un daño tisular y/o vascular, su progresión se basa en la instauración de la coagulopatía aguda traumática, se debe de tener el conocimiento de cómo actuar en presencia de ésta y comprender las técnicas prácticas y farmacológicas que se pueden aplicar para lograr reducir la hemorragia postraumática.

2.1 Epidemiología

El trauma continúa siendo una de las principales causas de muerte alrededor del mundo, provocando aproximadamente 16,000 muertes cada día. La proyección del número de personas fallecidas a causa del trauma para 2020 fue de 8.4 millones.¹ El trauma severo es un gran problema sanitario a nivel mundial, contribuye a 1 muerte por cada 10.¹⁴ El sangrado no controlado que se presenta posterior al traumatismo es el responsable principal de las muertes que suceden en estos eventos y es potencialmente prevenible.¹⁵ Las lesiones traumáticas se ubican en las causas líder de mortalidad entre la población estadounidense entre 1 y 44 años, son responsables de un tercio de las muertes entre la población de 1 y 19 años. La causa más común de muerte es el shock hemorrágico y la lesión cerebral traumática.¹⁶ Las muertes por hemorragia representan un problema substancial a nivel global, solo en los Estados Unidos se registran 60,000 muertes al año y se han estimado que alrededor del mundo son 1.9 millones de muertes y de éstas 1.5 millones son por hemorragias provocadas por traumas físicos. Las lesiones traumáticas afectan a un número desproporcionado de población joven, las 1.5 millones de muertes se aproximan a 75 millones de años de vida perdidos.¹⁷ El 58% de las muertes debido a hemorragias, ocurren durante las primeras 3 horas posteriores al ingreso hospitalario.¹⁸

2.2 Hemorragia postraumática

A nivel mundial el trauma es una de las principales causas de muerte y la hemorragia es la mayor causa de muerte en pacientes con trauma.¹⁹ Hasta el 60% de los pacientes que con traumatismo presentan hemorragia, la mitad necesitará la transfusión de una unidad de sangre. El 10% del trauma militar y el 3% del trauma civil presentará una hemorragia masiva. La mortalidad de los pacientes quienes presenten hemorragia se ubica en el 30 al 60% del total de los casos y la hemorragia es responsable de provocar el 40% del total de esas muertes. La hemorragia postraumática es la segunda causa de muerte en el momento del traumatismo, solo precedida del daño al sistema nervioso central, se ubica en primer lugar para los pacientes que logran arribar a un centro asistencial y la primera causa en sala de operaciones.¹

La hemorragia postraumática es la segunda causa de muerte temprana y más del 20% al 40% de las muertes ocurridas por trauma se desarrollan después del ingreso al centro asistencial debido a la hemorragia masiva, estas muertes son potencialmente prevenibles.²⁰

La hemorragia postraumática es inicialmente orgánica a partir de un daño tisular o vascular con uno o varios vasos sanguíneos dañados, con el paso de los minutos se instala la coagulopatía de forma progresiva.²¹ La hemorragia mayor es definida como el requerimiento mínimo de 4 unidades de células rojas para la reanimación y la hemorragia masiva se define como el requerimiento mínimo de 10 unidades de células rojas para la reanimación. La hemostasia sanguínea requiere del balance entre coagulación y fibrinólisis, que le permita controlar la hemorragia y prevenir trombosis intravascular.¹

2.3 Coagulopatía aguda traumática (ATC)

El concepto básico de este trastorno radica en la disminución de la fortaleza del coágulo, debido a los cambios mínimos en los tiempos de coagulación, esta coagulopatía se establece de forma precoz, presenta un alto riesgo de letalidad y constituye un proceso distinto a la coagulación intravascular diseminada (CID).²²

Se cree que la ATC tiene su origen debido a la combinación de la lesión, la hipoperfusión tisular, la hiperfibrinólisis y la anticoagulación generalizada, puede potenciarse por las pérdidas hemáticas mantenidas, la acidosis, la hemodilución y la hipotermia.^{22,23}

La ATC se asocia a requerimientos mayores de transfusiones sanguíneas, estadías prolongadas en unidades de cuidados intensivos hospitalarias, ventilación mecánica prolongada y una mayor incidencia en la falla multiorgánica.²⁴

La activación de la proteína C se describe como uno de los principales componentes de la ATC, proceso que ocurre cuando el traumatismo del tejido es asociado a la hipoperfusión. La

proteína C es una glicoproteína dependiente de vitamina K que circula en el plasma, esta es activada en la superficie del endotelio debido a la unión de la trombina con su receptor, cuando se activa la proteína C presenta dos mecanismos que generan anticoagulación, el primero, no permite la generación de los enlaces peptídicos entre los factores procoagulantes V y VIII los cuales son utilizados como cofactores en la activación del factor X y II, el segundo, promueve la fibrinólisis por medio de la inhibición del inhibidor del activador del plasminógeno 1 y por la estimulación de una mayor producción de plasmina, provocando así la degradación del coagulo de fibrina.^{25,26,27}

Para la identificación de este cuadro y la predicción de una probable hemorragia masiva, se utilizan múltiples estudios hemostáticos entre los que se encuentran el tiempo parcial de tromboplastina (TPTa), tiempo de protrombina y su razón de normalización internacional (TP/INR), las concentraciones de fibrinógeno (Fb) y las pruebas viscoelásticas como la tromboelastometría rotacional y la tromboelastografía.²²

2.3.1 Fibrinógeno

El fibrinógeno es el principal encargado de la formación del coagulo sanguíneo y juega un papel fundamental en la hemostasia. El fibrinógeno contribuye a la formación del coagulo por medio de dos mecanismos, primero, facilita la agregación plaquetaria y segundo, por medio de la formación de redes de fibrina que generan estabilidad al coagulo sanguíneo. En los pacientes que experimentan ATC se presenta una reducción temprana del nivel de fibrinógeno como resultado de la disminución de la producción de fibrinógeno y debido a que se desarrolla hiperfibrinólisis. La reducción de fibrinógeno se puede presentar en los pacientes que experimentan hipotermia por debajo de los 32 grados centígrados a nivel central.²⁸

2.3.2 Hiperfibrinólisis

La hiperfibrinólisis ha sido identificada como el factor de mayor importancia en la mortalidad en pacientes con sangrado postraumático y como un componente clave en esta coagulopatía.^{25,24,29} La hiperfibrinólisis se desarrolla debido a la liberación endotelial del tejido activador del tejido tipo plasminógeno y por la inhibición del inhibidor del activador de plasminógeno 1, eventos que tienen lugar posterior a lesión extensas de tejidos.³⁰ La hiperfibrinólisis diagnosticada con tromboelastometría está presente en el 7% al 20% de la población con trauma y se asocia con un aumento en la mortalidad. Si se presenta la hiperfibrinólisis, ocurre antes de la primera hora posterior al suceso traumático y es asociada a un mayor requerimiento de transfusiones de hemoderivados, coagulopatía y hemorragia mortal.

(25)

2.3.3 Disfunción plaquetaria

El recuento de plaquetas es un factor fundamental para la supervivencia de los pacientes con trauma, la prevalencia de hemorragia en la mayoría de los pacientes que presentan un recuento de plaquetas normal ha generado cuestionamientos sobre la funcionalidad de las plaquetas en eventos traumáticos y en hemorragias masivas. Se han registrado datos sobre pacientes con trauma que presentan conteos de plaquetas normales y cursan con disfunción plaquetaria, lo cual se asocia a mortalidad tanto temprana como tardía.³¹

Se ha identificado que hasta el 45% de pacientes que cursan con un traumatismo, presentan disminución de la función plaquetaria y hasta el 86% presentan esta alteración en la funcionalidad a causa del adenosín difosfato. La disfunción plaquetaria es una evento que es provocado por múltiples factores, entre los que se encuentran ácido araquidónico, el adenosín fosfato pero también es provocado por el péptido activador del receptor de trombina y el colágeno, lo cual indica una disfunción global provocada por el trauma.³¹

En el estudio realizado por Wohlaue y sus colegas donde se utilizaron 51 pacientes con traumatismo vs sujetos de control, 30 minutos posterior a ocurrido el evento traumático para identificar la función de las plaquetas y la estabilidad del trombo por medio de muestras de sangre las cuales serían analizadas por tromboelastografía. Los resultados identificaron que, en los pacientes con traumatismo, la inhibición de la función de las plaquetas por medio del adenosín fosfato era del 86% en comparación del 4.2% en los sujetos de control. En el análisis posterior al trauma de la incapacidad de respuesta de la función de las plaquetas al ácido araquidónico se observó que en los pacientes con traumatismo era del 44.9% y en los sujetos de control era 0.5%. Este estudio demuestra que la disfunción de las plaquetas se manifiesta posterior a un trauma mayor y antes de la utilización de soluciones o sangre.²⁵

2.3.4 Triada letal

Esta triada está conformada por la presencia de coagulopatía, hipotermia y acidosis en el mismo momento, provocando que el paciente sobrepase su límite fisiológico de hemostasia, lo que ocasiona complicaciones que pueden causar la muerte cuando dichos eventos no se han podido controlar. Añadido a lo mencionado, se debe recalcar que esta triada provoca retraso del tratamiento quirúrgico, el cual podría prolongar los índices de supervivencia y por lo tanto se le asocia con una mortalidad alta.³²

2.3.4.1 Coagulopatía

La coagulopatía se define como la imposibilidad de desarrollar la coagulación normal como resultado de una reducción, inactivación o dilución de los factores de coagulación.³³

El trauma induce coagulopatía por el consumo de los factores de coagulación y es acentuada por la presencia de acidosis e hipotermia.¹

La principal disfunción en la coagulación es la reducción de la fuerza del coagulo, la cual es indicada por la disminución de la firmeza máxima del coagulo (MCF). La medición del MCF toma aproximadamente 30 minutos, la amplitud del coagulo en 5 minutos (CA5), se puede utilizar como un marcador sustituto de MCF. Un CA5 inferior a 35mm indica la presencia de coagulopatía aguda traumática y debería ser utilizado como predictivo para la necesidad de una transfusión masiva.¹

2.3.4.2 Hipotermia

Se define como la temperatura central por debajo de los 35 grados Celsius.

Se puede clasificar en:

- Leve: 35-32 grados Celsius.
- Moderada: 32-28 grados Celsius.
- Severa: < 28 grados Celsius.³⁴

Los pacientes que experimentan traumatismos están en riesgo de muerte con temperaturas centrales de 34 grados Celsius, pero la mortalidad incrementa casi a un 100% con temperaturas centrales inferiores a los 32 grados Celsius.³⁵

La presencia de hipotermia en los pacientes que experimentan traumatismos provoca efectos adversos en las reacciones de coagulación dependientes de temperatura, causa trastornos en el funcionamiento normal de las plaquetas, reduce el rendimiento cardíaco, provoca arritmias cardíacas y ocasiona el aumento de las resistencias vasculares sistémicas, estos eventos resultan en hipoxia de los tejidos dañados.¹ Se ha observado la prolongación de las pruebas de coagulación, del tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina, durante la hipotermia de 32 grados Celsius disminuye la producción del fibrinógeno por debajo del 50%.³⁵ El tiempo de exposición durante la atención del paciente debe de ser minimizado y este debe de ser provisto de calor por medio de mantas, calentadores entre otros, para disminuir la reducción de la temperatura.¹

2.3.4.3 Acidosis

Es común observar acidosis clínica en pacientes con trauma debido a la hipoperfusión que se provoca por las pérdidas masivas de sangre. En pacientes que experimentan acidosis se observa la prolongación del tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina, la disminución de los factores de coagulación, alteraciones en la producción de fibrinógeno y acumulación de ácido láctico como producto del metabolismo anaerobio.^{35,1} En general, cuando el pH se encuentra en 7.2 la actividad de los factores Xa/Va se reducen 50%, el recuento plaquetario se reduce 50% y el fibrinógeno se reduce en 35%.³⁶

2.3.5 Hemodilución

La hemodilución en los pacientes que experimentan hemorragia postraumática puede ocurrir debido a mecanismos fisiológicos o por causas iatrogénicas.²⁵

La hemodilución fisiológica ocurre debido a la actividad osmótica del plasma en estados de hipotensión, este proceso se desarrolla por el intercambio de agua hacia el espacio intravascular, por tanto, las proteínas plasmáticas experimentan dilución hasta alcanzar el restablecimiento del equilibrio osmótico.²⁵

La hemodilución iatrogénica es causada por la administración de forma desordenada y sin medida de líquidos en la atención del paciente con traumatismo. En la base de datos de la sociedad de trauma de Alemania se observó la presencia de coagulopatía en más del 40% de pacientes que presentaban una administración de líquidos mayor a 2,000 ml, en más del 50% con administración de líquidos mayor a 3,000 ml y en más del 70% con administración mayor de 4,000 ml en el manejo prehospitalario.²⁵

2.4 Choque hipovolémico

Choque se refiere a la inadecuada perfusión de tejidos debido al desequilibrio que se presenta entre la demanda de oxígeno de los tejidos y la habilidad del cuerpo de proporcionarlo. Los tipos de choque que se mencionan con mayor frecuencia son: hipovolémico, cardiogénico, obstructivo y distributivo.³⁷ El choque hipovolémico se desarrolla cuando el volumen intravascular disminuye causando una hipovolemia severa con disminución de la perfusión periférica.³⁸ El choque hipovolémico puede ser causado frecuentemente por diversos mecanismos que causen deshidratación o por pérdidas sanguíneas.³⁷

La lesión principal en este tipo de choque es la pérdida de volumen circulante, este proceso genera un ciclo de eventos que al desarrollarse causan alteraciones en el flujo sanguíneo que se dirige a órganos y tejidos vitales, causando lesiones isquémicas, distribución y

administración insuficiente de oxígeno, generando de esta forma alteraciones graves que provocan insuficiencia de la microcirculación.³³

La reducción de la volemia provocado por una hemorragia aguda puede generar un shock debido a la disminución de la precarga. Se debe de tener pérdidas sanguíneas del 30% para provocarlo. El desarrollo de la hemorragia masiva superior al 40% de los valores sanguíneos por lesión de vísceras sólidas intraabdominales o por lesión vascular importante se considera la forma de mayor gravedad.³³ Cuando se determina la etiología del choque hipovolémico, se debe de realizar el remplazo del volumen perdido con líquidos o sangre tan pronto como sea posible para minimizar la isquemia tisular.³⁸

2.5 Choque hemorrágico

Este tipo de choque se desarrolla debido a la reducción del volumen intravascular a causa de la pérdida sanguínea, provocando la reducción del aporte de oxígeno a los tejidos. Como resultado, las mitocondrias no pueden sustentar el metabolismo aeróbico debido a la cantidad reducida de oxígeno circulante y se produce el cambio hacia el metabolismo anaerobio, causando una disminución en la eficiencia para satisfacer las demandas celulares de adenosín trifosfato. En la fase de culminación del proceso de producción del piruvato, éste es utilizado para ser convertido en ácido láctico para la producción de nicotinamida adenina dinucleótido y de este modo tratar de mantener la respiración celular en ausencia de oxígeno.³⁷

El cuerpo realiza la compensación de la pérdida del volumen por medio del incremento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción, posteriormente se realiza la activación de los baroreceptores como resultado de la activación de los nervios simpaticomiméticos provocando vasoconstricción a nivel periférico. La reducción del llenado ventricular diastólico y de la eyección de sangre causan la disminución de la presión diastólica.³⁷

La activación de los nervios simpáticos reduce el flujo de sangre que se está trasladando a los órganos o tejidos que no cuentan con una función vital para poder brindar el soporte sanguíneo necesario a órganos como el cerebro o corazón. Debido a esta ausencia de aporte sanguíneo y de oxigenación a los diversos órganos y tejidos, se produce una mayor cantidad de ácido láctico y empeora la acidosis. Si el empeoramiento de la acidosis en conjunto con la hipoxemia no se corrige, eventualmente se desarrollará la pérdida de la perfusión periférica, el estado hemodinámico empeorará y podría culminar en la muerte.³⁷

2.5.1 Fases del choque hemorrágico

- Fase I: Desarrollo de la constricción vascular o anoxia isquémica por la reducción del lumen arterial asociado al cierre pre y postcapilar del esfínter y la apertura del shunt arteriovenoso, por el desarrollo de estos eventos se produce la reducción de la presión hidrostática capilar.
- Fase II: La apertura capilar es determinada por la necesidad de oxígeno, esto se desarrolla a causa de la reducción de sangre circulando, lo que genera la disminución de la presión venosa central y por ende la reducción del gasto cardíaco. El metabolismo celular realiza el cambio de aerobio a anaerobio iniciando así con la producción y acumulación de ácido láctico y potasio en espacio intersticial.
- Fase III: La reducción del pH del medio, más la reducción de la velocidad de circulación, causan el aumento en la viscosidad sanguínea que provoca de esta forma el desarrollo de la coagulación intravascular con la reducción de los factores de coagulación por consumo y la liberación de enzimas líticas que generan autólisis.
- Fase IV: Desarrollo del choque irreversible. Se producen fibrinolisinias que desarrollan la necrosis con falla orgánica.³³

2.5.2 Grados de choque hemorrágico

Los efectos fisiológicos de la hemorragia son subdivididos en cuatro grados, la distribución tiene como base los signos clínicos, los cuales son de gran importancia para estimar el porcentaje de la pérdida sanguínea que presenta el paciente. Para esta distribución se utilizó estimar la cantidad de sangre circulando el 7% del peso corporal de una persona de 70kg, lo cual nos da un total de 4.9-5 litros, en personas obesas este cálculo se basa en el peso ideal que deberían de presentar debido a que si se utiliza el peso real se podría hacer una estimación errónea.³⁹

- Grado I: Pérdida inferior al 15% del volumen sanguíneo total.

Los signos clínicos que se observan en pacientes que cursan con el grado I son mínimos. En ocasiones extraordinarias se observa leve taquicardia. No se detectan cambios en la presión arterial, en la presión de pulso o en la frecuencia respiratoria. En pacientes sanos esta pérdida sanguínea no requiere de realizar alguna acción para reemplazarla, debido a que será reemplazada en 24 horas por medio del filtrado transcapilar y otros mecanismos compensatorios, por lo que normalmente no se requiere de transfusiones.³⁹

- Grado II: Pérdida de 15% al 30% del volumen sanguíneo total.

Los signos clínicos que se desarrollan en el grado II incluye taquicardia, taquipnea, disminución de la presión de pulso. Un signo que se presenta de manera tardía es el aumento de la presión diastólica, este aumento es causado por el aumento de niveles de las catecolaminas en la circulación, las que generan un aumento en el tono y resistencia vascular. La presión sistólica presenta cambios mínimos en el choque hemorrágico temprano, por tanto, es importante la monitorización de la presión de pulso y la presión sistólica. Otras características clínicas que se asocian a esta pérdida sanguínea son los cambios leves en el sistema nervioso central entre los que se pueden observar ansiedad, miedo y hostilidad. A pesar de esta pérdida significativa de sangre y las alteraciones a nivel del sistema cardiovascular, la producción urinaria presenta una leve afectación. La medición de la excreta urinaria en un adulto que presenta este grado de choque hemorrágico se observa en 20 a 30 ml/hora.³⁹

La presencia añadida de la pérdida de líquidos puede exagerar las manifestaciones clínicas de este grado de choque. Algunos pacientes que experimenten este choque pueden necesitar eventualmente la transfusión sanguínea, pero en su mayoría son estabilizados inicialmente con soluciones cristaloides.³⁹

- Grado III: Pérdida de 31% al 40% del volumen sanguíneo total.

Los pacientes con el choque grado III se presentan con signos clínicos típicos de una inadecuada perfusión, entre estos se incluye taquicardia marcada y taquipnea, cambios significativos en el estado mental, la marcada disminución en la medición de presión arterial sistólica. Este grado de hemorragia es lo mínimo que debe de presentar el paciente para experimentar reducción significativa de la presión arterial sistólica. La prioridad en el manejo inicial es parar la hemorragia, aplicando las medidas de embolización o la cirugía de emergencia de ser requerido por el paciente. La mayoría de los pacientes en estos casos necesitará la transfusión de plaquetas, células empacadas y otros derivados hemáticos para tratar de revertir el estado de choque.³⁹

- Grado IV: Pérdida mayor a 40% del volumen sanguíneo total

La pérdida sanguínea experimentada en este grado de hemorragia es de tratamiento inmediato para tratar de salvar la vida del paciente. Los síntomas que encontramos en estos pacientes son: taquicardia marcada, una reducción significativa en presión sistólica, presión de pulso reducida o una presión diastólica que no se puede cuantificar, la excreta urinaria es nula o extremadamente escasa, el estado mental se observa con deterioro severo. La piel se observa

pálida y fría. Los pacientes que cursan por este cuadro requieren de transfusiones rápidas y de cirugías de emergencias.^{39,15}

2.6 Manejo del choque hemorrágico

El reconocimiento temprano del choque hemorrágico y la acción inmediata para detener la hemorragia son acciones para salvar la vida del paciente, el tiempo desde el inicio del desarrollo del choque hasta la muerte es de dos horas.¹⁶ Controlar el origen de la hemorragia de forma rápida y la restauración del volumen intravascular del paciente y la capacidad de transporte de oxígeno, ayuda a disminuir la duración del estado de choque del paciente, con estas medidas se espera evitar que el paciente llegue al estado de choque irreversible.¹⁷

2.6.1 Manejo prehospitalario

El manejo al igual que en otras condiciones críticas, como el infarto al miocardio, la supervivencia de los pacientes con hemorragia severa inicia en la atención prehospitalaria. Con las opciones limitadas de resucitación y de homeostasis efectiva, las prioridades de la atención prehospitalaria se basan en reducir al mínimo las pérdidas hemáticas a causa de la hemorragia que presenta el paciente, proveer de líquidos por medio de un acceso vascular de gran calibre y el traslado rápido y efectivo del paciente hacia el centro donde le brindaran la atención definitiva.¹⁷

Las nuevas evidencias demuestran que la utilización del torniquete próximo al sitio de origen de la hemorragia en situaciones extremas ayuda a salvar vidas siempre que no exista riesgo de amputación o de disfunción severa si el paciente es transportado rápido hasta el centro donde le será brindada la atención final. En base a esta evidencia, se inició un programa de educación pública por parte del Colegio Americano de Cirujanos para brindar el conocimiento a los espectadores sobre la adecuada realización del torniquete y otras medidas de control de hemorragias. Las guías para brindar primeros auxilios y la atención prehospitalaria avalan la utilización del torniquete cuando la presión directa sobre el origen de la hemorragia es inefectiva o impráctica.¹⁷ Para las heridas con sangrado severo en localizaciones donde el torniquete no se puede aplicar, la colocación de múltiples apósitos ha demostrado tener beneficios.⁴⁰

En numerosos estudios se evaluó la resucitación prehospitalaria, particularmente en los pacientes con lesiones severas provocadas por trauma. La transfusión de células empacadas o plasma o ambos de forma prehospitalaria demostró un significativo efecto en la supervivencia de los pacientes con lesiones relacionadas con el combate. Sin embargo, con frecuencia se utilizan pequeñas cantidades de cristaloides para mantener el pulso radial palpable en pacientes con hemorragia severa.¹⁷

El transporte rápido hacia el hospital para brindar la atención al paciente crítico es esencial para realizar la hemostasia definitiva antes de que el choque hemorrágico se vuelva irreversible.¹⁷

2.6.2 Reanimación inicial

Todos los líquidos pueden contribuir a la formación de edema intersticial cuando estos se aplican bajo condiciones inflamatorias y en las que la utilización de líquidos de reanimación es excesiva.¹⁵

Se ha descrito que, bajo condiciones inflamatorias, el glycocalix que es una capa formada por glicoproteínas y proteoglicanos que se ubica en la superficie del endotelio, que se dirige hacia el lumen vascular, es la encargada de determinar la permeabilidad vascular. Durante la inflamación uno de los primeros sitios que experimenta lesión es el endotelio vascular. Al producirse la degradación del glycocalix del endotelio, las moléculas de adhesión a superficie se ven expuestas. Aproximadamente 1 litro de plasma con cantidades relevantes de sustancias similares a la heparina se ubica en el interior del glycocalix endotelial. Cuando este experimenta la degradación se produce la autoheparinización.¹⁵ En estudios recientes los cuales fueron incluidos en el update de coagulopatía en trauma, se reportaron hallazgos de autoheparinización de alto grado en los pacientes que habían experimentado lesiones graves a causa del trauma, así como la asociación de lesión grave con niveles aumentados de syndecan1¹⁸, depleción de la proteína C, aumentando la trombomodulina soluble, hiperfibrinólisis y prolongación de los tiempos de coagulación. La presencia de estas alteraciones indica la existencia de la relación entre la coagulopatía asociada a trauma y la degradación de glycocalix.¹⁵

Otro mecanismo que se ha estudiado es la disminución de la presión oncótica plasmática y proteínas séricas en pacientes que presenten traumatismo, lo que podría indicar la gravedad de la lesión y orientar a la reanimación que se debe de aplicar. Se ha observado que en casos donde los signos vitales no presentan alteraciones de importancia, los niveles de presión oncótica plasmática reducidos se han relacionado con un mayor requerimiento de derivados hemáticos y disfunción endotelial.¹⁵

La utilización de cristaloides para iniciar la reanimación es el estándar aplicado en el día a día y la recomendación indicada por el *Apoyo Vital Avanzado en Trauma (ATLS)* y otras guías de práctica clínica. No se deben de utilizar soluciones cristaloides hipotónicas como lo es el lactato de Ringer en pacientes que experimenten traumatismo craneoencefálico severo. Se debe de valorar la utilización de soluciones hipertónicas en pacientes con lesiones penetrantes de tronco y con traumatismo craneoencefálico severo. Cuando se requiera la utilización de

soluciones isotónicas se recomienda utilizar cristaloides balanceados que cuenten con una cantidad de cloro y sodio que se ubiquen entre los límites fisiológicos.¹⁵

El uso de coloides no ha demostrado un beneficio claro al momento de ser comparado con los cristaloides en pacientes que se encuentren en estado crítico. Tienen la capacidad de incrementar la presión oncótica plasmática y la retención de agua en el espacio intravascular; generan efectos hemodinámicos en menos tiempo y de mayor duración que los cristaloides, requiriendo de una menor cantidad de volumen que las soluciones cristaloides. Todas las soluciones han demostrado generar coagulopatía dilucional, los coloides provocan alteraciones en la polimerización del fibrinógeno y generan una menor estabilidad del coagulo, un defecto que se desarrolla dependiendo de la dosis que se utilice. En el estudio multicéntrico CRISTAL, el cual incluía a 2,857 pacientes, no ha evidenciado diferencias entre la utilización de cristaloides y coloides en la mortalidad al mes.⁴¹ La reanimación utilizando dosis bajas de solución salina hipertónica en la situación de shock hemorrágico actúa como expansor plasmático y presenta efectos inmunomoduladores.¹⁵

El objetivo de presión arterial que se recomienda, es alcanzar cifras de presión arterial sistólica entre 80 y 90 milímetros de mercurio. Esta hipotensión permisiva se logra administrando los líquidos de reanimación de forma más lenta o teniendo un límite claro de la administración de los mismos. Los beneficios teóricos con esta técnica consisten en mantener la perfusión óptima o subóptima de los tejidos, con la meta de evitar el daño al coagulo, reducir la hipotermia, evitar que los factores de coagulación experimenten dilución y evitar o reducir las hemorragias en focos que no se puedan controlar.¹⁵

Se recomienda mantener la presión arterial sistólica entre 80 y 90 milímetros de mercurio como objetivo hasta que se logre detener la hemorragia mayor en su fase inicial en pacientes que experimenten traumatismos sin tener lesiones cerebrales y una presión arterial media mayor a 80 milímetros de mercurio en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave y choque hemorrágico.¹⁵

Cuando el aporte de líquido realizado no logre cumplir con las metas establecidas para reestablecer la hemodinamia del paciente, se debe utilizar vasopresores como la noradrenalina debido al alto riesgo de hipoperfusión a los órganos vitales, en diversos estudios se ha observado que la administración de este grupo farmacológico en las primeras horas se asocia con el aumento de la mortalidad. Se monitorizará de manera continua la función cardíaca de estos pacientes debido a los efectos vasopresores que realizan estos fármacos, causando un aumento de la poscarga, si presentan alguna afección cardíaca que afecte la contracción, se deberá de emplear fármacos como medida de soporte.¹⁵

Los protocolos de transfusión masiva mejoran la supervivencia de pacientes con hemorragia aguda, cualquier retraso en la ejecución de estos protocolos provoca un aumento en la mortalidad. Se aplican diversos sistemas de escalas para identificar a los pacientes en los que se utilizará la transfusión masiva. La proporción de células empacadas, plasma y plaquetas que se deberían de utilizar para una mejoría clínica aún no está definido. Sin embargo, existen dos estudios prospectivos y una revisión sistemática en los que indican que la proporción de plasma, células empacadas y plaquetas que se debe de utilizar es 1:1:1, esta proporción es segura y reduce la mortalidad en el corto plazo a causa de la hemorragia provocada por el trauma.¹⁷

Todos estos derivados hemáticos cuentan con el anticoagulante citrato, el cual es rápidamente metabolizado por el hígado en personas sanas, en pacientes con choque hemorrágico a los que se les realizan múltiples transfusiones de estos derivados, pueden experimentar toxicidad causada por el citrato, con hipocalcemia y coagulopatía progresiva. Por tanto, se debe de administrar calcio en pacientes a los que se les aplican múltiples transfusiones de hemoderivados, éste deberá ser monitorizado por medio de análisis sanguíneos frecuentes.¹⁷

Los fármacos hemostáticos procoagulantes se pueden utilizar para promover la formación del coagulo en pacientes con hemorragia. Entre los fármacos que se pueden utilizar se encuentran el factor VII recombinante, el ácido tranexámico, el concentrado de complejo de protrombina y el fibrinógeno. Entre los beneficios potenciales que se pueden obtener de estos fármacos se encuentra, la reducción de la necesidad de la transfusión masiva y la reducción de la mortalidad, sin embargo, estos beneficios deben de ser balanceados por las posibles complicaciones trombóticas, la hemorragia paradójica y la falla multiorgánica. Los estudios continúan aclarando el uso apropiado de estos fármacos en pacientes con hemorragia aguda. En el presente, el medicamento hemostático de elección es el ácido tranexámico, el cual se debe de administrar siempre que el protocolo de transfusión masiva sea activado.¹⁷

2.7 Fármacos hemostáticos

- Factor VII recombinante activado

Este fármaco es una proteína dependiente de vitamina K, induce la coagulación por medio de la vía extrínseca, activa los factores IX y X y promueve la producción de trombina, además de generar participación de los mecanismos procoagulantes plaquetarios. Por los efectos que se mencionaron anteriormente que generan la activación de forma directa de la cascada de coagulación, se ha indicado la utilización en pacientes con hemorragia masiva y en pacientes que no presenten el diagnóstico de hemofilia.⁴²

El factor VII activado genera un coagulo de fibrina estable y fuerte por medio de la generación aumentada de trombina, debido a la fortaleza que este fármaco genera en el coagulo, permite que en situaciones de fibrinólisis causadas por daño tisular, el coagulo no experimente destrucción fácilmente y se demostró que mejora la hemostasia en pacientes con trombocitopenia, alteración de la función plaquetaria y en situaciones de sangrado grave provocados a causa de traumas o cirugías. Entre los efectos adversos que se observaron destacan los procesos trombóticos con el 15%.⁴³

- Ácido tranexámico

Reduce las pérdidas sanguíneas por medio de la inhibición de la degradación enzimática del coagulo formado por la fibrina. El proceso por el que la cantidad de fibrina se reduce inicia cuando el plasminógeno se une a los soportes de fibrina. El plasminógeno es plegado en bucles llamados kringles. El plasminógeno se une a la fibrina por medio de los sitios de unión de lisina los cuales se localizan al final de estos bucles. Si los residuos de lisina en la fibrina son removidos de manera enzimática, la unión del plasminógeno es inhibida. El tejido activador de plasminógeno se libera por el endotelio vascular, se une a la fibrina y convierte el plasminógeno a plasmina activa. La plasmina degrada la fibrina en pequeños fragmentos proteicos como el dimero-D. Al generar esta escisión, se ven expuestos un mayor número de fragmentos de lisina, provocando que un número mayor de plasminógeno se una a estos sitios, esto causa una retroalimentación positiva, desarrollando una fibrinólisis acelerada.⁴⁴ El ácido trans-5-amino-metil-ciclohexano-1-carboxílico (ácido tranexámico) es un fármaco análogo de la lisina con un peso de 157 Daltons.⁴⁵ Este fármaco produce la inhibición de la fibrinólisis debido a que evita la unión del plasminógeno a la fibrina, produciendo la estabilidad del coagulo y la reducción de la pérdida sanguínea.^{46,47}

El ácido tranexámico se puede administrar de diversas maneras, entre las que se incluyen, intravenosa, intramuscular, tópico y oral. En emergencias y en cirugías se utiliza en infusión intravenosa.⁴⁸ Este fármaco presenta una vida media aproximada de 120 minutos.⁴⁹

El ácido tranexámico reduce la pérdida sanguínea en cirugías y reduce el riesgo de muerte debido a la hemorragia traumática. Es altamente costo-efectivo sin presentar efectos adversos serios. ¿En qué pacientes debemos de utilizar el ácido tranexámico? En todos aquellos pacientes que tengan riesgo de morir a causa de hemorragia. El tratamiento se debe de aplicar tan pronto como sea posible y no debe ser posterior a 3 horas de haber ocurrido el traumatismo debido a que puede ser inefectivo.^{50,51,52} Se ha observado que la utilización del ácido tranexámico es más efectiva cuando el tratamiento se aplica en el transcurso de la primera hora posterior al traumatismo, se sugiere que sea administrado por el personal médico de emergencia en el lugar donde fue el incidente o en el transcurso del traslado al centro asistencial más próximo. De no ser

posible, se debe de administrar al momento del arribo del paciente al centro asistencial. Indudablemente, todo paciente que requiera de transfusión sanguínea debería de ser tratado con ácido tranexámico si es atendido en las 3 horas posteriores al traumatismo.⁴⁴

En Canadá el ácido tranexámico es de uso rutinario en múltiples centros asistenciales de trauma.⁵³

- Fibrinógeno

En los pacientes que presentan politraumatismos con una alta probabilidad de cursar con coagulopatía, ésta tendrá dependencia directa de la cantidad de fibrinógeno circulante, por su papel fundamental como el componente final de la cascada de coagulación y su función de ligando para la agregación plaquetaria, en pacientes traumatizados se presenta una mayor alteración de manera temprana debido a que no existen reservas plasmáticas, su excesiva reducción se asocia a una recuperación lenta, por tanto, la reducción drástica es un factor de mal pronóstico y su corrección temprana mejora la supervivencia del paciente.¹⁴

El fibrinógeno es una de las proteínas a cargo de la coagulación con mayor concentración plasmática, presenta una concentración de 2 gramos por litro de plasma aproximadamente, debido a estos datos se genera controversia de su uso temprano. El protocolo de *Early Coagulation Support* tiene como meta ahorrar hemoderivados y apoya la transfusión masiva a través de la pronta restauración del fibrinógeno, este protocolo debe de ser utilizado cuando la hemorragia no es controlable o aparezca reducción de la presión sistólica, siendo esta menor a 100 milímetros de mercurio, exceso de base de -6 , lactato de $>5\text{mmol/L}$ y/o hemoglobina inferior a 9 g/dl, características que se vieron respaldadas por Schlomp quien fue capaz de demostrar que niveles de fibrinógeno inferiores a 1.5 g/L en el 73% de los pacientes con hemoglobina inferior a 10 g/dl y en el 63% de los pacientes con exceso de base en -6 . Brohi et al. dejaron en evidencia que en los pacientes que experimentan hipotensión, el 41% tenía asociación con una mayor hipofibrinogenemia.¹⁴

Las guías hacen la recomendación de utilizar el concentrado de fibrinógeno (3 a 4g) o crioprecipitados, si el paciente experimenta hemorragia significativa, acompañada de signos de déficit de fibrinógeno como signos visco-elásticos o un nivel de fibrinógeno en plasma inferior a 1.5 g/L, buscando así el restablecimiento de la cascada de coagulación y reducir el riesgo de coagulopatía por trauma.¹⁴

Al evaluar el tema hemorragia postraumática, su desarrollo y las medidas aplicables para el manejo de la misma, se puede comprender de una mejor manera la forma en que este cuadro clínico por medio de la coagulopatía aguda traumática afecta a los pacientes que presentan

eventos traumáticos y la relevancia de ejecutar las medidas terapéuticas como la administración de fármacos antifibrinolíticos de forma temprana.

Capítulo 3. Ácido tranexámico en hemorragias postraumáticas

Sumario

- Análisis del uso de ácido tranexámico en hemorragias postraumáticas

El ácido tranexámico es un fármaco antifibrinolítico que se utiliza para reducir las hemorragias de diversos orígenes, se realizó la comparación en la cual se describen múltiples ensayos clínicos y metaanálisis en donde se utilizó el ácido tranexámico en hemorragias postraumáticas, evaluando múltiples variables entre las que se encuentran mortalidad, pérdidas hemáticas, reducción de hemoglobina, necesidad de trasfusión de hemoderivados y riesgo de eventos tromboembólicos al utilizarse el fármaco mencionado.

3.1 Análisis del uso de ácido tranexámico en hemorragias postraumáticas

En este artículo se utiliza la base de datos de la *General German Automobile Club* y la *Trauma Register of the German Trauma Society* para analizar los datos de los pacientes que experimentaron traumatismos en los que se administró ácido tranexámico por vía intravenosa de manera prehospitalaria y se realizó la comparativa con pacientes que experimentaron traumatismo, pero no se administró ácido tranexámico.³

En este estudio se utilizaron 5,765 pacientes, de esta cantidad, a 258 se les administró ácido tranexámico por vía intravenosa y al resto no se les fue administrado el fármaco. Cada paciente que recibió el fármaco es comparado con un paciente del grupo control que tenía la misma posibilidad de haber recibido el fármaco. Se utilizó un nivel de $P < 0.05$ para todos los parámetros estadísticos.³

Al observar los datos que evalúan el tiempo en el que fallece el paciente, el cual es expresado en días, se identifica que el grupo al que se le administró el ácido tranexámico presentó 8.8 ± 13.4 días y por el otro lado el grupo control 3.6 ± 4.9 días con un valor de $p = 0.001$, lo cual indica que los pacientes a los que se les fue administrado el fármaco presentan un mayor tiempo de vida, respecto a los que no se les fue administrado el fármaco, siendo este un dato estadísticamente significativo. En un lapso de 6 horas los pacientes a los que se les administró el fármaco presentaron 1.9 % de mortalidad vs el grupo control que presentó 9.3%, una diferencia porcentual de 7.4%, ($p < 0.001$), lo cual indica que los pacientes en los que se utilizó el ácido tranexámico presentan una reducción de la mortalidad a las 6 horas que es estadísticamente significativa. En un lapso de 12 horas se observa que en el grupo al que se le administró el fármaco presentaron 3.5% de mortalidad vs el grupo control que presentó 10.9%, una diferencia

porcentual de 7.4%, ($p=0.002$), lo cual indica que los pacientes en los que se utilizó el ácido tranexámico presentan una reducción de la mortalidad a las 12 horas que es estadísticamente significativa. En un lapso de 24 horas los pacientes a los que se les administró el fármaco presentaron 5.8% de mortalidad vs el grupo control que presentó 12.4%, una diferencia porcentual de 6.6%, ($p=0.01$), lo cual indica que los pacientes en los que se utilizó el ácido tranexámico presentan una reducción de la mortalidad a las 24 horas que es estadísticamente significativa. En un lapso de 30 días los pacientes a los que se les administró el fármaco presentaron 14% de mortalidad vs el grupo control que presentó 16.3%, una diferencia porcentual de 2.3%, ($p=0.54$), lo cual indica que los pacientes en los que se utilizó el ácido tranexámico presentan una reducción de la mortalidad a los 30 días que no es estadísticamente significativa. La mortalidad hospitalaria final, fue similar en ambos grupos de pacientes 14.7% vs 16.3%, con una $p=0.72$, presentando un resultado que no es estadísticamente significativo.³

Este fue el primer estudio en civiles, en el cual se evaluó la utilización del ácido tranexámico. Con los resultados obtenidos, se concluyó que la utilización del ácido tranexámico se asocia con un aumento en el tiempo de supervivencia y una reducción de la mortalidad temprana y sugiere beneficios del ácido tranexámico al utilizarse la reanimación hemostática. Los resultados obtenidos apoyan la utilización del ácido tranexámico de manera prehospitalaria para tratar a pacientes que presenten traumatismos severos.³

En el artículo que se presenta a continuación, se realizó el estudio del tratamiento de ácido tranexámico como profiláctico para la reducción de la hemorragia y la hiperfibrinólisis.¹¹

Ácido tranexámico en hemorragia aguda

Pacientes con eventos traumáticos

Según *Austrian Society for Anaesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (ÖGARI)* y *European guidelines* en pacientes que experimentan politraumatismos, se debe utilizar de manera temprana el ácido tranexámico. Las dosis recomendadas son:

- 1 gramo por 10 minutos, seguido de 1 gramo para finalizar en 8 horas.
- 20-25 mg/kg seguido por la administración continua (1–2 mg/kg BW/h).

La administración del ácido tranexámico en forma de un bolus de manera rápida, puede empeorar la disminución de la presión arterial en pacientes que se encuentran en estado de shock.¹¹

En un estudio retrospectivo realizado por *Morrison et al. of severely injured soldiers* ($n = 896$; ácido tranexámico $n = 293$) se observó que los pacientes a los que les habían administrado

ácido tranexámico experimentaron una clara reducción de la mortalidad (reducción del 13.6% en pacientes que requirieron transfusión masiva; reducción de 6.5% en la población total). En el grupo de pacientes que requirieron transfusión masiva en los que se utilizó el ácido tranexámico se observó reducción en el desarrollo de coagulopatía con un valor estadístico significativo ($p=0.003$) y una mayor supervivencia ($OR = 7.23$), con una reducción del riesgo relativo de mortalidad de 49% comparado con 27% con la población total. Se debe de mencionar que los pacientes en quienes fue utilizado el ácido tranexámico presentaron un aumento en los eventos trombóticos.¹¹

Ácido tranexámico en situaciones electivas

Cirugías ortopédicas

En un estudio retrospectivo de cohorte ($n= 872,416$) realizado en 510 hospitales de Estados Unidos de América en los años 2006 a 2012, se demostró que al utilizarse el ácido tranexámico se produce una reducción significativa de probabilidad de requerir transfusiones en pacientes en quienes se lleva a cabo cirugías ortopédicas mayores tales como remplazo de cadera o remplazo de rodilla ($OR\ 0.31-0.38$; $p < 0.001$), sin ocasionar aumento de riesgo de eventos tromboembólicos y falla renal. Y esto es confirmado por medio de un metaanálisis, el cual se realizó con la inclusión de 46 estudios de control aleatorizado realizados en 2,925 pacientes con intervenciones quirúrgicas de ortopedia, en el cual se evidenció una reducción de pérdida sanguínea durante la intervención quirúrgica y en el tiempo de recuperación posquirúrgico.¹¹

En el siguiente ensayo clínico aleatorizado realizado en 2 hospitales en España en el transcurso del año 2011 a 2012, se comparó el uso de ácido tranexámico respecto al placebo para reducir la hemorragia en cirugía de remplazo de cadera.⁵⁴ Se utilizaron a 108 pacientes distribuidos en 3 grupos, al primer grupo ($n=35$) se le aplicó una sola dosis de ácido tranexámico en dosis de 15mg/kg antes de iniciar la cirugía y solución salina 3 horas posteriores al inicio de la cirugía, al segundo grupo ($n=36$) se le aplicó dos dosis de ácido tranexámico, la primera en dosis de 10mg/kg antes de iniciar la cirugía y la segunda dosis 3 horas posteriores al inicio de la cirugía, al grupo control ($n=37$) no le fue aplicado ácido tranexámico y fue sustituido por solución salina, la cual fue aplicada antes de la cirugía y 3 horas posteriores al inicio de la misma.⁵⁴

Se evaluaron múltiples variables durante la realización del ensayo, pero se utilizarán únicamente las variables de pérdida sanguínea y hemoglobina, debido a que son las de mayor interés, estas variables se evaluaron en diferentes momentos del proceso quirúrgico, las pérdidas sanguíneas se evaluaron durante la cirugía, 2, 6, 24 y 48 horas posteriores a la cirugía, la

hemoglobina se evaluó 1, 6, 24 horas posteriores a la cirugía y 2, 4 y 6 días posteriores a la cirugía y las transfusiones sanguíneas requeridas.⁵⁴

Al analizar las pérdidas sanguíneas posteriores a 48 horas, se estimaron en el grupo de una sola dosis de ácido tranexámico 1377 ± 689 ml (una sola dosis de 15 mg/kg TXA), 1308 ± 641 ml en el grupo de dos dosis (2 dos dosis de 10 mg/kg TXA) y 2215 ± 1136 ml en el grupo control al cual solo se le administró solución salina. Demostrando de esta manera una diferencia de pérdida sanguínea entre el grupo control y los 2 grupos experimentales estadísticamente significativa ($P < 0.001$).⁵⁴

Al evaluar los niveles de hemoglobina, se observa que una hora posterior al inicio de la cirugía no se identificaron cambios estadísticos de importancia entre el grupo control y los dos grupos experimentales ($P = 0.587$), en el resto de apartados donde se evaluaron los niveles de hemoglobina se identificaron cambios significativos que favorecen al grupo que utilizó el ácido tranexámico ($P < 0.05$).⁵⁴

En el apartado de transfusiones requeridas, se observó en el grupo de una sola dosis de ácido tranexámico 8 (22.9%) pacientes requirieron transfusiones, en el grupo de dos dosis 4 (11.1%) y en el grupo control 14 (37.8%), mostrando una notable diferencia entre el grupo control y los dos grupos experimentales, siendo ésta estadísticamente significativa ($P = 0.028$).⁵⁴

En este estudio se evaluó el uso del ácido tranexámico en pacientes con hemorragia debido a traumatismo, utilizando la información recabada en el ensayo CRASH-2, un ensayo aleatorizado placebo-controlado del efecto del ácido tranexámico en la mortalidad en 20,211 pacientes con traumatismo con hemorragia o con alto riesgo de presentar hemorragia, este ensayo se realizó en 40 países y 274 hospitales, los pacientes eran asignados de manera aleatoria para el uso del ácido tranexámico (dosis de 1 gramo para finalizar en 10 minutos seguido por una infusión de 1 gramo para finalizar en 1 hora) o para uso de placebo. Se evaluaron los resultados obtenidos con base al momento de la administración del fármaco posterior al traumatismo.⁵⁵

Se observa que en los pacientes a los que se les fue administrado el ácido tranexámico en el transcurso de la primera hora posterior al traumatismo, presentan una reducción de la mortalidad respecto al grupo placebo (grupo de ácido tranexámico 5.3% vs 7.7 grupo control), esta asociación es estadísticamente significativa (RR 0.68, IC 0.57-0.82), en el grupo en el que se administró el ácido tranexámico después de la primera hora hasta la tercera hora posterior al traumatismo se observó reducción en la mortalidad respecto al grupo placebo (grupo de ácido tranexámico 4.8% vs 6.1% grupo control) asociación que es estadísticamente significativa (RR

0.79, IC 0.64-0.97), por último, se presentan los datos de los participantes a los cuales se les administró el ácido tranexámico posterior a 3 horas del traumatismo, observando que la mortalidad presentó un aumento respecto al grupo placebo (grupo de ácido tranexámico 4.4% vs 3.1% grupo placebo) asociación que es estadísticamente significativa (RR 1.44, IC 1.12-1.84).⁵⁵

La administración de manera temprana del ácido tranexámico (1-3 horas) en pacientes con riesgo de muerte por sangrado, demostró resultados positivos al observarse una reducción significativa de la mortalidad, por el lado contrario se observa un aumento de riesgo de mortalidad al administrar el ácido tranexámico posterior a las primeras 3 horas de sucedido el evento traumático.⁵⁵

Se presenta a continuación un ensayo clínico que evaluó el uso del ácido tranexámico de manera prehospitalaria en civiles que experimentan traumatismos como estudio de la terapia antifibrinolítica, en el cual se incluyeron 724 personas las cuales fueron atendidas en diversos centros de atención de California durante el transcurso del año 2015, a 362 se les fue administrado ácido tranexámico en dos dosis según el protocolo usado en el ensayo CRASH-2, la primera dosis, 1 gramo de ácido tranexámico en 100 mililitros de solución salina al 0.9% para finalizar en 10 minutos por vía intravenosa o intraósea, esta dosis es administrada por personal paramédico al momento de brindar asistencia, la segunda dosis, 1 gramo de ácido tranexámico en 100 de solución salina al 0.9% para finalizar en 8 horas por vía intravenosa, esta dosis se administra en el centro asistencial luego de evaluar al paciente e identificar que cumple con los criterios del estudio para utilizar la segunda dosis.⁵⁶

Se observa reducción en la mortalidad en las primeras 24 y 48 horas del grupo de pacientes a los cuales se les administró ácido tranexámico, esta reducción no es estadísticamente significativa, mortalidad en 24 horas (OR 0.53, IC 0.21, 1.34), mortalidad en 48 horas (OR 0.61, IC 0.27, 1.37), al evaluar la mortalidad ocurrida en los 28 días posteriores al traumatismo, se observa que el grupo de pacientes a los que se les administró el ácido tranexámico presentaron una mortalidad de 13 (3.6%) vs el grupo control que presentó una mortalidad de 30 (8.3%), con una reducción de la mortalidad de 4.7%, esta reducción es estadísticamente significativa (OR 0.41, IC 0.21, 0.8).⁵⁶

Al observar los productos hemáticos transfundidos en pacientes a los que se les administró el ácido tranexámico, se evidencia que fue de 1 unidad vs 3 unidades del grupo control, observando una diferencia de 2 unidades, esta asociación es estadísticamente significativa (IC 1.14, 2.86) demostrando que el grupo control requiere mayor transfusión de hemoderivados.⁵⁶

Al evaluar el tiempo de estancia en el hospital, se observa que los pacientes a quienes se les aplicó el ácido tranexámico fueron de 4 días vs 8 días del grupo control, demostrando una diferencia de 4 días, esta asociación es estadísticamente significativa (IC 2.35,5.64), demostrando que el grupo control requiere de mayor estancia hospitalaria, por último, se evalúa la estancia en la unidad de cuidados intensivos, en este apartado no se observa diferencia estadística.⁵⁶

Los pacientes a quienes se les administró el ácido tranexámico de manera prehospitolaria presentaron disminución de la mortalidad a los 28 días, disminución de utilización de derivados hemáticos y menor necesidad de estancia hospitalaria respecto a los pacientes a los que no se les administró el ácido tranexámico.⁵⁶

Se presenta a continuación un metaanálisis que evaluó el uso de ácido tranexámico para la lesión traumática cerebral, en el cual se incluyeron los ensayos clínicos *CRASH-2 Intracranial Bleeding Study* y *Yutthakasemsunt et al.*⁵⁸

En todo el mundo, más de 50 millones de personas experimentan lesiones traumáticas cerebrales cada año, esta es la causa principal de muerte y discapacidad en adultos jóvenes.⁵⁷

A pesar de que ambos estudios, no presentan asociación estadísticamente significativa, se observa una reducción en la tendencia a la progresión de la hemorragia intracraneal en los pacientes en quienes se utiliza el ácido tranexámico en comparación con los que utilizan el placebo. Esta tendencia a la reducción es notable, al evaluarse la medida de la progresión de la hemorragia intracraneal, la cual incluye el volumen de crecimiento, proporción con crecimiento hemorrágico, nuevas áreas de hemorragia y la presencia de efecto de masa. Ambos estudios demostraron una ligera tendencia a mejorar la mortalidad (estadísticamente no significativa) en el grupo de pacientes en quienes se utilizó el ácido tranexámico.⁵⁸

Posterior a realizar la agrupación de la información de los resultados de la mortalidad hospitalaria, estado funcional y la progresión hemorrágica, el metaanálisis reveló una reducción estadísticamente significativa de la progresión de la hemorragia en los pacientes con lesión traumática cerebral que utilizaron ácido tranexámico (RR 0.76, 95% IC 0.58-0.98).⁵⁸

El uso de ácido tranexámico en lesiones traumáticas cerebrales para mejorar los resultados clínicos, es basado en la teoría de que éste podría limitar la lesión secundaria cerebral por medio de dos mecanismos. El primero, como antifibrinolítico, limita la fibrinólisis y por lo tanto limita la progresión de la hemorragia intracraneal. La fibrinólisis es común en la lesión traumática cerebral y es un predictor importante para la progresión de hemorragia intracraneal, el segundo,

podría inhibir el efecto del tejido activador de plasminógeno, el cual juega un rol importante en la lesión por edema.⁵⁸

Este metaanálisis contiene los estudios *Adair et al*, *Cole et al*, *Shakur et al CRASH-2*, *El-Menyar et al*, *Guyette et al STAAMP*, *Howar et al*, *Kakaei et al*, *Lipsky et al*, *Morrison et al*, *Myers et al*, *Neeki et al*, *Ng et al*, *Rivas et al*, *Swendsen et al*, *Valle et al* y *Wafaisade et al*, los cuales fueron realizados en Estados Unidos de América, Alemania, Canadá, Afghanistan, Israel, Irán, Qatar y Reino Unido, durante los años 2010 a 2021, los cuales incluyeron más de 20,000 pacientes, en el cual se analizó la eficacia y la seguridad del ácido tranexámico en emergencias de trauma.⁵⁹

Se analizó la mortalidad hospitalaria reportada en 14 de los 16 estudios y ésta fue 15.5% para los pacientes que utilizaron ácido tranexámico vs 16.4% para el grupo que no utilizó ácido tranexámico, esta disminución en la mortalidad es estadísticamente no significativa (OR = 0.81, 95% CI 0.62–1.06, I² = 83%, $p = 0.12$).⁵⁹

En el subgrupo de la población civil que utilizó el ácido tranexámico se observó una mortalidad 15.0% vs 17.1% de la población civil que no utilizó el ácido tranexámico, esta diferencia de 2.1% es estadísticamente significativa (OR = 0.69, 95% CI 0.51–0.93, $p = 0.02$, I² = 78%).⁵⁹

Se evaluó el riesgo de eventos trombóticos, en el grupo que utilizó el ácido tranexámico se observó un 1.8 % en comparación con el 2.1% del grupo control. El uso de ácido tranexámico al compararse con el no uso de ácido tranexámico, demostró tener un menor riesgo de eventos adversos en la forma de infarto al miocardio (0.4% vs 0.6% respectivamente) o falla del sistema nervioso central (26.9% vs 38.7% respectivamente).⁵⁹

El metaanálisis que se presenta a continuación incluyó los estudios *Lee*, *Watts*, *Emara*, *Zuffrey*, *Sadeghi*, *Vijay Mohib*, *Drakos*, *Tengberg*, *Xie*, *Kashyap* y *Clinical Trial Pfizer*, los cuales fueron realizados en Estados Unidos de América, durante los años 2014 a 2016, los cuales incluyeron 1,333 pacientes, en el cual se analizó el uso del ácido tranexámico en las cirugías ortopédicas debido a trauma.⁴⁶

Se analizó la necesidad de transfusión de sangre, los estudios utilizados para este apartado presentan una baja heterogeneidad (I²=34). Al evaluar los resultados finales se observa que al comparar los pacientes que utilizaron ácido tranexámico vs los pacientes del grupo control, los pacientes que utilizaron el ácido tranexámico requirieron una menor cantidad de transfusiones sanguíneas, diferencia que es estadísticamente significativa (OR 0.407, 95%, CI 0.278–0.594, $p < 0.001$).⁴⁶

Se analiza la pérdida sanguínea en el perioperatorio, siete estudios reportaron esta variable. Estos estudios presentan una heterogeneidad alta ($I^2=94$, $p<0.001$). Al evaluar los resultados finales se observa que la diferencia entre pérdida sanguínea de los pacientes que usaron el ácido tranexámico y el grupo control fue de 304mL, lo que presenta una reducción estadísticamente significativa (95% CI 142–467 mL) ($p <0.001$).⁴⁶

Se analizan los eventos trombóticos, ocho estudios evaluaron esta variable, al comparar los eventos trombóticos presentados en los pacientes que usaron el ácido tranexámico y el grupo control, no se encontraron diferencias estadísticas en el riesgo de que ocurra un evento trombótico (OR 0.968, 95%, CI: 0.530–1.766). Los estudios que fueron utilizados para analizar esta variable no presentaban heterogeneidad significativa ($I^2=0$, $p=0.684$).⁴⁶

En pacientes de traumatología y ortopedia, el ácido tranexámico reduce el riesgo de transfusión sanguínea, reduce la pérdida sanguínea en el período perioperatorio y no presenta un efecto significativo en presentar eventos tromboembólicos.⁴⁶

En este metaanálisis se incluyeron los ensayos clínicos *CRASH-2*, *Yatthakasemsut et al*, *Fakharian et al*, *Chakroun-Walha et al*, los cuales fueron realizados en Estados Unidos de América y países de Asia durante los años 2010 a 2018, los cuales incluyeron más de 20,000 pacientes, en este se evaluó el uso del ácido tranexámico en pacientes con traumatismo en eventos de urgencia y emergencia.⁶⁰

Los 4 estudios que fueron incluidos en el metaanálisis evaluaron la mortalidad, en el grupo que se utilizó ácido tranexámico fallecieron 1,504 pacientes y en el grupo control 1,652, obteniendo un total de 3,156 fallecidos, al realizarse el análisis, se obtuvo una reducción en la mortalidad del grupo que utilizó el ácido tranexámico del 11% respecto al grupo control, la reducción obtenida es estadísticamente significativa, con una heterogeneidad en 0 (OR 0,89, 95%, IC 95 0,83-0,96; $p = 0,004$, $I^2 = 0\%$).⁶⁰

En los ensayos clínicos *CRASH-2* y *Yatthakasemsut et al*, se evaluó la necesidad de transfusiones de hemoderivados, en total 10,291 pacientes necesitaron transfusiones, 5,098 pacientes del grupo que utilizaron el fármaco y 5,193 del grupo control, la reducción del uso de hemoderivados fue del 4% para el grupo que utilizó el ácido tranexámico, la diferencia no es estadísticamente significativa, presentando una heterogeneidad de 0 (OR 0,96; IC 95% 0,91-1,02; $p = 0,20$; $I^2 = 0\%$).⁶⁰

En los ensayos clínicos *CRASH-2*, *Yatthakasemsut et al* y *Chakroun-Walha et al*, se evaluaron los eventos tromboembólicos, 182 pacientes del grupo que utilizaron el ácido tranexámico y 209 del grupo control, obteniendo un total de 391 pacientes con eventos

tromboembólicos, al realizarse el análisis no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el desarrollo de eventos tromboembólicos entre el grupo que utilizó el fármaco y el grupo control, los resultados que se obtuvieron presentan un 66% de heterogeneidad (OR 1,05; IC 95% 0,36-3,05; $p = 0,93$; $I^2 = 66\%$).⁶⁰

Los ensayos clínicos analizados anteriormente demostraron que al utilizarse de manera temprana el ácido tranexámico (1 hora a 3 horas) posterior al suceso traumático se produjo la reducción de la mortalidad, se desarrolló menor pérdida hemática, los niveles de hemoglobina presentaron una disminución inferior, la necesidad de transfusión de hemoderivados fue menor, los efectos tromboembólicos no presentaron aumento asociado a la utilización del ácido tranexámico, demostrando de esta manera que el fármaco podría brindar múltiples beneficios al ser aplicado de manera oportuna. Posterior al intervalo de ventana para utilizar el ácido tranexámico se desaconseja su aplicación debido al aumento de la mortalidad observada en los pacientes.

Capítulo 4. Análisis

El ácido tranexámico es un fármaco denominado antifibrinolítico, se utiliza para detener o disminuir la hemorragia evitando que los coágulos se rompan y provoquen un sangrado excesivo.² El ácido tranexámico se describió por primera vez en 1966 y posteriormente se desarrollaron estudios clínicos para identificar el uso del mismo. El ácido tranexámico inició con estudios para el control de sangrado menstrual, posteriormente se describió su uso en pacientes hemofílicos que se sometían a extracciones dentales.¹ En la década de 1970, su uso se describió para distintos escenarios en el control de hemorragias, incluidas cirugías del tracto urinario, rotura de aneurismas cerebrales, cirugías orales, cirugías ginecológicas; dentro de los siguientes 20 años se usó en el tratamiento de la hemofilia y hasta la fecha no hay ensayos clínicos que demuestren que el uso de ácido tranexámico desarrolle un mayor riesgo de trombosis.⁸

El ácido tranexámico fue aprobado por la FDA en 1986 para prevenir o reducir hemorragias en extracciones dentales en pacientes con hemofilia, posteriormente en 2009 la FDA aprobó su uso oral para el tratamiento de la menorragia, desde entonces su uso se ha generalizado a diversos campos quirúrgicos en situaciones de sangrado masivo.⁶

El mecanismo de acción se basa en la capacidad del ácido tranexámico para unirse al residuo de lisina del plasminógeno, evitando la conversión de plasminógeno en plasmina, retrasando el sistema fisiológico de la fibrinólisis.³ El período de ventana para la utilización de ácido tranexámico es de 3 horas después del mecanismo traumático, luego de este período la significancia estadística de disminución de mortalidad no se ve reflejada.⁷

Las indicaciones para la administración de ácido tranexámico incluyen las hemorragias producidas por fibrinólisis locales o generales como; menorragia y metrorragias, hemorragias gastrointestinales, trastornos hemorrágicos urinarios, cirugías de oídos, nariz y garganta, cirugías ginecológicas, cirugías torácicas y abdominales, manejo de hemorragias asociadas tras la administración de un fármaco fibrinolítico y la prevención de hemorragias postraumáticas⁴, existen 2 modos de administración que son; administración oral y administración intravenosa.¹⁰

Las dosis del medicamento varían respecto a: la vía de administración empleada y el escenario en el que se encuentra el paciente, así mismo la dosis cambia si el paciente presenta patologías asociadas como insuficiencia renal, insuficiencia hepática y antecedentes de hemofilia.^{2,4,10}

La administración de ácido tranexámico está contraindicada en pacientes con discapacidad visual adquirida debido a que no se puede determinar la toxicidad potencial en estos pacientes, así mismo está contraindicado en pacientes con antecedentes de trombosis y en

aquellos con riesgo de trombosis.⁷ Es improbable que el ácido tranexámico produzca un efecto antifibrinolítico en el lactante, pero se recomienda precaución, está contraindicado en pacientes que sufren insuficiencia renal grave y en pacientes con antecedentes de convulsiones, este fármaco no se debe administrar por vía intramuscular.²

Dentro de las reacciones adversas de este fármaco se han referido náuseas, vómitos y diarrea, en ocasiones se ha reportado hipotensión, mareos y anormalidades visuales, se han descrito ocasionalmente obstrucciones uretrales debido a la formación de coágulos en pacientes con hemorragia del tracto urinario superior⁷, en raras ocasiones se han documentado reacciones cutáneas alérgicas.²

No se ha notificado ningún caso de sobredosis por este fármaco, los síntomas podrían incluir mareos, cefalea, hipotensión y convulsiones, el tratamiento de sobredosis se basa en medidas de apoyo las cuales pueden ser⁴; inducir el vómito, realizar un lavado gástrico, iniciar tratamiento con carbón activado, favorecer líquidos para excreción renal. El ácido tranexámico puede interferir con otros medicamentos que intervienen en la hemostasia, potenciando sus efectos o disminuyéndolos. Especialmente se debe de evitar asociar su administración con estrógenos y anticoagulantes.²

La importancia de este fármaco deriva en que a nivel mundial el trauma es una de las principales causas de mortalidad, siendo responsable de aproximadamente 16,000 muertes al día. La proyección de fallecidos a causa del trauma para el año de 2020 fue de 8.4 millones¹, la hemorragia que se presenta posterior al traumatismo es la principal responsable de estas muertes y es potencialmente prevenible con tratamiento antifibrinolítico.^{19,20}

Hasta el 60% de los pacientes que experimentan traumatismo presentarán hemorragia, la hemorragia postraumática es la segunda causa de muerte posterior al traumatismo, solo precedida por el trauma al sistema nervioso central, es la número 1 en muertes al arribar a un centro asistencial y la número 1 en muertes en sala de operaciones.¹ La hemorragia postraumática es inicialmente orgánica y se origina a partir de un daño tisular o vascular, con el pasar de los minutos se instaura la coagulopatía de manera progresiva.²¹

La coagulopatía que se presenta en la mayoría de estos casos, es la coagulopatía aguda traumática (ATC), siendo esta definida como la disminución de la fortaleza del coágulo debido a los cambios en los tiempos de coagulación, este cuadro se instaura de forma precoz y presenta un alto índice de letalidad. Se cree la ATC se origina debido a la combinación de múltiples factores, entre los que se encuentran: la lesión, hipoperfusión, hiperfibrinólisis y la anticoagulación

generalizada, la ATC puede presentar un potencial empeoramiento debido a las pérdidas hemáticas mantenidas, la acidosis, la hemodilución y la hipotermia.^{22,23}

La activación de la proteína C, se describe como uno de los principales componentes de la ATC debido a sus dos mecanismos encargados de generar anticoagulación, primero, impedir la formación de enlaces peptídicos entre los factores procoagulantes V y VIII, segundo, promover la fibrinólisis por medio de la inhibición del inhibidor del plasminógeno 1 y por la estimulación de una mayor producción de plasmina.^{25,26,27}

La hiperfibrinólisis se ha identificado con el factor principal en la mortalidad en pacientes con sagrado postraumático, este cuadro se presenta en el transcurso de la primera hora posterior al suceso traumático y se asocia con una mayor necesidad de transfusiones, coagulopatía y hemorragia mortal.^{25,24,29}

La disfunción plaquetaria se ha observado en casos donde los pacientes con hemorragia postraumática, tienen niveles de plaquetas normales y presentan esta alteración, lo cual los predispone a hemorragias masivas, en estudios realizados se observó que el 45% de los pacientes con traumatismo presentaban disfunción plaquetaria.³¹

La triada letal conformada por coagulopatía, acidosis e hipotermia, provocan que el paciente sobrepase los límites fisiológicos de hemostasia, causando complicaciones que pueden provocar la muerte.³² La coagulopatía se define como la incapacidad de presentar una coagulación normal como resultado de alteraciones en los factores de coagulación,³³ la hipotermia se define como temperaturas centrales inferiores a los 35 grados que pueden llegar hasta los 28 grados o inferiores³⁴ y la acidosis que se define como una disminución del pH sanguíneo por debajo de 7.35, la triada causa alteraciones en diversos sistemas que promueven la coagulación ocasionando de esta manera una hemorragia de difícil control o incontrolable.³⁵

La hemodilución se puede producir por mecanismos fisiológicos o iatrogénicos, el primero se ocasiona por el desbalance interno en estados de hipotensión, causando así un aumento de líquido intravascular y el segundo se genera por la utilización de manera descontrolada de líquidos en pacientes, la hemodilución de igual manera predispone a coagulopatía.²⁵

Posterior a las pérdidas hemáticas, los pacientes pueden cursar con choque hipovolémico, el cual se desarrolla al presentar reducción del volumen intravascular generando así hipovolemia severa con disminución de la perfusión a nivel periférico. El choque hipovolémico se puede generar por diversos mecanismos entre los que destacan deshidratación por causas diversas y por pérdidas sanguíneas.³⁷

Un subtipo de choque hipovolémico es el choque hemorrágico, el cual se desarrolla cuando la reducción del volumen intravascular es exclusivamente por pérdidas sanguíneas, generando de esta manera una reducción de aporte de oxígeno a los tejidos. El cuerpo trata por medio de diversos mecanismos compensadores, mantener un aporte sanguíneo óptimo en los órganos vitales, hasta que no logra compensar más y genera un estado hemodinámico crítico y puede culminar en la muerte.³⁷

El choque hemorrágico se clasifica en 4 grados según los signos clínicos observados en los pacientes entre los que se encuentran, taquicardia, hipotensión, alteraciones neurológicas entre otras. Las pérdidas hemáticas según el grado de choque oscilan entre 15% o menos, hasta pérdidas mayores a 40%.^{39,15}

El manejo del choque hemorrágico se debe de iniciar de manera prehospitalaria y debe de ser brindado por el personal paramédico, debido a que no se cuenta con equipo especial al ser atendido en el lugar del hecho, el tratamiento debe de limitarse a tratar de reducir al mínimo las pérdidas hemáticas a causa de la hemorragia, proveer de líquidos intravenosos y realizar un traslado rápido y efectivo al centro asistencial donde se dará la atención definitiva.¹⁷

Para reducir las pérdidas hemáticas a causa de las hemorragias, se puede utilizar un torniquete próximo al lugar de la lesión o si la lesión se ubica en regiones corporales donde no es posible colocar un torniquete, se debe de aplicar presión con múltiples apósitos. El traslado de manera rápida es vital para poder brindar la atención necesaria antes que el choque hemorrágico se vuelva irreversible.^{17,40}

Al momento de realizar la reanimación inicial, se recomienda principiar con la utilización de cristaloides según *el ATLS*, el uso de otras soluciones como los coloides no han demostrado un beneficio claro al ser comparado con la utilización de cristaloides, el objetivo de la presión arterial que se recomienda es mantener la presión sistólica entre 80 y 90 milímetros de mercurio, cuando la estabilidad hemodinámica no logre ser alcanzada con líquidos, se debe de valorar la utilización de vasopresores como la noradrenalina, siempre que estos no generen efectos contraproducentes al paciente.¹⁵

Los protocolos de transfusión mejoran la supervivencia en pacientes con hemorragia aguda, el retraso en estos protocolos puede ser fatal en estos pacientes, la proporción de hemoderivados que se debe de utilizar no está estandarizada, en diversos estudios entre los que se encuentran 2 estudios prospectivos que fueron realizados en múltiples centros de atención de pacientes con traumatismos en Estados Unidos de América y en una revisión sistemática se analizaron técnicas de transfusión de hemoderivados como la proporción de células empacadas,

plasma y plaquetas (2:1:1) presentando una mortalidad del 17% y la proporción (1:1:1) presentando una mortalidad del 12.7%, demostrado que la proporción de células empacadas, plasma y plaquetas (1:1:1) reduce la mortalidad a corto plazo y es segura.¹⁷ Los beneficios de aplicar el protocolo de transfusión posterior a la administración del fármaco antifibrinolítico ácido tranexámico podrían causar una mayor reducción de la mortalidad por el desarrollo de una menor degradación del coagulo sanguíneo, generando de esta manera una reducción de pérdidas hemáticas y por lo tanto una menor necesidad de trasfusiones sanguíneas.

Los fármacos hemostáticos procoagulantes se utilizan para promover la formación del coagulo en pacientes con hemorragia, existen diversos fármacos que se utilizan para tratar de reducir la hemorragia, entre los que se encuentran: factor VII recombinante, ácido tranexámico, fibrinógeno entre otros. Este grupo de fármacos aporta múltiples beneficios entre los que se encuentran, la reducción de la necesidad de trasfusión masiva y la reducción de la mortalidad, sin embargo, se debe de hacer un balance ante los posibles riesgos de eventos trombóticos, hemorragia paradójica y la falla multiorgánica. En el presente, el fármaco hemostático de elección es el ácido tranexámico, éste debe de administrarse en el transcurso de las primeras tres horas posteriores al evento traumático y al momento de aplicar protocolos de transfusiones masivas.¹⁷

En múltiples estudios que incluyeron más de 40,000 pacientes realizados en Estados Unidos de América, Canadá, Europa y Asia, en población femenina y masculina con predominio en esta última, en rango de edades de 18 a 70 años, en los que se evaluó la utilización del ácido tranexámico vs grupo placebo en pacientes que experimentaron eventos traumáticos, se obtuvieron resultados positivos al administrar 1 gramo del fármaco en las primeras 3 horas posterior al suceso traumático, con lo cual se logró la reducción de pérdidas hemáticas, reducción de mortalidad en las primeras 24 horas, reducción de la utilización de hemoderivados y no se presentó asociación entre la utilización del fármaco y eventos trombóticos, demostrando de esta manera el alto potencial terapéutico que presenta el fármaco en el aumento de la supervivencia. Posterior a este período, el fármaco aumenta el riesgo de mortalidad.^{3,11,46,54-56,58-60}

Se incluyeron múltiples estudios realizados en Estados Unidos de América con población femenina y masculina, sobre la utilización del ácido tranexámico en pacientes con cirugías mayores de traumatología y ortopedia entre las que se encuentran la sustitución de cadera y artroplastia de rodilla, las dosis utilizadas fueron 15mg/kg para finalizar en 10 minutos, las dosis eran administradas previo a la cirugía, los resultados obtenidos fueron reducción de la hemorragia al momento de la cirugía y postquirúrgica, reducción de hemoderivados utilizados y no se presentaron eventos tromboembólicos asociados a la utilización del fármaco.^{11,54,46}

Según los resultados que se obtuvieron del estudio CRASH-2 el cual contó con 20,000 pacientes distribuidos en 274 hospitales y 40 países en donde evaluaron el momento de la administración del fármaco antifibrinolítico ácido tranexámico, éstos recomiendan la administración de 1 gramo del fármaco por vía intravenosa para el tratamiento de la hemorragia postraumática, siendo en el transcurso de las primeras 3 horas posteriores al traumatismo el momento adecuado en cual se logra la reducción de la mortalidad (grupo de ácido tranexámico 4.8% vs 6.1% del grupo placebo), logrando en la primera hora los resultados de mayor relevancia (grupo de ácido tranexámico 5.3% vs 7.7% de grupo placebo). Posterior al período de 3 horas no se recomienda la utilización del fármaco por el aumento de mortalidad (grupo de ácido tranexámico 4.4% vs grupo placebo 3.1%).⁵⁵

Conclusiones

La hemorragia postraumática se desarrolla debido a la presencia de la coagulopatía aguda traumática, trastorno que causa disminución de la fortaleza del coagulo sanguíneo debido a la hiperfibrinólisis, provocando pérdidas sanguíneas que pueden generar estados de choque y posteriormente la muerte en paciente que no reciben tratamiento antifibrinolítico de manera temprana.

El momento idóneo para la administración del fármaco antifibrinolítico ácido tranexámico, es en el transcurso de las primeras 3 horas posterior al suceso traumático, mostrando su mayor efectividad en la reducción de la mortalidad al aplicarlo en la primera hora.

El tratamiento que se recomienda actualmente en pacientes que presenten hemorragia postraumática es el ácido tranexámico. La dosis utilizada es de 1 gramo administrado por vía intravenosa.

La aplicación del ácido tranexámico en el período de ventana, demostró un alto potencial terapéutico para la reducción de la mortalidad en los pacientes que experimentan hemorragia postraumática, siendo ésta estadísticamente significativa y por lo tanto aumentando la supervivencia.

Recomendaciones

Se evidenció en base a la investigación realizada, que la administración del fármaco antifibrinolítico ácido tranexámico en el período de 1 a 3 horas posteriores al traumatismo en pacientes que presentan hemorragia postraumática reduce la mortalidad, por lo que se sugiere valorar la inclusión del fármaco en los protocolos de emergencia de los centros asistenciales nacionales.

Se determinó durante la revisión de la literatura que las contraindicaciones para la utilización del fármaco ácido tranexámico incluyen insuficiencia renal grave, pacientes con discapacidad visual adquirida, antecedentes de trombosis y riesgo de trombosis, por lo que es importante investigar detalladamente los antecedentes médicos del paciente previo a administrar el fármaco para evitar posibles complicaciones.

Referencias bibliográficas

1. Berwin JT, Pearce O, Harries L, Kelly M. Managing polytrauma patients. *Injury* [en línea]. 2020 [citado 16 Mayo 2021]; 51 (10): 2091-2096. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S002013832030632X?token=862824453D1AE256AB555461CC722B450C74B0FA1F3CE4C1AFB54D9431DE1DAA743745BE05CEF21C61EB93FD219AF269&originRegion=us-east-1&originCreation=20210621223455>
2. Piamo M, García R, Albarrán J, Habana L. Use of tranexamic acid in hemorrhages. *Rev Cubana Cir* [en línea]. 2018 Oct [citado 17 Jun 2021]; 57 (4):72–79. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v57n4/1561-2945-cir-57-04-e705.pdf>
3. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Böhmer AB, Gäßler M, Ruppert M. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. *Critical Care* [en línea]. 2016 Mayo [citado 20 Jun 2021]; 20(143): 1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1322-5>
4. Pinzon-lopez C, Veléz Cañas K, Díaz Quijano D. Efectividad del ácido tranexámico en las pérdidas sanguíneas perioperatorias en la artroplastia de cadera. *Rev Esp. Anesthesiol Reanim.* [en línea]. 2015 Mayo [citado 17 Mayo 2021]; 62(5): 253–264. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034935614002746>
5. Xavi A. Ácido tranexámico en cirugía protésica de rodilla. [tesis Doctorado en línea]. Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Medicina, Departament de Cirurgia; 2015 [citado 17 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/322820/xair1de1.pdf?sequence=1>
6. Cima. [en línea]. [s.l.]: Centro de información online de medicamentos de agencia española de medicamentos y productos sanitarios; 2016 [citado 17 Jun 2021]; Ácido Tranexámico; [aprox. 8 pant.]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80781/FT_8078
7. Marina AT. Estudio del ácido tranexámico tópico en el sangrado de la cirugía de artroplastia parcial de cadera por fractura osteoporótica. [tesis Médico en línea]. Zaragoza. Universidad de Zaragoza. Facultat de Medicina, Departament de Cirurgia, Ginecologia y Obstetricia; 2018 [citado 17 Jun 2021]; Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/64393/files/TESIS-2018-003.pdf?version=1>
8. García TJI, González G, González RA, Soto JL. Tranexamic acid: A therapeutic alternative in patients with HELLP syndrome. *Ginecol Obstet Mex* [en línea]. 2018 [citado 11 Jul 2021]; 86 (3), 165–173. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=78490>

9. Laura A, Edwin M, Hernández D. Administración de ácido tranexámico para hemorragia descompensada en la atención primaria del trauma. [tesis Médico en línea]. Medellín: Universidad CES, Facultad de Medicina; 2013 [citado 11 Jul 2021]. Disponible en: https://repository.ces.edu.co/bitstream/10946/1795/2/Administracion_Acido_Tranexamico.pdf
10. Cima. [en línea]. [s.l.]: Centro de información online de medicamentos de agencia española de medicamentos y productos sanitarios; 2012. [citado 17 Jun 2021]; Ficha técnica Amchafibrin; [aprox. 7 pant]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/53939/FT_53939.html
11. Pabinger I, Fries D, Schöchl H, Streif W, Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien Klin Wochenschr* [en línea]. 2017 Abr [citado 21 Jun 2021]; 129(9): 303–316. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429347/>
12. Organización Mundial de la Salud. Departamento de Salud de la madre el recién nacido del niño y del adolescente. Recomendación actualizada de la OMS sobre el ácido tranexámico para el tratamiento de la hemorragia posparto. Aspectos destacados y mensajes clave de la Recomendación global de la Organización Mundial de la Salud [en línea]. [s.l.]: USAID, MCSP; 2017 [citado 11 Jul 2021]; 1–5. Disponible en: <https://www.mcsprogram.org/wp-content/uploads/2018/03/WHO-TXA-Briefer-A4-SP.pdf>
13. Aguilera R, Jordán S, Natera C, Monllau G, Martínez J. Ácido tranexámico en cirugía ortopédica. *Rev. esp. cir. ortop. Traumatol.* [en línea]. 2014 [citado 11 Jul 2021]; 58 (1): 52–56. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-cirugia-ortopedica-traumatologia-129-articulo-acido-tranexamico-cirugia-ortopedica-S1888441513001367>
14. Sáenz-Morales O, Murillo-Gomez M, Russi-Lozano J, Viera-Molina F. Coagulopatía inducida por trauma. Revisión basada en la evidencia y propuesta de manejo. *ACCI* [en línea]. 2021 Mar [citado 16 Mayo 2021]; 1–12. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-acta-colombiana-cuidado-intensivo-101-avance-resumen-coagulopatia-inducida-por-trauma-revision-S0122726221000057>
15. Ignacio J, Marsilla T. Actualización en el manejo del shock hemorrágico traumático. *NPunto* [en línea]. 2020 Abr [citado 16 Mayo 2021]; 3 (25): 77–90. Disponible en: <https://www.npunto.es/revista/25/actualizacion-en-el-manejo-del-shock-hemorragico-traumatico>

16. Tisherman S, Schmicker R, Brasel K, Bulger Eileen, Kerby J, Minei Joseph et al. Detailed description of all deaths in both the shock and traumatic brain injury Hypertonic Saline trials of the resuscitation outcomes consortium. *Ann Surg* [en línea]. 2016 Mar [citado 17 Mayo 2021]; 261(3): 586–590. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4309746/>
17. Cannon JW. Hemorrhagic shock. *N Engl J Med* [en línea]. 2018 Ene [citado 20 Mayo 2021]; 378: 370–379. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1705649>
18. Rodriguez EG, Ostrowski SR, Cardenas JC, Baer LA, Tomasek JS, Henriksen HH, et al. Syndecan-1 : A Quantitative marker for the endotheliopathy of trauma. *JACS* [en línea]. 2017 Jun [citado 17 Mayo 2021]; 225(3): 419–427. Disponible en: [https://www.journalacs.org/article/S1072-7515\(17\)30497-0/fulltext](https://www.journalacs.org/article/S1072-7515(17)30497-0/fulltext)
19. Finlayson H. The role of tranexamic acid (TXA) in military trauma: Current Practices and Implications for the Future. *Traumatology (Tallahass Fla)* [en línea]. 2018 [citado 18 Mayo 2021]; 0 (2018): 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183734/>
20. Khan M, Jehan F, Bulger EM, O’Keeffe T, Holcomb JB, Wade CE, et al. Severely injured trauma patients with admission hyperfibrinolysis: Is there a role of tranexamic acid? Findings from the PROPPR trial. *J Trauma Acute Care Surg* [en línea]. 2018 Nov [citado 20 Mayo 2021]; 85(5): 851–857. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29985230/>
21. Conjunto EHA-SAH. Hemorragia en trauma: fisiopatología y manejo. *Hematología* [en línea]. 2019 Oct [citado 20 Mayo 2021]; 23: 354–362. Disponible en: http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol23/n2_educacional/47-IV%20SIMPOSIO%20CONJUNTO%20EHA%20-%20SAH-Fondevila.pdf
22. Torres RR, Puentes HJT, León LO. Coagulopatía aguda traumática y hemorragia masiva : una relación que debemos conocer. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [en línea]. 2017 Jul [citado 21 Mayo 2021]; 33(3): 4–14. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892017000300002
23. Alburaih A. Tranexamic acid (TXA) in trauma patients: Barriers to use among trauma surgeons and emergency physicians. *Emerg Med Int* [en línea]. 2017 Feb [citado 22 Mayo 2021]; 2017: 1–5. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/emi/2017/4235785/>
24. Kushimoto S, Kudo D, Kawazoe Y. Acute traumatic coagulopathy and trauma-induced coagulopathy: An overview. *J Intensive Care* [en línea]. 2017 Ene [citado 22 Mayo 2021]; 5(6): 1–7. Disponible en:

<https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-016-0196-6>

25. Maegele M, Scho H, Cohen MJ. An update on the coagulopathy of trauma. *Shock* [en línea]. 2014 Mayo [citado 22 Mayo 2021]; 41: 21–25. Disponible en: https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2014/05001/An_Update_on_the_Coagulopathy_of_Trauma.4.aspx
26. Guerrero CG, Bruno J, Ronsano M. Physiopathology and treatment of critical bleeding : a literature review. *Fam Hosp* [en línea]. 2015 Dic [citado 23 Mayo 2021]; 39(6): 382–398. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432015000600008&script=sci_arttext&lng=es
27. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J Thromb Haemost* [en línea]. 2019 Mayo [citado 23 Mayo 2021]; 17(6): 852–862. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14450>
28. Simmons JW, Powell MF. Acute traumatic coagulopathy: Pathophysiology and resuscitation. *Br J Anaesth* [en línea]. 2016 Dic [citado 24 Mayo 2021]; 117(3): iii31–iii43. Disponible en: https://academic.oup.com/bja/article/117/suppl_3/iii31/2664398
29. Duan K, Yu W, Li N. The pathophysiology and management of acute traumatic coagulopathy. *Clin Appl Thromb Hemost*. [en línea]. 2015 Oct [citado 24 Mayo 2021]; 21(7): 645–652. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1076029613516190>
30. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev* [en línea]. 2015 Feb [citado 25 Mayo 2021]; 29(1): 17–24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4314363/>
31. Garnica-escamilla MA. Hemorragia en trauma. *Rev. mex. anestesiología*. [en línea]. 2017 Jul [citado 25 Mayo 2021]; 40(2): 422–424. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cmas172i.pdf>
32. Saavedra MÁ, Cerón L, Méndez J, Candela J. Consideraciones sobre la tríada letal para predecir mortalidad en pacientes con trauma mayor. *Repert med cir* [en línea]. 2020 Feb [citado 26 Mayo 2021]; 29(2):122–126. doi:10.31260/RepertMedCir.01217273.665 1
33. Mejía LJ. Fisiopatología choque hemorrágico. *Rev. mex. anestesiología*. [en línea]. 2014 [citado 26 de Mayo 2021]; 37(1): 70–76. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cmas141v.pdf>
34. Campos Chacon N. Hipotermia : a propósito de un caso. *Med. leg. Costa Rica* [en línea].

- 2016 Dic [citado 27 Mayo 2021]; 33(2): 159–164. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152016000200159
35. Martini WZ. Coagulation complications following trauma. *Military Med Res* [en línea]. 2016 Nov [citado 28 Mayo 2021]; 3(35): 1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-016-0105-2>
36. Cherian A, Udutupi B. Acute coagulopathy of trauma: Mechanism, monitoring, management. *World J Anesthesiol* [en línea]. 2014 Mar [citado 29 Mayo 2021]; 3(1):111–118. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/2218-6182/full/v3/i1/111.htm>
37. Hooper N, Armstrong T. Hemorrhagic shock. En: Abai B, Abu-Ghosh A, Acharya A, Adhia S, Aeby Tod, Reddy N, et al. *StatPearls* [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 30 Mayo 2021]; 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470382/>
38. Taghavi S, Askari R. Hypovolemic Shock. En: Abai B, Abu-Ghosh A, Acharya A, Adhia S, Aeby Tod, Reddy N, et al. *StatPearls* [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 30 Mayo 2021]; 1-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020669/>
39. American College of Surgeons, its committee on Trauma. Advance trauma life support [en línea]. 10 ed. Chicago, IL: American College of Surgeons. 2018. [citado 1 Jun 2021]; 42–60. Disponible en: <https://viaaerearcp.files.wordpress.com/2018/02/atls-2018.pdf>
40. Singletary EM, Charlton NP, Epstein JL, Ferguson JD, Jensen JL, Macpherson AI, et al. Part 15 : First Aid. *Circulation*. [en línea]. 2015 Nov [citado 1 Jun 2021]; 132(18): 574–589. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000269>
41. Evans S. Effects of fluid resuscitation with colloids vs . crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock. *J Intensive Care Soc* [en línea]. 2015 Mar [citado 2 Jun 2021]; 16(2): 169–171. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5606491/>
42. Corona-gutiérrez AA, García-ruan K, Camarena-pulido EE, López-aceves LJ, González-moreno J, Fajardo-dueñas S. Indicaciones del factor VII recombinante activado en hemorragia obstétrica grave. *Ginecol Obstet Mex* [en línea]. 2018 Dic [citado 4 Jun 2021]; 86(12): 779–786. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs/mex/gom-2018/gom1812c.pdf>
43. Castillo González D. Una mirada a las indicaciones del factor VII activado recombinante.

- Rev Cubana Hematol Inmunol Hemator [en línea]. 2020 Dic [citado 4 Jun 2021]; 36(4): 1–6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000400001
44. Roberts I. Tranexamic acid in trauma : how should we use it ? J Thromb Haemost [en línea]. 2015 Jun [citado 5 Jun 2021]; 13(1): 195–199. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.12878>
 45. Rosales-gutiérrez AO, Galván-talamantes Y, Monteros-Estrada I. Técnicas farmacológicas de ahorro hemático. Rev. mex. anestesiología [en línea]. 2015 Mar [citado 6 Jun 2021]; 38(1): 56–64. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cma151h.pdf>
 46. Gausden E, Rameez Q, Myles B, Brian O, Ruzbarsky J, Lorch D. Tranexamic Acid in Orthopaedic Trauma Surgery: A metaanalysis. J Orthop Trauma [en línea]. 2019 Nov [citado 9 Jun 2021]; 31(10): 513–519. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6827340/>
 47. Nishida T, Kinoshita T, Yamakawa K. Tranexamic acid and trauma-induced coagulopathy. J Intensive Care [en línea]. 2017 Ene [citado 10 Jun 2021]; 5(5): 1–7. Disponible en: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-016-0201-0#citeas>
 48. Li S, Lu Q, Guo X, Zhang M, Miao Z, Luo D, Liu P. Intravenous combined with topical tranexamic acid administration has no additional benefits compared with intravenous administration alone in high tibial osteotomy : a retrospective case-control study. Orthop Surg [en línea]. 2020 Mar [citado 12 Jun 2021]; 12(2): 515–523. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189047/?tool=pmcentrez&report=abstract>
 49. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma : fourth edition. Crit Care [en línea]. 2016 [citado 12 Jun 2021]; 1–55. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4828865/pdf/13054_2016_Article_1265.pdf
 50. Napolitano LM. Prehospital tranexamic acid : what is the current evidence ? Trauma Surgery & Acute Care Open [en línea]. 2017 Ene [citado 15 Jun 2021]; 2(1): 1–7. Disponible en: <https://tsaco.bmj.com/content/2/1/e000056>
 51. Coats TJ, Fragoso-Iñiguez M, Roberts I. Implementation of tranexamic acid for bleeding trauma patients: A longitudinal and cross-sectional study. Emerg Med J [en línea]. 2019 Ene [citado 15 Jun 2021]; 36(2): 78–81. Disponible en: <https://emj.bmj.com/content/36/2/78.info>

52. Stansfield R, Morris D, Jesulola E. The Use of Tranexamic Acid (TXA) for the management of hemorrhage in trauma patients in the Prehospital Environment: Literature Review and Descriptive Analysis of Principal Themes. *Shock* [en línea]. 2020 Mar [citado 16 Jun 2021]; 53(3): 277–83. Disponible en: https://journals.lww.com/shockjournal/fulltext/2020/03000/the_use_of_tranexamic_acid__txa__for_the.4.aspx
53. Ackery A, Rizoli S. Tranexamic acid for trauma-related hemorrhage. *CMAJ* [en línea]. 2014 Oct [citado 19 Jun 2021]; 186(15): 587. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4203624/>
54. Barrachina B, Lopez-picado A, Remon M, Fondarella A, Iriarte I, Bastida R, et al. Tranexamic acid compared with Placebo for Reducing Total Blood Loss in Hip Replacement Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg* [en línea]. 2016 [citado 22 Jun 2021]; 122(4): 986–995. Disponible en: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2016/04000/Tranexamic_Acid_Compared_with_Placebo_for_Reducing.9.aspx
55. Roberts I, Edwards P, Prieto D, Joshi M, Mahmood A, Ker K, et al. Tranexamic acid in bleeding trauma patients : an exploration of benefits and harms. *Trials* [em línea]. 2017 Ene [citado 23 Jun 2021]; 18(48): 1–6. Disponible en: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-016-1750-1#citeas>
56. Neeki MM, Dong F, Toy J, Mousselli M, Jabourian A, Niknafs N, et al. Tranexamic acid in civilian trauma care in the California Prehospital Antifibrinolytic Therapy Study. *West J Emerg Med* [en línea]. 2018 Nov [citado 24 Jun 2021]; 19(6): 977–986. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6225940/>
57. Roberts I, Shakur-still H, Kaen K, Hodsoll J, Senn S. A nested randomised trial of the effect of tranexamic acid on intracranial haemorrhage and infarction in traumatic brain injury (CRASH-3 trial intracranial bleeding mechanistic study): Statistical analysis plan. *Wellcome Open Res* [en línea]. 2019 Nov [citado 25 Jun 2021]; 3(99): 1–24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6530602/?tool=pmcentrez&report=abstract>
58. Zehtabchi S, Baki SGA, Falzon L, Nishijima DK. Tranexamic acid for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* [en línea]. 2016 Ago [citado 26 Jun 2021]; 32(12): 1503–1509. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4988127/>
59. Al-jeabory M, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, et al. Efficacy and

safety of tranexamic acid in emergency trauma : a systematic review and meta-analysis. J Clin Med [en línea]. 2021 Mar [citado 28 Jun 2021]; 10(5): 1030 1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7958951/#app1-jcm-10-01030>

60. Morales-cané I, López-soto PJ, Rodríguez-borrego MA. Ácido tranexámico en pacientes con traumatismo en servicios de urgencias y emergencias : revisión sistemática y metanálisis. Emergencias. [en línea]. 2019 Jul [citado 1 Jul 2021]; 31: 261–269. Disponible en: <http://emergencias.portalsemes.org/descargar/cido-tranexmico-en-pacientes-con-traumatismo-en-servicios-de-urgencias-y-emergencias-revisin-sistemtica-y-metanlisis/>

Anexos

Anexo 1. Matriz consolidativa de buscadores, operadores lógicos y descriptores.

Tabla 1. Matriz de buscadores, operadores lógicos y descriptores utilizados.

Buscadores	Inglés	Español
Google	Tranexamic acid	Ácido tranexámico
Académico	Antifibrinolytic drugs	Fármacos antifibrinolíticos
	Trauma	Trauma
	Trauma AND tranexamic acid	Trauma AND hemorragia
	Trauma AND bleeding	Hemorragia postraumática
	Postraumatic bleeding	Hemorragia postraumática AND ácido tranexámico
	Acute traumatic coagulopathy	Coagulopatía aguda traumática
	Lethal Triad	Coagulopatía aguda traumática AND ácido tranexámico
	Hipovolemic Shock	Triada letal
	Hemorrhagic Shock	Choque hipovolémico
PubMed	MeSH terms: Tranexamic acid	
	MeSH terms: Trauma AND tranexamic acid	
	MeSH terms: Trauma AND bleeding	
	MeSH terms: Acute traumatic coagulopathy AND tranexamic acid	
	Lethal Triad	
	Hipovolemic Shock	
	Hemorrhagic Shock	
ScieLo		Ácido tranexámico
		Hemorragia postraumática
		Ácido tranexámico AND hemorragia
		Coagulopatía aguda traumática
		Coagulopatía aguda traumática AND ácido tranexámico

Fuente: elaboración propia

Anexo 2 Matriz consolidativa de selección de artículos utilizados

Tabla 2. Matriz consolidativa de selección de artículos utilizados

Tipo de estudio	Término utilizado	Numero de artículos
Todos los artículos	No filtrados	955
Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	"monografia" [DeCS]	55
Ensayos clínicos controlados	"monograph" [MeSH]	83
Revisión sistemática de estudios de cohorte	"Systematic Review" [MeSH]	43
Revisión sistemática de casos y controles	"Systematic Review" [MeSH]	39
Revisión	"Review" [MeSH]	140
Revisión sistemática	"Systematic Review" [MeSH]	48

Fuente: elaboración propia

Anexo 3 Matriz consolidativa de literatura gris utilizada

Tabla 3. Matriz consolidativa de literatura gris utilizada

Tema de tesis	Acceso	Localización (en línea)	Total, de libros en biblioteca	Numero de documentos utilizados
Acido tranexámico en cirugía protésica de rodilla		https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/322820/xair1de1.pdf?sequence=1	1	1
Estudio del ácido tranexámico tópico en el sangrado de la cirugía de artroplastia parcial de cadera por fractura osteoporótica	ZAGUAN, Repositorio Institucional de Documentos	https://zaguan.unizar.es/record/64393/files/TESIS-2018-003.pdf?version=1	1	1
Administración de ácido tranexámico para hemorragia descompensada en la atención primaria del trauma	Universidad CES Repositorio Digital institucional	https://repository.ces.edu.co/bitstream/10946/1795/2/Administracion_Acido_Tranexamico.pdf	1	1

Fuente: elaboración propia