



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2019-2020
Trabajo de Fin de Grado

ÁCIDO TRANEXÁMICO EN LA
ATENCIÓN SANITARIA DEL TRAUMA
GRAVE

Revisión Bibliográfica

Cristina García Valdunciel
Tutor: Carlos Escudero Cuadrillero

RESUMEN

Introducción: la principal causa de muerte tras un trauma es la hemorragia no controlada, con frecuencia agravada por la coagulopatía inducida por el trauma (CIT), una condición de fibrinólisis exagerada que limita el éxito del tratamiento médico y las posibilidades de supervivencia. El ácido tranexámico (ATX) es el fármaco de elección en estas circunstancias, pero aún genera dudas sobre su beneficio, lo que limita su administración. Se estima que sólo el 40% de las personas susceptibles de ser tratadas con él lo reciben, resultando en cientos de muertes evitables por sangrado postraumático.

Objetivo: sintetizar la evidencia disponible sobre el uso del ATX en el manejo del trauma grave en los últimos 5 años; especialmente los resultados de su administración y los factores que condicionan la misma.

Metodología: se realizó una revisión bibliográfica a partir de una búsqueda en las bases de datos PubMed, SciELO, LILACS y biblioteca Cochrane.

Resultados: la relación riesgo/beneficio del uso de ATX en las hemorragias postraumáticas, es considerablemente positiva si se administra según las recomendaciones.

Conclusiones: la eficacia del ATX se ve increíblemente mermada debido a su reserva para los pacientes más gravemente lesionados o la imposibilidad de administrarlo a tiempo. Esto refuerza la recomendación de aplicar la primera dosis en la fase prehospitalaria, y de su inclusión como parte del manejo del trauma ante un sangrado significativo o la sospecha del mismo, independientemente de la severidad de la lesión. Aún no hay evidencia suficiente para extender su aplicación a TCE o al trauma pediátrico, pero los resultados parecen esperanzadores.

Palabras clave: “ácido tranexámico”, “trauma grave”, “hemorragia postraumática”, “coagulopatía traumática”, “emergencia”

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	7
OBJETIVOS	10
METODOLOGÍA	10
RESULTADOS	12
Resultados cuantitativos de la búsqueda	12
Resultados cualitativos de la búsqueda	14
<i>Mortalidad</i>	15
<i>Eventos tromboembólicos y otras complicaciones asociadas</i>	17
<i>Cambios en la lesión hemorrágica en el TCE</i>	18
<i>Cambios en el estado funcional al alta</i>	18
<i>Días de estancia en el hospital y en la UCI</i>	19
<i>Necesidad de transfusión</i>	19
<i>Efecto del tiempo entre la lesión y la administración del fármaco sobre los resultados posteriores</i>	19
<i>Otros resultados: tiempo y tasa de administración</i>	20
DISCUSIÓN	21
<i>Mortalidad, eventos tromboembólicos y otras complicaciones</i>	21
<i>Traumatismo craneoencefálico, cambios en la lesión hemorrágica y en el estado funcional</i>	23
<i>Días de estancia en el hospital y en la UCI y necesidad de transfusión</i>	24
<i>Diferencias geográficas en la administración</i>	25
<i>Líneas de investigación abiertas y propuestas para investigaciones futuras</i>	26
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28

ANEXOS	31
Anexo I: Escalas	31
Anexo II: Indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos.....	34
Anexo III: Resultados de la escala de calidad metodológica CASPe en los artículos seleccionados.....	35
Anexo VI. Principales características de los artículos seleccionados	41
Anexo V: Lista de verificación para revisiones bibliográficas basada en el modelo PRISMA.....	45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Grados de recomendación según calidad de la evidencia	5
Tabla 2. Criterios de gravedad y de riesgo en el trauma grave.....	7
Tabla 3. Búsqueda bibliográfica en las bases de datos	12
Tabla 4. Comparación de la puntuación de la escala ISS entre los grupos ATX y no – ATX y resultados respecto a la mortalidad y las complicaciones asociadas..	22

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Factores que influyen en la aparición de la CIT	1
Figura 2. Mecanismo de hemostasia en condiciones normales.	2
Figura 3. Mecanismo de acción del ATX.....	3
Figura 4. Datos del ensayo CRASH - 2.....	3
Figura 5. Datos del estudio MATTERs	4
Figura 6. Algoritmo para el uso de ácido tranexámico en trauma.	6
Figura 7. Efecto de la administración de ATX en la muerte por hemorragia en función del tiempo transcurrido tras la lesión expresado en riesgo relativo	9
Figura 8. Diagrama de flujo basado en el modelo PRISMA	13

ÍNDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

- **ACV:** Accidente cerebrovascular
- **AIS:** Abbreviated Injury Scale (Escala abreviada de lesiones)
- **ATX:** Ácido Tranexámico
- **CIT:** Coagulopatía Inducida por el trauma
- **CyL:** Castilla y León
- **DB:** Déficit de Bases
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **ECA:** Ensayo Controlado Aleatorizado
- **EEUU:** Estados Unidos
- **FC:** Frecuencia Cardíaca. Medida en latidos por minuto (lpm)
- **FMO:** Fallo Multiorgánico
- **FR:** Frecuencia Respiratoria
- **GCS:** Glasgow Coma Scale (Escala del coma de Glasgow)
- **GOS:** Glasgow Outcome Scale (Escala de resultados de Glasgow)
- **HZ:** Hazard Ratio (Relación de peligros)
- **IAM:** Infarto Agudo de Miocardio
- **IC:** Intervalo de Confianza
- **IO:** Intraóseo
- **IRA:** Insuficiencia Renal Aguda
- **ISS:** Injury Severity Scale (Escala de gravedad de lesiones)
- **NISS:** New Injury Severity Scale (Nueva escala de gravedad de lesiones)
- **IV:** Intravenoso
- **N:** Tamaño muestral
- **NR:** No Registrado
- **OD:** Odds Ratio (Relación de probabilidades)
- **ORL:** Otorrinolaringología
- **PAS:** Presión Arterial Sistólica. Medida en milímetros de mercurio (mm Hg)
- **PCR:** Parada Cardiorrespiratoria
- **pRBC:** Packed Red Blood Cells (Glóbulos Rojos empaquetados)
- **RCP:** Reanimación Cardiopulmonar
- **RTS:** Revised Trauma Score (Puntaje de trauma revisado)

- **RR:** Riesgo Relativo
- **SRIS:** Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
- **SSF:** Suero Salino Fisiológico
- **TEC:** Traumatismo Craneoencefálico
- **TEG:** Tromboelastografía
- **TEP:** Tromboembolismo Pulmonar
- **TM:** Transfusión Masiva
- **TVP:** Trombosis Venosa Profundas
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

INTRODUCCIÓN

Tras una lesión traumática es frecuente que se produzca una hemorragia o que aumente el riesgo de sufrirla. Si la pérdida hemática no es contenida, puede conducir a un shock hemorrágico, agravado en muchas ocasiones con la aparición precoz de una Coagulopatía Inducida por el Trauma (CIT).

Los principales factores responsables de la CIT son el daño tisular y la hipoperfusión sistémica. Por un lado, la lesión vascular secundaria al trauma tisular activa ampliamente el consumo de los factores de la coagulación; por otro lado, la pérdida de sangre provoca hipoxia tisular, acidosis e hipotermia que, por sí mismas, reducen la actividad de las vías de la coagulación y la función plaquetaria. Esta situación puede verse empeorada por la resucitación con fluidoterapia y hemoderivados, ya que produce una dilución de los factores de coagulación y aumenta el riesgo de hipotermia ¹ (figura 1).

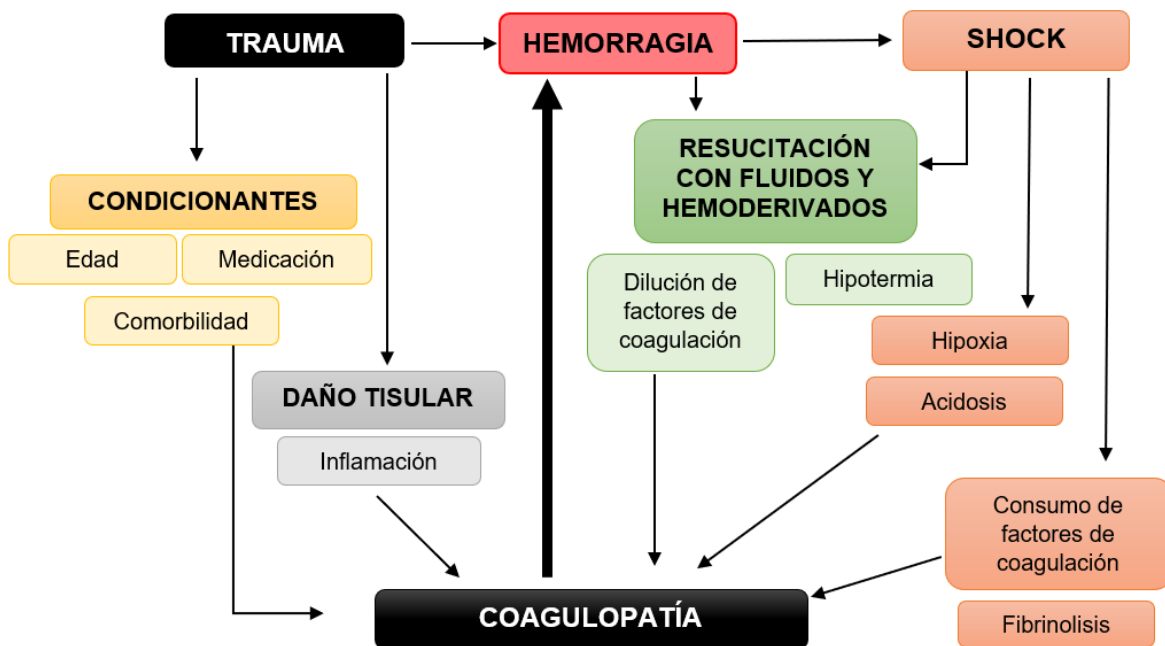


Figura 1. Factores que influyen en la aparición de la CIT. Elaboración propia

De esta manera, se desencadena una fibrinólisis exagerada, que impide que el mecanismo de hemostasia activado por el organismo en condiciones normales (figura 2) sea efectivo, y causa una hemorragia difusa, sistémica e incontrolada

que limita considerablemente el éxito del tratamiento médico y las posibilidades de supervivencia ².

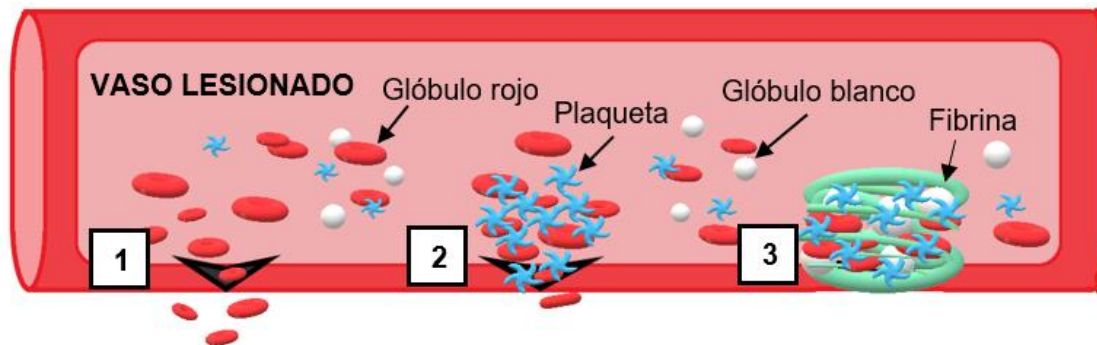


Figura 2. Mecanismo de hemostasia en condiciones normales. 1. Lesión vascular: vasoconstricción y liberación de factores de la coagulación tisulares; 2. Agregación de las plaquetas al endotelio lesionado y constitución del tapón plaquetario; 3. Formación de la red insoluble de fibrina que atrapa a las células sanguíneas y estabiliza el coágulo. Elaboración propia.

Aproximadamente un 25 – 30% de las personas que han sufrido una lesión traumática presentan CIT al ingreso. Estos pacientes tienen un aumento de los requerimientos transfusionales, de la incidencia de FMO, de la estancia hospitalaria y en la UCI, y un mayor riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes que no presentan coagulopatía ¹.

El ácido tranexámico (ATX) es un fármaco antifibrinolítico comercializado en España con el nombre de AMCHAFIBRIN[®] que se ha convertido en el tratamiento de elección a la hora de intentar controlar el sangrado en estas circunstancias. Como se muestra en la figura 3, su analogía con el aminoácido lisina le permite unirse competitivamente al plasminógeno, evitando la degradación de la fibrina y otorgando una mayor estabilidad a los coágulos formados fisiológicamente. Esto detiene la pérdida de sangre a través de los tejidos o al exterior y frena la aparición de la CIT ².

Desde su descubrimiento en la década de los 60, se ha utilizado especialmente en obstetricia y en cirugía electiva, demostrando una reducción en el número de transfusiones sin incrementar el riesgo de complicaciones postoperatorias ³; sin embargo, su uso en las hemorragias postraumáticas es relativamente reciente. Fue en 2010 cuando el ensayo CRASH – 2 (*Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage*) ⁴ comparó por primera vez el efecto de la administración aleatorizada de ATX y de placebo (NaCl 0.9%) en una muestra de 20.211 adultos traumatizados con o en riesgo de sufrir una

hemorragia significativa. El fármaco redujo la mortalidad de forma segura sin un aumento de los efectos adversos (figura 4).

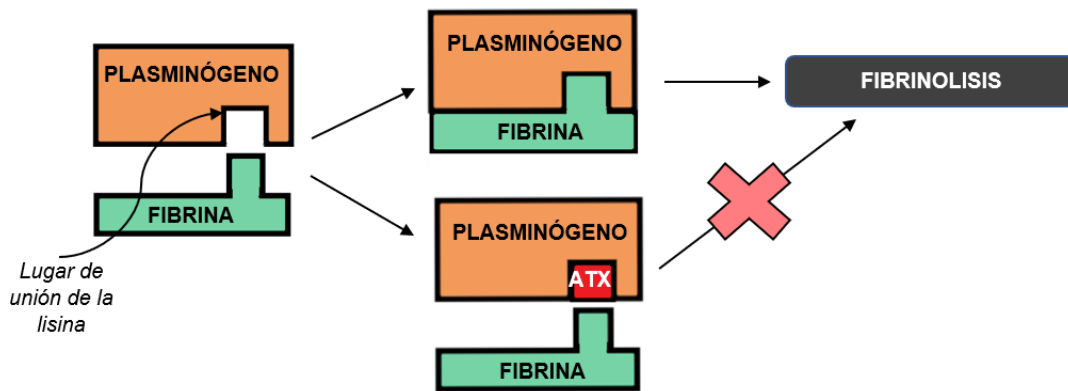


Figura 3. Mecanismo de acción del ATX. Elaboración propia

Muestra

20.211 pacientes traumatizados con o en riesgo de sangrado significativo
PAS < 90 mm Hg y/o FC > 110 lpm
Dentro de las 8 horas tras la lesión

Grupo ATX (n = 10.060)

Dosis de carga de 1g de ATX en 10 minutos e infusión de 1g durante 8 h

Criterios de valoración

- ✓ Muerte en el hospital tras 4 semanas
- ✓ Eventos vasculares oclusivos (TVP, TEP ACV...)
- ✓ Otras complicaciones (FMO, IRA...)

Resultados

La mortalidad por todas las causas fue menor en el grupo ATX (14,5% vs. 16%, RR 0.91, IC 95%, 0.85 – 0.97, p = 0,0035)

El riesgo de muerte por sangrado se redujo en el grupo del ATX (4,9% vs 5,7%, RR 0.85, IC 95%, 0.76 – 0.96, p = 0,0077)

No hubo diferencias significativas en cuanto a la aparición de eventos vasculares oclusivos entre ambos grupos (1,7% vs. 2%, RR 0.84, IC 95%, 0.68 – 1.02, p = 0.084)

Figura 4. Datos del ensayo CRASH – 2. Elaboración propia

Los resultados del CRASH – 2 fueron reveladores para la medicina militar ante la necesidad de prevenir bajas en conflictos armados, abriendo un amplio campo de investigación. El estudio observacional retrospectivo MATTERs (*Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation study*)⁵ realizado en Afganistán en 2011, comparó los resultados de supervivencia asociados a la administración de ATX o de placebo en un grupo de 896 pacientes con lesiones severas de combate. De nuevo, los resultados apuntaron a una reducción de la mortalidad en el grupo tratado con ATX, aunque esta vez con una incidencia mayor de aparición de eventos adversos asociados al fármaco (figura 5).

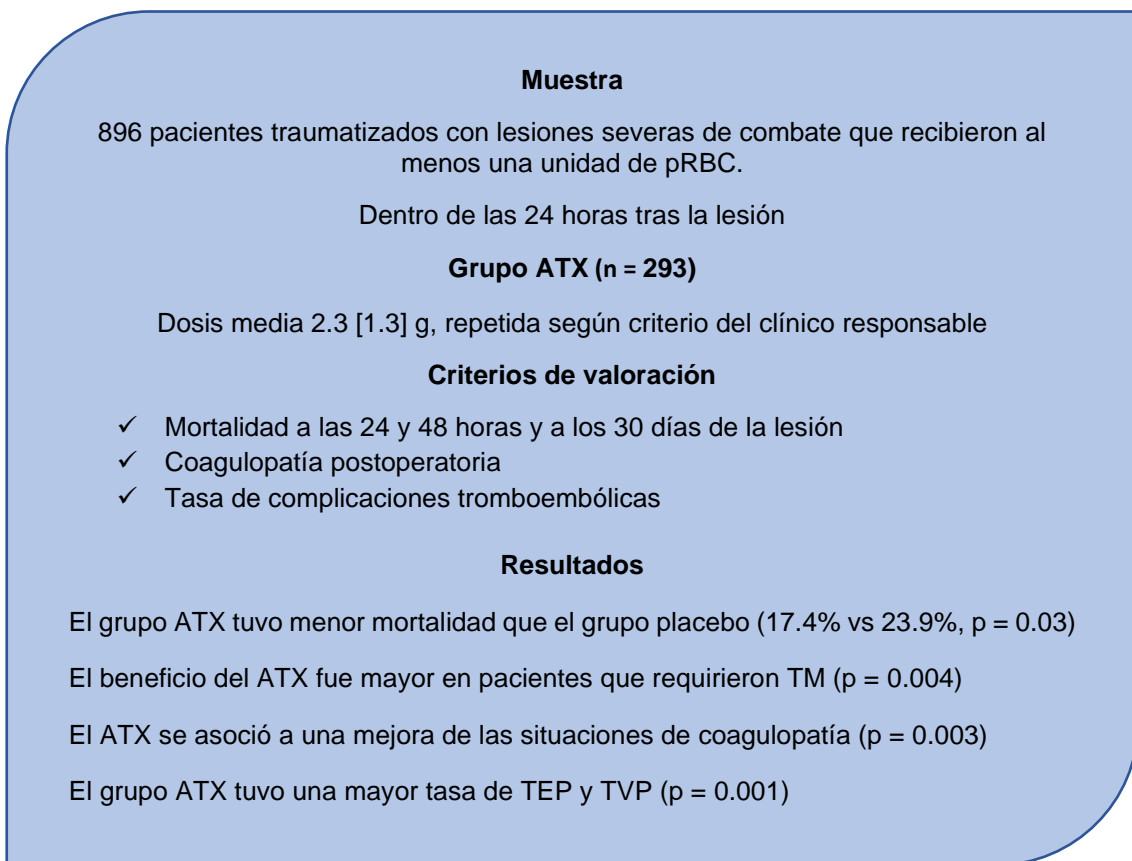


Figura 5. Datos del estudio MATTERs. Elaboración propia

El efecto mostrado en estos dos estudios, sumado a la evidencia ya descrita sobre los beneficios del ATX en la reducción del sangrado en ginecología y cirugía, estimaron que su uso de forma sistemática podría salvar entre 70.000 y 100.000 vidas al año, lo que le hizo pasar a formar parte de la lista de medicamentos esenciales de la OMS en 2011⁶.

Las lesiones traumáticas que encontramos actualmente en la población general, pueden llevar a la necesidad de controlar hemorragias críticas provocadas por accidentes laborales o de tráfico, caídas, apuñalamientos, tiroteos y, en los últimos años, también por ataques terroristas intencionados mediante atropellos y explosivos. Por eso, la administración de ATX ha comenzado a tenerse en cuenta dentro de las recomendaciones en guías y manuales sobre el manejo del trauma y el control de la hemorragia a nivel mundial ^{7,8,9}.

Una de ellas es la *Guía Europea del manejo de la hemorragia masiva y la coagulopatía en el trauma*, elaborada por un equipo multidisciplinar de expertos europeos en el campo de las emergencias, la cirugía, la anestesiología, la hematología y la medicina intensiva. En su última edición, recomienda con un grado de evidencia 1A (tabla 1) la administración a todo paciente que sufra o esté en riesgo de sufrir una hemorragia significativa, de una dosis inicial de 1 gramo de ATX intravenoso infundido en 10 minutos tan pronto como sea posible, preferiblemente dentro de las 3 horas tras la lesión, seguida de una perfusión continua de 1 gramo durante 8 horas, y para ello recomienda (grado 1C) la infusión de la primera dosis in situ o durante el traslado de la víctima a un centro especializado ^{9 p 27, 10}.

Tabla 1. Grados de recomendación según calidad de la evidencia. Fuente: Escudero Cuadrillero C. Manual de asistencia en incidentes intencionados con víctimas en masa. Valladolid: Ediciones Universidad de Valladolid, 2018, p74.

Recomendación		Calidad de la evidencia
Fuerte	Débil	
1A	2A	Evidencia de alta calidad
1B	2B	Evidencia de calidad moderada
1C	2C	Evidencia de calidad baja o muy baja

Estas recomendaciones han dado paso a la introducción de algoritmos de administración del fármaco en protocolos del manejo del paciente traumatizado, como el que encontramos en el *Manual de actuación clínica en las Unidades Medicalizadas de Emergencia de Castilla y León* ² (figura 6).

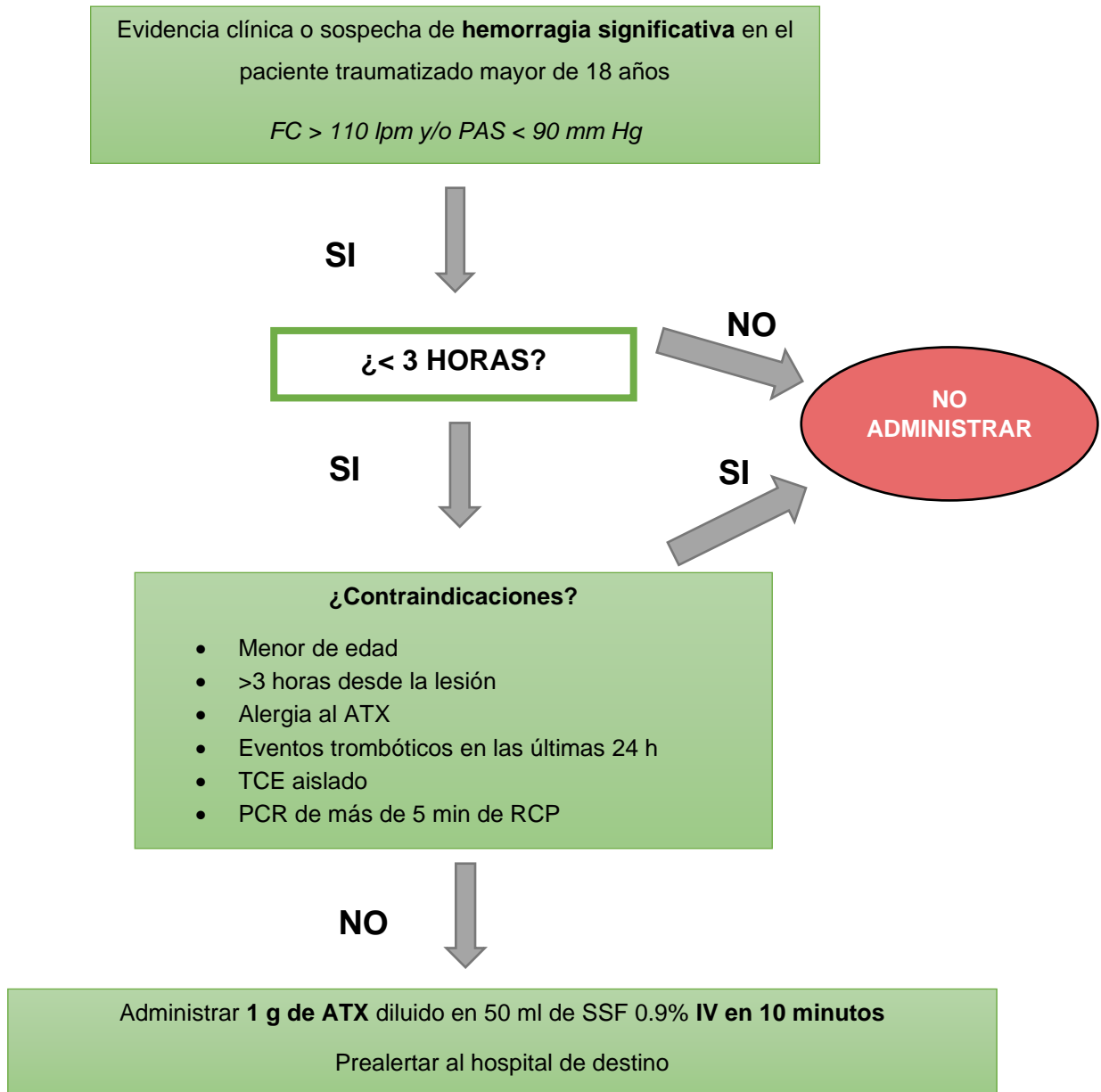


Figura 6. Algoritmo para el uso de ácido tranexámico en trauma. Fuente: Salgado Blanco J. Protocolo de administración de ácido tranexámico en el paciente traumatizado con hemorragia crítica en el Servicio de Emergencias Sanitarias de Castilla y León. En: Gerencia de Emergencias Sanitarias de Castilla y León. Manual de actuación clínica en las Unidades Medicalizadas de Emergencia. Volumen 2. Valladolid: Casa Ambrosio Rodríguez S.L.; 2019, p 155 – 161

JUSTIFICACIÓN

Se considera traumatizado grave a un paciente que ha sufrido una o varias lesiones que comprometen su vida y/o que cumple alguno de los criterios de gravedad o de riesgo recogidos en la tabla 2 ².

Tabla 2. Criterios de gravedad y de riesgo en el trauma grave. Elaboración propia.

<p>Criterios fisiológicos de gravedad</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trauma Score revisado menor o igual a 11 (<i>anexo I</i>) ▪ Escala de Glasgow menor o igual a 14 (<i>anexo I</i>)
<p>Criterios anatómicos de gravedad</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lesiones penetrantes de cabeza, cuello, tronco y parte proximal de los miembros ▪ Tórax basculante ▪ Amputación proximal de muñecas o tobillos ▪ Dos o más fracturas en húmero y/o fémur ▪ Fracturas abiertas o deprimidas en la bóveda craneal ▪ Fracturas con sospecha de afectación vascular ▪ Fractura de pelvis ▪ Parálisis / paresia de un miembro ▪ Quemadura de > 10% de la superficie corporal y lesiones por inhalación o inmersión prolongada combinadas con el traumatismo
<p>Criterios de riesgo según el mecanismo lesional</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Caída desde > 3 metros de altura ▪ Víctima de aplastamiento ▪ Síndrome de onda expansiva ▪ Accidente de automóvil: <ul style="list-style-type: none"> - cuando exista algún fallecido o herido grave - cuando haya salido despedido del vehículo - con vuelco - si se tarda > 20 minutos en la extracción - deformación del vehículo > 50 cm en impactos frontales - hundimiento del vehículo > 30 cm en impactos laterales ▪ Atropello como peatón o ciclista a más de 45 km/h ▪ Ahogados o semiahogados
<p>Criterios de riesgo según edad y comorbilidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > de 65 años o < de 5 años ▪ Comorbilidad grave: <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad cardíaca o respiratoria - Embarazo - DM, Obesidad Mórbida o Cirrosis - Inmunodeprimidos - Discrasias sanguíneas y pacientes anticoagulados

El trauma grave es uno de los problemas de salud pública global más importantes debido a su morbilidad, sus múltiples causas, sus diferentes tipos de lesiones, gravedad e incertidumbre pronóstica ¹¹. En 2017, las lesiones traumáticas supusieron el 8% de las muertes a nivel mundial, lo que se traduce en 4.48 millones de personas ¹². Según esta tendencia, la estimación para esta década es de más de 8 millones de muertes traumáticas al año, afectando principalmente al grupo con el riesgo más alto, los hombres entre los 15 y los 49 años de edad. La mitad de ellas serán provocadas por un sangrado no controlado¹³.

La hemorragia no controlada es la causa más frecuente de muerte potencialmente prevenible tras un trauma. Se produce de forma precoz, de minutos a horas tras la lesión y, es en este periodo, donde se instaura el concepto denominado “*hora de oro*”, 60 minutos clave donde una intervención adecuada de soporte, estabilización y traslado pueden suponer la diferencia entre la vida y la muerte y condicionan la evolución posterior del paciente ¹⁴.

El riesgo de muerte por sangrado traumático puede ser reducido mediante la administración de ATX, pero su eficacia disminuye un 10% cada 15 minutos tras la lesión ⁹; de esta manera, si se administra durante la primera hora el riesgo se reduce un aproximadamente un tercio y, entre la primera y la tercera hora, un quinto. Pero, a partir de la tercera hora, parece tener el efecto contrario e incrementar el riesgo de muerte por hemorragia ¹⁵ (figura 7). Por eso, la infusión precoz de la primera dosis de ATX por parte del primer interviniente sanitario, es esencial para mejorar el pronóstico de supervivencia del paciente.

Tras haber sido aplicado en aproximadamente un millón de sujetos para el estudio de sus múltiples indicaciones, el ATX parece ser un fármaco con un perfil fiable y seguro, con pocos efectos adversos y contraindicaciones ¹⁶ (anexo II).

A lo anterior se le suma una gran rentabilidad tanto en países de ingresos altos y medios como bajos, demostrada mediante un análisis del coste – efectividad realizado sobre los datos del CRASH – 2 en 40 países ¹⁷. Su coste no es elevado y su aplicación podría suponer, además de una reducción de la mortalidad, una reducción de los días de estancia en el hospital, de la necesidad de transfusiones, cirugía y complicaciones y, por lo tanto, de los gastos económicos

asociados. Esto es importante si tenemos en cuenta que el 90% de las muertes traumáticas en el mundo ocurren en países en vías de desarrollo, donde los recursos sanitarios son limitados.

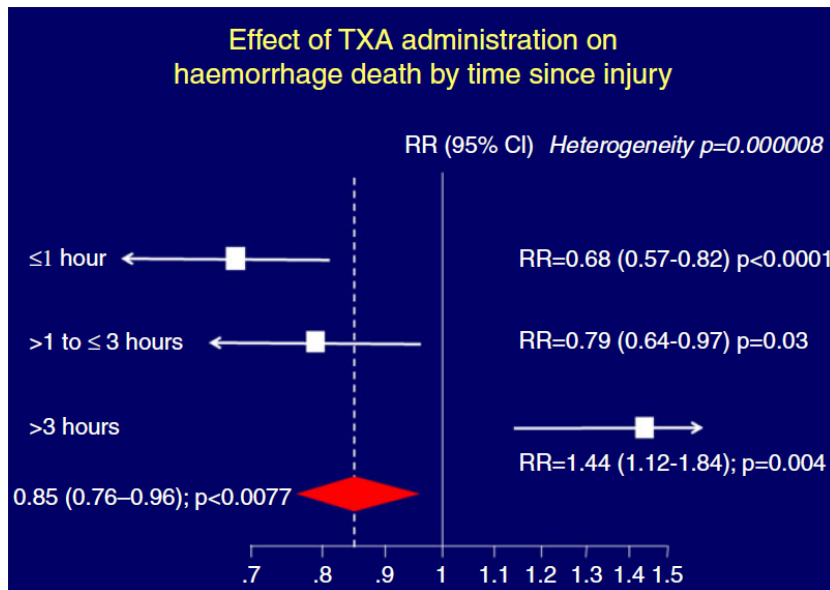


Figura 7. Efecto de la administración de ATX en la muerte por hemorragia en función del tiempo transcurrido tras la lesión expresado en riesgo relativo. Si se administra en menos de 1 hora o entre 1 y 3 horas el RR < 1, es decir, el ATX tiene un efecto protector; a partir de las 3 horas, el RR > 1, es decir, el ATX tiene un efecto que favorece la muerte por hemorragia. Fuente: Roberts I. Tranexamic acid in trauma: how should we use it? *J Thomb Haemost* 2015; 13 (Suppl. 1); S195 – S9

Sin embargo, su uso no se ha implementado en la práctica clínica como cabría esperar. El hecho de que el estudio CRASH – 2 se llevara a cabo en países en desarrollo y el MATTERS en población militar, genera ciertas dudas sobre si realmente los resultados son extrapolables y aplicables en sistemas de trauma maduros, donde se tiene acceso a una buena resucitación con productos sanguíneos. Las principales razones alegadas por los profesionales sanitarios para no utilizarlo de manera rutinaria, son una evidencia incierta sobre su beneficio y la falta de familiaridad con el fármaco ¹⁸.

Debido a esto, se estima que sólo el 40% de la población susceptible de ser tratada con éxito con ATX lo recibe ⁹, resultando en cientos de muertes evitables donde el sangrado constituye una amenaza para la vida.

Se plantea la siguiente revisión bibliográfica, con el propósito de sintetizar la evidencia científica disponible sobre la administración actual de ATX en las lesiones traumáticas y así, fomentar un uso correcto del mismo.

OBJETIVOS

Objetivo general: Sintetizar la evidencia científica actual sobre la aplicación de ácido tranexámico en el manejo del trauma grave.

Objetivos específicos:

- Conocer los principales resultados de la administración de ATX en el trauma grave.
- Conocer qué factores condicionan la aplicación de ATX en un trauma grave.
- Justificar la ampliación de los criterios de administración de ATX en el trauma grave.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en varias bases de datos durante el mes de marzo de 2020, con el fin de encontrar las publicaciones disponibles de los últimos 5 años relacionadas con el uso del ácido tranexámico en el trauma grave.

Estrategia de búsqueda

El principal recurso electrónico donde se realizó la búsqueda bibliográfica fue la base de datos PubMed, completándose después en otras como LILACS, SciELO o la biblioteca Cochrane y también en la bibliografía de la quinta edición de *La Guía Europea del manejo de la hemorragia masiva y la coagulopatía en el trauma*.

En la búsqueda y recuperación de bibliografía científica, se utilizaron los siguientes DeCS (Descriptores de Ciencias de la Salud), MeSH (Medical Subject Headings) y operadores booleanos:

- DeCS: “trauma grave”, “heridas y traumatismos”, “ácido tranexámico”, “hemorragia”
- MeSH: “Tranexamic Acid”, “Wounds and Injuries”, “Surgical Procedures, Operative”
- Operadores booleanos: AND, NOT y OR.

Valoración de la calidad metodológica

Dado que el objetivo de la revisión bibliográfica es sintetizar toda la información posible acerca del tema, sin una población definida o resultado medible concreto,

se utilizó la *escala CASPe*¹⁹ como herramienta para realizar una lectura crítica de los artículos científicos seleccionados y así darle calidad a la información analizada.

Aunque es una escala subjetiva, el objetivo final es valorar si se han tenido en cuenta los posibles sesgos, si los resultados son válidos y si podrían ser extrapolables a otros medios. Se pasó la escala a todos los tipos de estudio: en el caso de las revisiones sistemáticas y meta – análisis, la puntuación es sobre 10 y, en el caso de ECA, estudios de casos y controles y estudios de cohortes, sobre 11. Los resultados de los documentos seleccionados se recogen en el *anexo III*.

Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión:

- Documentos publicados desde enero del año 2015 hasta marzo del 2020.
- Artículos que hablen sobre el ATX en el título y/o en el resumen.
- Artículos con texto completo disponible.
- Artículos con una puntuación de 8 o superior a criterio del revisor en la escala *CASPe* de calidad metodológica.

Criterios de exclusión:

- Artículos en cualquier idioma que no sea inglés o español.
- Artículos que hablen de aplicaciones del ATX en otras situaciones diferentes al trauma grave.
- Artículos sobre intervenciones en no humanos o in vitro.
- Artículos a los cuales no se pueda acceder de forma gratuita al texto completo.
- Duplicidad de un mismo artículo.

RESULTADOS

Resultados cuantitativos de la búsqueda

La búsqueda mediante descriptores en la base de datos PubMed (tabla 3) dio como resultado 257 artículos, que se redujeron a 81 tras aplicar los filtros correspondientes a fecha, idioma, investigación en humanos y disponibilidad de resumen y texto completo. Tras una nueva criba mediante la lectura de título y resumen, se descartaron 51 artículos por varios motivos como la relación con cirugía electiva, procesos crónicos y otras aplicaciones [22], estudios in vitro o en animales [4], no nombrar al ATX ni en el título ni en el resumen [3], no estar disponible el texto completo gratuito [10], describir casos aislados [5] o proyectos de futuras investigaciones [4] y los comentarios de autor y cartas al director [3].

La búsqueda en SciELO, LILACS y la biblioteca Cochrane (tabla 4) resultó en 181 resultados totales, 91 tras aplicar los filtros correspondientes en los buscadores. Se descartaron 81 artículos por duplicidad.

Tabla 3. Búsqueda bibliográfica en las bases de datos. Elaboración propia

Base de datos	Búsqueda bibliográfica	Nº de resultados			
		Totales	Filtrados	Título y resumen	Final
PubMed	("Tranexamic Acid"[Mesh] AND "Wounds and Injuries"[Mesh]) NOT "Surgical Procedures, Operative"[Mesh]	257	81	30	22
SciELO	(ab:(tranexamic acid)) AND la:("en" OR "es") AND year_cluster:("2018" OR "2016" OR "2019" OR "2017" OR "2015")	24	24	2	0
LILACS	acido tranexamico AND (db:("LILACS") AND mj: ("Ácido Tranexámico" OR "Antifibrinolíticos" OR "Hemorragia" OR "Heridas y Traumatismos") AND la:("es" OR "en")) AND (year_cluster:[2015 TO 2020])	78	12	2	0
Biblioteca Cochrane	"Tranexamic Acid" AND "trauma" NOT "surgery"	79	55	6	0

La búsqueda manual en la bibliografía en La *Guía Europea del manejo de la hemorragia masiva y la coagulopatía en el trauma*⁹ aportó 23 documentos, tras

aplicar los criterios de inclusión se descartaron 14 por año de publicación, 6 por estar relacionados con su aplicación en cirugía, un proyecto de un futuro ECA y 2 por duplicidad. Aunque ningún artículo se incluyó en los resultados, fueron una fuente de información principal para la discusión.

Tras pasar la escala de calidad metodológica CASPe a 40 documentos, 18 obtuvieron una puntuación mayor o igual a 8 y se admitieron otros 4 que, aunque con una puntuación menor, resultaron interesantes para la revisión bibliográfica. Los resultados cuantitativos de la búsqueda están resumidos en el diagrama de flujo de la figura 8.

Finalmente 22 documentos fueron incluidos: 4 ECA, 6 estudios de casos y controles, 11 de cohortes y una revisión sistemática y meta – análisis.

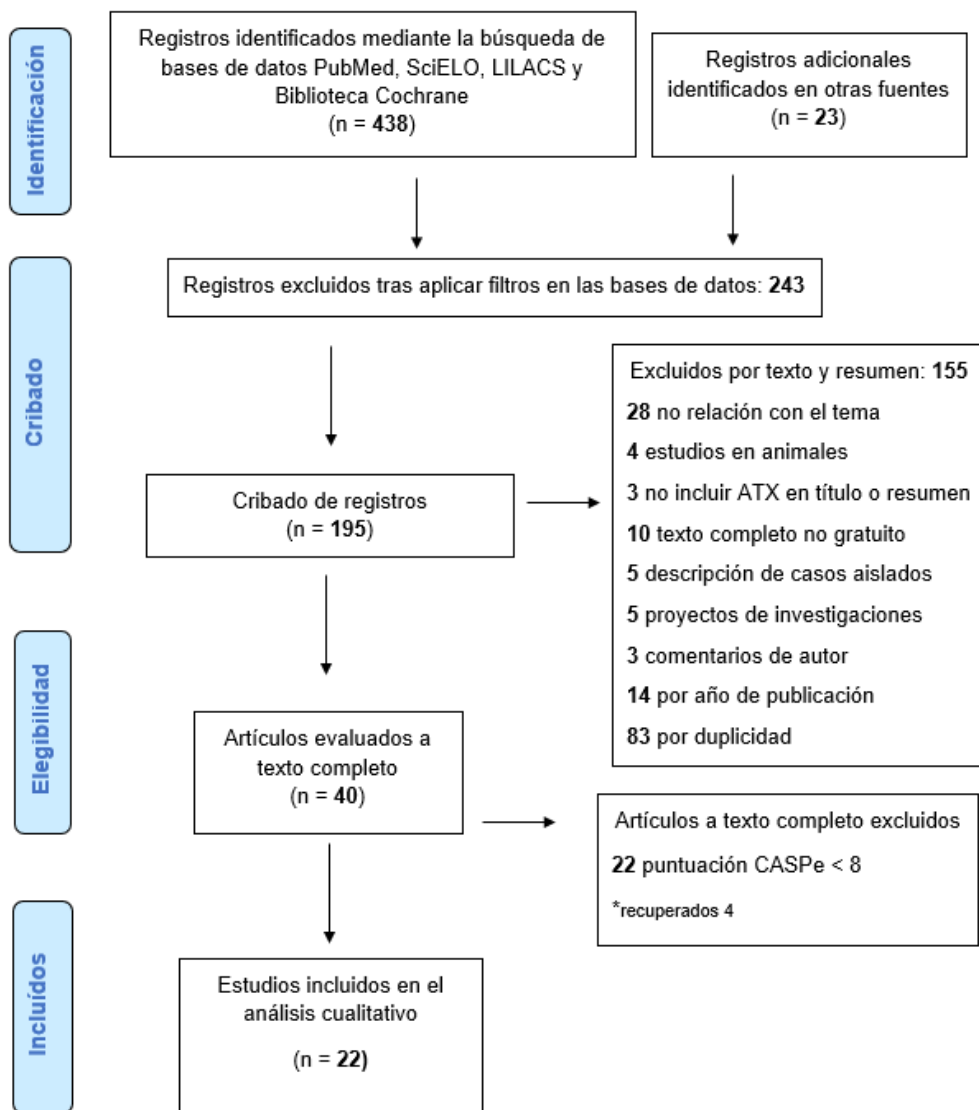


Figura 8. Diagrama de flujo basado en el modelo PRISMA. Elaboración propia

Resultados cualitativos de la búsqueda

Los datos referentes al diseño, escenario, muestra, criterios de inclusión, intervención y resultados medidos en cada estudio se pueden consultar de forma detallada en el *anexo IV*.

A excepción de 4 que se realizaron en el entorno militar, principalmente en Irán y Afganistán ²⁰⁻²³, el resto se lleva a cabo en población civil que ha sido atendida por los servicios de urgencias de centros de trauma y hospitales de países como Francia ²⁴, Alemania ²⁵, Inglaterra ^{26, 27}, Estados Unidos ²⁸⁻³¹, Canadá ³², Japón ^{33, 34}, Irán ^{35, 36} y Túnez ³⁷. Además, 5 de ellos evalúan la administración del ATX en el ámbito prehospitalario ^{24, 25, 27, 31, 33}.

La mayoría valora el efecto de la administración en el trauma grave en general y 6 se centran de manera específica en el TCE ^{23, 35-39}.

En cuanto a la edad de la población incluida, fueron adultos (≥ 18 años) en su mayoría, exceptuando 7 estudios donde los criterios se extendieron hasta los 16 años ^{24, 32, 34}, los 15 ^{27, 35, 36} y ≤ 12 años en el único estudio en población pediátrica ³³. La media de edad total en adultos es de 40 años [24 – 66] y las edades más jóvenes son las registradas en el entorno militar. En todos los estudios predomina el sexo masculino.

Aunque son muy variados, entre los mecanismos lesionales destacan los accidentes de tráfico y entre los tipos de lesión, los traumatismos cerrados.

La puntuación en la escala *Injury Severity Scale* (*anexo I*) ha sido la principal medida de severidad de la lesión en aquellos que valoran el trauma grave en general. En todos, el valor está por encima de 15, lo que indica que son gravemente lesionados. En los referentes a TCE, la puntuación de severidad ha sido dada a partir de la *Escala del coma de Glasgow* (*anexo I*). En este caso, se registran lesiones tanto leves y moderadas como graves.

La dosis de ATX administrada no estuvo registrada en la mitad de los artículos, pero entre los que sí lo hicieron coincidió en 1 gramo en bolo a pasar en 10 minutos seguido de una infusión de mantenimiento de 1 gramo durante 8 horas.

Sin embargo, la primera dosis dentro de las 3 horas sólo fue condición en 9 de ellos ^{23, 24, 25, 28, 29, 31, 34, 39, 40}.

La administración de ATX estuvo ligada a la transfusión de productos sanguíneos en la resucitación o como parte del protocolo de transfusión masiva (definida como ≥ 10 unidades de pRBC) en 9 de los estudios ^{20-24, 28, 31-33}, el criterio más común fue un mínimo de una unidad de pRBC.

Los principales resultados medidos son la mortalidad y la aparición de eventos tromboembólicos.

Mortalidad

La mortalidad es la medida de resultado más frecuente, bien en general, refiriéndose a ella como “mortalidad en el hospital”, o en un tiempo específico, diferenciando entre mortalidad temprana (6, 12, 24 o 48 horas) y mortalidad tardía (28 – 30 días). En total 15 artículos la evaluaron, tanto en la muestra general como en algunos subgrupos, pero solo 9 hallaron resultados significativos.

Administración en urgencias y en atención prehospitalaria

En el estudio llevado a cabo por *Boutonnet et al.* ²⁴ donde la administración de ATX se realizó de forma prehospitalaria o en la admisión en urgencias, a pesar de que no estuvo asociada a una reducción de la mortalidad general, los pacientes que requirieron una transfusión inmediata de pRBC y se les administró ATX mostraron una mejor tasa de supervivencia (HR = 0.3, IC 95%, 0.3 – 0.6); que aquellos que solo fueron transfundidos (HR = 1.2, IC 95%, 0.8 – 2.6).

En pacientes severamente lesionados que ingresaron en la UCI, no hubo diferencias en la mortalidad general; sin embargo, en un subgrupo en estado de shock (DB ≥ 6 mEq/L), la mortalidad temprana (< 48h) fue menor en aquellos a los que se le administró ATX y este se asoció como factor protector en la mortalidad por todas las causas (OR = 0.16, IC 95%, 0.03 – 0.86, p = 0.03) ²⁷.

En una muestra de 724 pacientes en California, la administración prehospitalaria de ATX mostró una reducción de la mortalidad a los 28 días (3.6% vs 8.3%, OR

= 0.41, IC 95%, 0.21 – 0.80). Su efecto tuvo más beneficio en los más graves (6% vs 14.5%; OR = 0.37, IC 95%, 0.17 – 0.8) y entre aquellos que recibieron una TM en la resucitación (8.5% vs. 23.2%, OR = 0.31, IC 95, 0.11 – 0.84) ³¹.

Sin embargo, en la administración prehospitalaria en Alemania a 516 pacientes, en el grupo ATX se redujo la mortalidad en las primeras 24h (5,8% vs 12.4%, p = 0.01) y el tiempo hasta la muerte se alargó (8.8 ± 13.4 vs. 3.6 ± 4.9 , p = 0.001), pero la mortalidad a los 30 días fue similar en ambos grupos. El mayor beneficio en la supervivencia temprana también se observó en los pacientes más severamente lesionados ²⁵. Algo similar ocurrió en 91 pacientes con diagnóstico de hiperfibrinólisis a la admisión, la supervivencia temprana fue mayor a las 6 horas en el grupo ATX (34% vs 13%, p = 0.04), pero no hubo diferencias significativas en la mortalidad a las 12, 24 horas y 30 días ²⁸.

Por contraposición, *Moore et al.* ³⁰ asoció la administración de ATX con una mayor mortalidad general (52% vs. 17%, p < 0.001), sobre todo en aquellos pacientes con hiperfibrinólisis a la admisión (19% vs 55%, p = 0.023) y con fibrinólisis fisiológica (11 vs 63%, p < 0.001).

Traumatismo Craneoencefálico

Según los resultados de *Morte et al.* ²³, los heridos que recibieron ATX dentro de las 3 horas tras la lesión, tuvieron una mortalidad menor (0% vs. 10.1%, p = 0.028) tras un TCE en combate que los que no lo recibieron.

En el ensayo CRASH - 3 ³⁹ llevado a cabo en 9202 pacientes civiles de 29 países, el ATX administrado dentro de las 3 horas tras la lesión cerebral traumática, disminuyó el riesgo de muerte relacionado con la misma, tanto a las 24 horas (RR 0.72, IC 95%, 0.56 – 0.92) como a los 28 días (RR = 0.89, IC 95%, 0.80 – 1.00); sobre todo en aquellos con una lesión leve – moderada [GCS 9 – 15] (RR = 0.78, IC 95%, 0.64 – 0.95); pero no hubo una clara reducción en aquellos con lesiones severas [GCS 8 – 3] (RR = 0.90, IC 95%, 0.91 – 1.07). Por lo tanto, el ATX tuvo más efecto en los lesionados menos graves (p = 0.007).

En Japón, en un análisis retrospectivo sobre la efectividad de la administración temprana de ATX en 500 pacientes con trauma grave, donde el 75% de las lesiones fueron TCE, los resultados mostraron una mortalidad menor a los 28

días (10% vs. 18.4%, OR = 0.49, IC 95%, 0.29 – 0.83). Sobre todo, en aquellos casos por lesión cerebral primaria (6% vs 13.2%, OR = 0.42, IC 95%, 0.22 – 0.88), pero no por hemorragia extracraneal o por el resto de causas ³⁴.

Eventos tromboembólicos y otras complicaciones asociadas

Uno de los efectos adversos descritos del ATX es el riesgo de embolismo arterial o venoso. Sólo 4 de los 15 estudios que evaluaron los eventos tromboembólicos relacionados con la administración del fármaco, principalmente la aparición de TVP y TEP, hallaron resultados significativos.

Eventos tromboembólicos

Cole et al. ²⁷ encontró un aumento de los eventos tromboembólicos en pacientes con estado de shock que recibieron ATX en atención prehospitalaria ($p = 0.02$), pero no entre aquellos que recibieron ATX sin diagnóstico de shock.

La administración de ATX tras un TCE estuvo relacionada con un aumento de la frecuencia de TEP (11.5 vs 2.4%, $p = 0.02$) en ensayo de *Chakroun – Walha et al.* ³⁷.

En el ámbito militar, la administración de ATX se asoció a un incremento del riesgo de TEP no letal (HR = 2.82 [2.08 – 3.81], $p < 0.001$) y de TVP (HR = 2.00 [1.21 – 3.3], $p = 0.02$) en el estudio de *Howard et al.* ²⁰ y fue un factor de riesgo para la aparición de eventos tromboembólicos en general (OR = 2.58, IC 95%, [1.20 – 5.56], $p = 0.02$) en el de *Johnston et al.* ²¹, sobre todo en el subgrupo que recibió una TM (OR = 2.80, IC 95%, [1.20 – 6.49], $p = 0.02$), no siendo evidente en el subgrupo al que sólo se le administró el fármaco (OR 3.9, IC 95%, [0.99 – 15.03], $p = 0.07$).

Otras complicaciones

Si hablamos de otras complicaciones, 31 pacientes con hiperfibrinólisis que recibieron ATX tuvieron una mayor predisposición a sufrir SRIS ($p = 0.007$), IRA ($p = 0.01$), sepsis ($p = 0.04$) y FMO ($p = 0.01$) ²⁸. Sin embargo, *Cole et al.* ²⁷ encontró una asociación independiente del ATX con una reducción de FMO (OR = 0.27, 0.10 – 0.73, $p = 0.01$) en el grupo de 84 pacientes en estado de shock a los que se les administró el fármaco.

*Lewis et al.*²² determinó que la administración de ATX no está relacionada con un mayor riesgo de infección en heridos en combate (OR 1.27, 0.85 – 1.91, $p=0.243$), sino que son las lesiones por explosión, amputaciones, la estancia en la UCI y la transfusión masiva los principales factores asociados.

En el único estudio llevado a cabo en población pediátrica, la administración de ATX se relacionó con la aparición de convulsiones ($p = 0.008$)³³.

Cambios en la lesión hemorrágica en el TCE

Los cambios de la lesión hemorrágica en el TCE tras la administración de ATX fueron resultados valorados por los ECA de *Fakharian et al.*³⁵ y *Jokar et al.*³⁶ mediante la realización de TAC a las 24 y 48 horas respectivamente. El volumen de la lesión hemorrágica se redujo en el 68.5% (50/74) del grupo ATX y en el 50.7% (38/75) del grupo placebo ($p=0.003$) en el primero. En el segundo, el incremento de la hemorragia intracraneal fue significativamente menor en el grupo ATX que en el placebo ($p = 0.04$), con una expansión total media en ml de [1.7±9.7 vs. 4.3± 12.9] respectivamente ($p<0.001$).

Cambios en el estado funcional al alta

El ATX estuvo asociado con una mejoría significativa de los resultados neurológicos; *Morte et al.*²³ describió una puntuación de 14 – 15 en la GCS al alta indicando una recuperación completa de la lesión o un TCE leve en el 100% del grupo ATX, en comparación con el 87% del grupo no ATX ($p = 0.01$).

En el ensayo de *Fakharian et al.*³⁵, los resultados adversos al alta y 3 meses después, fueron menores en el grupo ATX que en el placebo, sin embargo, no fueron estadísticamente significativos. Los factores que tuvieron un efecto significativo en las probabilidades de resultados desfavorables fueron la edad ($p = 0.015$) y una menor puntuación en la GCS ($p < 0.001$).

*Chakroun – Walha et al.*³⁷, tampoco halló diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de su ensayo, pero el estado vegetativo persistente (*anexo I*) fue más reportado en el grupo ATX (13.5 vs 4.8%, $p = 0.04$).

En un análisis exploratorio sobre el ensayo CRASH – 2 ⁴⁰, la proporción de pacientes con unos resultados favorables a los 28 días fue mayor en el grupo ATX (79.4% vs. 77.5%), sobre todo en el grupo de menor riesgo de mortalidad.

Días de estancia en el hospital y en la UCI

3 de los 4 estudios que evaluaron este resultado coincidieron en un aumento de los días de estancia en el hospital y en la UCI entre los pacientes que recibieron ATX ^{25, 27, 29} y sólo 1 halló una disminución ³¹.

Necesidad de transfusión

En el estudio de *Khan et al.* ²⁸, los pacientes que recibieron ATX tuvieron una mayor necesidad de transfusión ($p = 0.03$), al igual que en los resultados de *Cole et al.* ²⁷ ($p < 0.05$), *Chakroun – Walha et al.* ³⁷ ($p = 0.05$), *Johnston et al.* ²¹ ($p < 0.001$) y *Meizoso et al.* ²⁹ ($p < 0.0001$). Sin embargo, el grupo ATX tuvo una menor necesidad de transfusión en 2 de los estudios: *Neeki et al.* ³¹ (OR = 2, IC 95%, 1.14 – 2.86) y *Howard et al.* ²⁰ ($p < 0.05$).

Efecto del tiempo entre la lesión y la administración del fármaco sobre los resultados posteriores

Sólo 2 de los estudios valoraron el efecto del tiempo entre la lesión y la administración del fármaco en los resultados posteriores y ambos fueron en traumatismos craneoencefálicos.

En el *CRASH – 3* ³⁹, no se encontró una diferencia significativa sobre el efecto del ATX entre aquellos pacientes a los que se le administró antes de 1 hora (RR 0.96, IC 95%, 0.79 – 1.17), entre 1 y 3 horas (RR 0.93, IC 95%, 0.85 – 1.02) y más allá de las 3 horas (RR 0.94, IC 95%, 0.81 – 1.09).

En el ensayo llevado a cabo por *Chakroun – Walha et al.* ³⁷, el retraso medio de administración del ATX fue de 8 horas (1 – 20h) tras el trauma, y sólo fue administrado dentro de las 3 horas en el 10% de los casos. Sin embargo, no hubo una asociación entre el retraso en el tiempo de administración del ATX y el riesgo de TEP ($p = 0.2$).

Otros resultados: tiempo y tasa de administración

La proporción de pacientes tratados con ATX en Inglaterra y Gales fue del 10% de los 228.250 lesionados traumáticos registrados con signos clínicos de hemorragia significativa. La mayoría de pacientes que lo recibieron lo hicieron dentro de las 3 primeras horas tras el trauma (82%), pero sólo el 30% en la primera hora. La mediana de tiempo de administración en general fue 105 min (IQR 51 – 150); para aquellos pacientes tratados en la ambulancia 49 min (IQR 33 – 72) y para los atendidos en el hospital 111 min (IQR 77 – 162) ²⁶.

En un centro de trauma en Canadá, sólo el 27.1% de los 495 pacientes traumáticos lesionados, recibieron ATX. La tasa de cumplimiento aumentó en aquellos pacientes que presentaron más de un criterio de administración; así, para los que cumplieron los 3 criterios (taquicardia, hipotensión y transfusión), el cumplimiento fue del 70% ($p < 0.05$). La media de tiempo desde la llegada al hospital hasta la primera dosis fue 47 min (± 62 min) ³².

Según la revisión sistemática y meta – análisis llevada a cabo por *Walsh et al.* ⁴¹ sobre 23 estudios retrospectivos tras la publicación del CRASH - 2, la tasa global de administración entre pacientes con criterios de hemorragia significativa o en riesgo de padecerla, es del 41%. La mayor tasa se registra en Europa (69%), Oceanía y América tienen un uso medio, y África y Asia, escaso.

DISCUSIÓN

Mortalidad, eventos tromboembólicos y otras complicaciones

Al igual que en el CRASH – 2 y el MATTERS, el análisis de los resultados de los documentos incluidos, parece indicar que la administración de ATX en pacientes con hemorragia postraumática, está relacionada con una disminución de la mortalidad, tanto temprana ^{25, 27, 28, 39}, como tardía ^{23, 24, 31, 34, 39}.

El beneficio en la mortalidad ha resultado significativo en los estudios donde la administración de la primera dosis fue dentro de las 3 horas tras la lesión, especialmente en la fase prehospitalaria ^{24, 25, 27, 31}. El efecto ha sido más evidente en los más severamente lesionados ^{25, 31}, como es el caso de los pacientes que necesitaron transfusión sanguínea ²⁴ o que estaban en estado de shock ²⁷. En varios estudios no hubo diferencia en cuanto a mortalidad entre los grupos, a pesar de que la gravedad de las lesiones fue significativamente mayor en el grupo ATX ^{20, 21}, lo que indica en cierto modo un efecto favorable a pesar de no aumentar la supervivencia. El único estudio que registró un aumento de la mortalidad asociada al ATX fue el de *Moore et al.* ³⁰. Sin embargo, de 232 pacientes, solamente 26 recibieron el fármaco, y fueron aquellos más gravemente lesionados (NISS 49 vs. 28, p = 0.001).

En cuanto a los hallazgos en los efectos adversos, no son extrapolables a la población general, ya que se produjeron principalmente en una pequeña muestra de pacientes con hiperfibrinólisis ²⁸, estado de shock ²⁷ y en el ámbito militar ^{20, 21}, donde los pacientes que recibieron ATX estaban significativamente en peor estado y, por lo tanto, ya tenían un elevado riesgo de desarrollar complicaciones. A pesar de ello, *Khan et al.* ²⁸ y *Cole et al.* ²⁷ describen una disminución de la mortalidad temprana y *Howard et al.* ²⁰ valora el beneficio potencial de la administración de ATX sobre el riesgo de aparición de un TEP no letal.

Por normal general, el ATX ha sido administrado a los pacientes que estaban significativamente en peor estado y/o con diagnóstico de hiperfibrinólisis, lo que ha condicionado todos los resultados posteriores, especialmente la mortalidad y la aparición de eventos adversos (tabla 4).

Tabla 4. Comparación de la puntuación de la escala ISS entre los grupos ATX y no – ATX y resultados respecto a la mortalidad y las complicaciones asociadas. Elaboración propia. En la tabla se incluyen solamente los estudios donde se registró la puntuación de la escala ISS, es decir, no están incluidos aquellos relacionados con el TCE. Al lado del valor ISS y entre paréntesis está el número de la muestra correspondiente a cada grupo (N). *En el estudio de Moore et al (30) los valores corresponden a la escala NISS.

Artículo	ISS media (N)		Resultados de la administración de ATX	
	ATX	No – ATX	Mortalidad	Complicaciones
<i>Boutonnet et al. (24)</i>	29 (403)	29 (281)	Disminución	No medido
<i>Cole et al. (27)</i>	33 (160)	29 (225)	Disminución	Aumento
<i>Howard et al. (20)</i>	22 (849)	18 (2942)	No diferencias	Aumento
<i>Johnston et al. (21)</i>	28 (146)	15 (309)	No diferencias	Aumento
<i>Khan et al. (28)</i>	38 (31)	35 (62)	Disminución	Aumento
<i>Meizoso et al. (29)</i>	28 (35)	28 (183)	No diferencias	No diferencias
<i>Moore et al. (30) *</i>	48 (26)	29 (206)	Aumento	No medido
<i>Neeki et al. (31)</i>	17 (362)	17 (362)	Disminución	No diferencias
<i>Wafaisade et al. (25)</i>	24 (258)	24 (258)	Disminución	No diferencias

Los autores del CRASH – 2 defienden que la administración de ATX se debe guiar por el grado en el que el sangrado o el riesgo de sangrado representa una amenaza vital, cualquiera que sea la gravedad de la lesión o el nivel de actividad fibrinolítica. Es decir, como una medida preventiva para frenar la aparición de una coagulopatía que empeore la pérdida de sangre, y no como un tratamiento propio para la misma ¹⁵. Sin embargo, algunos autores ^{29, 30} consideran que la administración de ATX sin un diagnóstico claro de hiperfibrinólisis, podría incrementar la mortalidad en caso de fibrinólisis fisiológica o de hipofibrinólisis, pero no hay una evidencia clara sobre el posible efecto perjudicial en estos fenotipos. A día de hoy, la Guía Europea recomienda su administración tan pronto como sea posible, sin esperar los resultados de los test viscoelásticos (Grado 1B, tabla 1) hasta que no haya más evidencia que lo justifique, ya que eso podría suponer un retraso letal ^{9 p27}.

En cuanto a la gravedad de la lesión, los resultados sí que indican que es en la administración a los pacientes con las lesiones más severas donde se hace más evidente el efecto de ATX; pero, un estudio llevado a cabo por *Stein et al.*⁴² donde se valoró el impacto del fármaco en la coagulación de pacientes con diferente

grado de gravedad en sus lesiones, demostró que aquellos con puntuaciones bajas en la escala ISS (< 9), también se benefician del mismo. De esta manera, como sostiene *Roberts I.*^{15 p197} “aunque sean los pacientes con un mayor riesgo de muerte los que más pueden ganar con el uso de ATX, hay un mayor número de pacientes con traumatismos de bajo riesgo donde el sangrado aún es superable, y se podrían prevenir tantas o más muertes que tratando sólo a los pacientes con alto riesgo”.

Traumatismo craneoencefálico, cambios en la lesión hemorrágica y en el estado funcional

En la actualidad, uno de los criterios de exclusión para no administrar ATX tras un trauma grave, es que se trate de un TCE aislado (figura 6). Los autores del ensayo CRASH - 2 se plantearon que esto podría cambiar ya que, en las lesiones cerebrales traumáticas, el sangrado intracraneal es común y el riesgo de muerte y discapacidad está estrechamente relacionado con el tamaño del mismo. En 2012 realizaron el ensayo *CRASH – 2 Intracranial Bleeding Study*⁴³ en 270 pacientes con una lesión traumática confirmada con un TAC y una GCS de ≤14. Los resultados no fueron significativos y no se pudieron excluir ni beneficios ni riesgos de la administración de ATX en este tipo de pacientes. Sin embargo, de nuevo abrió la puerta a una línea de investigación.

Uno de los ensayos más esperados al respecto es uno de los incluidos en esta revisión: el CRASH – 3³⁹, realizado en más de 10.000 adultos de 29 países diferentes, con TCE aislado y sangrado intracraneal. Sus resultados han sido publicados en *The Lancet* en noviembre del 2019. El hallazgo principal fue una reducción del riesgo de mortalidad relacionada con la lesión cerebral hemorrágica tras la administración de ATX, sobre todo en pacientes con lesiones leves y moderadas. Este beneficio respecto a la mortalidad también fue evidente en otros dos estudios^{24, 34}. Otros resultados a favor de la administración de ATX en estas circunstancias, son una menor expansión de la hemorragia a las 48h en pacientes moderadamente lesionados³⁶ y una evolución favorable al alta en pacientes con TCE en combate²⁴.

A diferencia de los resultados en el trauma grave general, la administración de ATX en el TCE, parece favorecer más a los pacientes con una lesión menos severa ^{36, 39}.

Por contraposición, varios estudios no mostraron una mejoría significativa en cuanto al crecimiento de la lesión o el estado clínico ^{35, 37, 38} y uno de ellos, además, describe un aumento en la frecuencia de TEP y de estado vegetativo persistente en el grupo ATX ³⁷.

Días de estancia en el hospital y en la UCI y necesidad de transfusión

Tanto el incremento de días de estancia en el hospital y en la UCI, como de la necesidad de transfusión, ha sido un resultado más frecuente entre los pacientes que han recibido ATX. Los autores lo justifican debido al aumento de la supervivencia de los mismos y, porque al estar más gravemente lesionados, requirieron una mayor atención médica. Además, si el ATX se administra ya en el hospital, el sangrado previo hasta la llegada aumenta las necesidades de transfusión posteriores ¹⁵.

Administración en el trauma pediátrico

Otro de los criterios de exclusión generalizados para no administrar ATX tras una lesión traumática es una edad menor de 18 años (figura 6). En el ámbito de la pediatría, el ATX aplicado en la cirugía electiva, ha demostrado una reducción de la pérdida de sangre y los requisitos de transfusión; sin embargo, hay muy poca evidencia respecto a su efecto en el trauma pediátrico. El estudio retrospectivo conocido como PED – TRAX ⁴⁴, realizado en pacientes menores de 18 años lesionados por traumatismos de combate en Afganistán, asoció la administración de la dosis estándar de adultos dentro de las 3 horas tras la lesión a una disminución de la mortalidad, sin aumentos en las complicaciones tromboembólicas y, además, sugirió mejoras en el estado neurológico al alta. Sin embargo, en el estudio retrospectivo de *Maeda et al.* ³³, no se han hallado resultados significativos en cuanto a la mortalidad, y el ATX se asoció a una mayor frecuencia de convulsiones. En este caso podría influir que el 80% de las lesiones fueron TCE y no se especifica ni dosis ni tiempo de administración. Las convulsiones son un efecto adverso conocido, han sido descritas en adultos ⁴⁵ y suelen estar relacionadas con la sobredosificación.

En este estudio, el criterio de inclusión por edad fue de ≤ 12 años. La justificación fue que las variables de la coagulación en el organismo, podrían cambiar dependiendo de la edad en la población pediátrica; hasta la pubertad, la tasa de eventos tromboembólicos es muy baja, pero en la adolescencia comienza a crecer hasta igualarse a la de los adultos ³³. Por otro lado, varios estudios de la revisión, extendieron su criterio de inclusión hasta los 15 y 16 años ^{24,27,35,36} y no describieron efectos adversos o riesgos asociados a una edad más joven. Esto podría indicar la posibilidad de ampliar en un futuro el rango de edad de administración en los protocolos de trauma. Sería muy interesante ya que el grupo con más riesgo de sufrir lesiones traumáticas graves, es el comprendido entre los 15 y los 49 años.

Hay un estudio en marcha en 4 centros de trauma pediátricos de Estados Unidos, que proporcionará más información al respecto: "TIC – TOC: Traumatic Injury Clinical Trial Evaluating Tranexamic Acid in Children" ⁴⁶. Es un ensayo que evaluará la administración de ATX en menores de 18 años con lesiones hemorrágicas en torso y cerebro.

Diferencias geográficas en la administración

Las dudas generadas en torno a los resultados del CRASH – 2 debido a que sus datos fueron obtenidos en su mayoría de sistemas sanitarios de países en desarrollo, han condicionado la administración de ATX. En un subanálisis estratificado por grupo de ingresos según el Banco Mundial (países de ingresos altos vs. países de ingresos medios – bajos), aunque el riesgo de muerte tras el uso del fármaco fue menor en los países de ingresos altos, no hubo diferencias estadísticamente significativas ³⁹.

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión han sido llevados a cabo en países desarrollados con un sistema sanitario maduro; en este entorno, los resultados demuestran que el ATX se reserva para los pacientes más afectados, y la tasa de administración está muy por debajo de lo estimado ^{27, 33, 41}. Aun así, su aplicación está más extendida en los países desarrollados que en los países en vías de desarrollo ⁴¹, aunque las poblaciones se ajusten más a las descritas en el CRASH – 2 y en el MATTERS, la incidencia de trauma grave sea mayor y sea un fármaco muy rentable económicamente.

Esto puede ser debido a que su administración no puede asegurarse dentro del periodo indicado, como ocurrió en un estudio realizado en un centro de trauma en Sudáfrica, donde el sólo el 6% de los pacientes que cumplieron los criterios de administración pudieron ser tratados con el fármaco. La causa principal no fue el retraso en el transporte sanitario hasta el hospital, sino el retraso en el aviso, condicionado por las acciones comunitarias y actitudes culturales ante el trauma, ya que los mecanismos lesionales más frecuentes fueron asaltos y atropellos con fuga, y en muchos de los casos se desconocía el tiempo que había transcurrido desde la lesión hasta el aviso de los servicios de emergencias ⁴⁷.

Líneas de investigación abiertas y propuestas para investigaciones futuras

Además del ya mencionado TIC – TOC en pediatría ⁴⁶, hay dos ECAs en curso que aportarán más evidencia de calidad en cuanto a la administración de ATX en sistemas de trauma maduros:

El STAAMP trial (*Study of Tranexamic Acid during Air Medical Pre – hospital Transport*) ⁴⁸ comparará el efecto del ATX y de placebo en la fase prehospitalaria en 1000 pacientes severamente lesionados en Estados Unidos. El resultado principal será la mortalidad por todas las causas a los 30 días.

El PATCH ⁴⁹ (*Pre – hospital antifibrinolytics for traumatic Coagulopathy and Haemorrhage Study*), comparará la administración de ATX y de placebo en sistemas avanzados de trauma en Australia y Nueva Zelanda, en más de 1300 pacientes severamente lesionados. La valoración principal será los resultados favorables a los 6 meses.

Hay una línea de investigación muy interesante y es que, como apuntan algunos resultados de esta revisión ²⁷, el ATX parece ser un factor protector de la mortalidad por todas las causas y no sólo por la hemorragia. Esto podría ser por un cierto efecto antiinflamatorio del fármaco, que atenúa la respuesta inflamatoria sistémica responsable, entre otras cosas, del FMO tras un shock hemorrágico. La investigación encaminada hacia esta hipótesis puede aportar información clínica muy relevante en el futuro.

Limitaciones y fortalezas

Las limitaciones de esta revisión vienen dadas por la inclusión de documentos muy diferentes entre sí en cuanto a tipo de estudio y calidad metodológica, con gran diversidad de escenarios y poblaciones de estudio, medidas de resultado, criterios de inclusión, dosis, tiempo y administración del fármaco, etc. Esto dificulta el análisis de los resultados e imposibilita una comparación objetiva de los mismos, lo que limita la fuerza de evidencia y la calidad de la revisión en sí misma. Aun así, es una revisión extensa que proporciona información muy variada sobre el estado actual de la administración de ATX, y que puede servir como base a futuras revisiones y estudios con objetivos más concretos sobre el tema.

CONCLUSIONES

- Los resultados analizados indican que, la relación riesgo/beneficio del uso de ATX en las hemorragias postraumáticas, es positiva si se administra según las recomendaciones.
- Menos de la mitad de los pacientes que cumplen los criterios para beneficiarse del ATX reciben el tratamiento. Los principales factores que condicionan su uso son su reserva para los más gravemente lesionados en los países desarrollados y la imposibilidad de administrarlo en un periodo de tiempo seguro en los países en desarrollo.
- Esto refuerza la recomendación de la administración de la primera dosis en la fase prehospitalaria y de su inclusión como parte del protocolo del manejo del trauma ante un sangrado significativo o la sospecha del mismo independientemente de la severidad de la lesión, y no asociado solamente a protocolos de transfusión masiva, donde la hemorragia crítica ya está instaurada.
- Aunque hay pocos estudios disponibles respecto al efecto del ATX en el TCE aislado y en el trauma pediátrico, los resultados parecen esperanzadores. Para que los criterios de administración se extiendan a estas poblaciones, se necesitan más ensayos que proporcionen evidencia de calidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roldán Cerdas OM. Coagulopatía Inducida por el Trauma. *Rev Med Cos Cen* [Internet] 2015; 72 (616): 647 – 51. Recuperado a partir de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66620>
2. Gerencia de Emergencias Sanitarias de Castilla y León. Manual de actuación clínica en las Unidades Medicalizadas de Emergencia. Volumen 2. Valladolid: Casa Ambrosio Rodríguez S.L.; 2019 p 155 – 61.
3. Badlet S, Hart D. Anti-fibrinolytic agents in bleeding disorders – A clinical perspective. *J Haem Pract* [Internet] 2016; 3 (2). Recuperado a partir de: <https://content.sciendo.com/view/journals/jhp/3/2/article-p80.xml?language=en>
4. CRASH – 2 Trial Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH – 2): A randomised, placebo, controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: p 23 – 32. doi:10.1016/S0140 - 6736(10)60835-5
5. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg*. 2012; 147(2):113 – 9. doi: 10.1001 / archsurg.2011.287
6. Egea – Guerrero JJ, Ballesteros MA, Quintana – Díaz M. Ácido tranexámico en el paciente politraumatizado: ¿bueno, bonito y barato? *Emergencias* [Internet] 2019; 31:281 – 2. Recuperado a partir de: <http://emergenciasojs.gruposaned.com/index.php/emergencias/article/view/1619>
7. National Association of Emergency Medical Technicians y Comité para el Trauma del American College of Surgeons. PHTLS. Soporte Vital del Trauma Prehospitalario. México DF. 9ª edición. 2019. p 278 – 9.
8. LLau JV, Acosta FJ, Escolar G, Fernández – Mondéjar E, Guasch E, Marco P et al. Documento multidisciplinar de consenso sobre el manejo de la hemorragia masiva (documento HEMOMAS): *Med Intensiva*. 2015;39(8):483 – 504. doi: 10.1016/j.medin.2015.05.002
9. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical Care*. 2019; 23(1):98. doi: 10.1186/s13054-019-2347-3
10. Escudero Cuadrillero C. Manual de asistencia en incidentes intencionados con víctimas en masa. Valladolid: Ediciones Universidad de Valladolid, 2018.
11. Alberdi F, Garcia I, Atutxa L, Zabarte M et al. Epidemiología del trauma grave. *Med Intensiva*. 2014; 38(9):580 – 8. doi: 10.1016/j.medin.2014.06.012
12. G.B.D. Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age sex – specific mortality from 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980 – 2017: a systematic análisis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392: 1736 – 88. doi: 10.1016 / S0140-6736 (18) 32203-7
13. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990– 2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–504. doi: 10.1016 / S0140- 6736 (96) 07495-8
14. Bustamante Gómez A, Abajas Bustillo R (dir). Manejo del shock hipovolémico en los pacientes politraumatizados [Trabajo final de Grado en internet]. [Santander]: Universidad de Cantabria, 2019. [Citado el 25 de mayo de 2020]. Recuperado de: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/16473/BustamanteGomezAlvaro.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. Roberts I. Tranexamic acid in trauma: how should we use it? *J Thomb Haemost* 2015; 13 (1); S195 – S9. doi: 10.1111 / jth.12878
16. Cima.aemps.es. 2020. *Ficha Técnica Amchafibrin 500 Mg Solución Inyectable*. [online] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/53939/FT_53939.pdf [Acceso 27 mayo 2020]
17. Guerriero C, Cairns J, Perel P, Shukur H, Roberts I; en nombre de los colaboradores del ensayo CRASH 2. Análisis de costo-efectividad de la administración de ácido tranexámico a pacientes con trauma hemorrágico utilizando evidencia del ensayo CRASH-2. *PLoS One*, 2011; 6(5): e18987
18. Jawa, R.S.; Singer, A; McCormack, J.E.; Huang, E.C.; Rutigliano, D.N.; Vosswinkel, J.A. Tranexamic Acid Use in United States Trauma Centers: A National Survey. *Am. Surg*.

- [Internet] 2016, 82 (5), 439 – 47. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27215726/>
19. Redcaspe.org. 2020. *Instrumentos Para La Lectura Crítica | Caspe*. [online] Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos> [Acceso 27 mayo 2020]
 20. Howard JT, Stockinger ZT, Cap AP, Bailey JA, Gross KR. Military use of tranexamic acid in trauma: does it matter? *J Trauma Acute Care Surg*. 2017; 83 (4): 579 – 88. doi: 10.1097/TA.0000000000001613
 21. Johnston LR, Rodríguez CJ, Elster EA, Bradley MJ. Evaluation of military use of tranexamic acid and associated thromboembolic events. *JAMA Surg*. 2018; 153 (2): 169 – 75. doi: 10.1001/jamasurg.2017.3821
 22. Lewis CJ, Li P, Stewart L, Weintrob AC, Carson ML, Murray CK et al. Tranexamic acid in life – threatening military injury and the associated risk of infective complications. *Br J Surg*. 2016; 103(4): 366 – 73. doi: 10.1002/bjs.10055
 23. Morte D, Lammers D, Bingham J, Kuckelman J, Eckert M, Martin M. Tranexamic acid administration following head trauma in a combat setting: does tranexamic acid result in improved neurologic outcomes? *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;87: 125 – 9. doi: 10.1097/TA.0000000000002269
 24. Boutonnet M, Abback P, Le Saché F, Harrois A, Follin A, Imbert N et al. Tranexamic acid in severe trauma patients managed in a mature trauma care system. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018; 84 (6S Suppl 1): 54 – 62. doi: 10.1097 / TA.0000000000001880
 25. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Böhmer AB, Gäßler M, Ruppert M et al. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. *Crit Care*. 2016; 20(1): 14. doi: 10.1186 / s13054-016-1322-5
 26. Coast TJ, Fragoso – Iñiguez M, Roberts I. Implementation of tranexamic acid for bleeding trauma patients: a longitudinal and cross – sectional study. *Emerg Med J*. 2019; 36: 78- 81. doi: 10.1136/emered-2018-207693
 27. Cole E, Davenport R, Willett K, Brohi K. Tranexamic acid use in severely injured civilian patients and the effects on outcomes: a prospective cohort study. *Ann Surg*. 2015; 261 (2): 390 – 4. doi: 10.1097/SLA.0000000000000717
 28. Khan M, Jehan F, Bulguer 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*. 2018; 85 (5): 851 – 7. doi: 10.1097/TA.0000000000002022
 29. Meizoso JP, Dudaryk R, Mulder MB, Ray JJ, Karcutskie CA, Eidelson SA et al. Increased risk of fibrinolysis shutdown among severely injured trauma patients receiving tranexamic acid. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018; 84(3): 426 – 32. doi: 10.1097/TA.0000000000001792
 30. Moore HB, Moore EE, Huebner BR, Stettler GR, Nunns GR, Einersen PM et al. Tranexamic acid is associated with increased mortality in patients with physiological fibrinolysis. *J Surg Res*. 2017; 220: 438 – 43. doi: 10.1016/j.jss.2017.04.028
 31. Neeki M, Dong F, Toy J, Vaezazizi R, Powell J, Wong D et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in prehospital traumatic hemorrhagic shock: outcomes of the Cal – PAT study. *West J Emerg Med*. 2018; 19(6): 977 – 86. doi: 10.5811/westjem.2017.2.32044
 32. Ghawnni A, Coates A, Owen J. Compliance of tranexamic acid administration to trauma patients at a level one trauma center. *CJEM*. 2018; 20 (2): 216 – 21. doi: 10.1017/cem.2017.349
 33. Maeda T, Nobuaki M, Sasabuchi Y, Matsui H, Ohnishi Y, Miyata S et al. Safety of tranexamic acid during pediatric trauma: a nationwide database study. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19: e637 – 42. doi: 10.1097/PCC.0000000000001724
 34. Shiraishi A, Kushimoto S, Otomo Y, Matsui H, Hagiwara A, Murata K. Japanese Observational Study for Coagulation and Thrombolysis in Early Trauma (J – OCTET). Effectiveness of early administration of tranexamic acid in patients with severe trauma. *Br J Surg*. 2017; 104(6): 710 – 7. doi: 10.1002/bjs.10497
 35. Fakharian E, Abedzadeh – kalahroudi M, Atoof. Effect of tranexamic acid on prevention of hemorrhagic growth in patients with traumatic brain injury. *World Neurosurgery*. 2018; 109: e748 – 53. doi: 10.1016/j.wneu.2017.10.075
 36. Jokar A, Ahmadi K, Salehi T, Sharif – Alhoseini M, Rahimi – Movaghar R. The effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Chinese Journal of Traumatology*. 2017; 20:49 – 51. doi: 10.1016/j.cjtee.2016.02.005
 37. Chakroun – Walha O, Samet A, Jerbi M, Nasri A, Talbi A, Kanoun H et al. Benefits of the tranexamic acid in head trauma with no extracranial bleeding: a prospective follow – up of

- 180 patients. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019;45(4):719 – 26. doi: 10.1007/s00068-018-0974-z
38. Chung Chang DY, Chun On Tsang A, Li LF, King Fai Cheng K, Chun Pong Tsang F, Beng Teck Taw B, et al. Improving survival with tranexamic acid in cerebral contusions or traumatic subarachnoid hemorrhage: univariate and multivariate analysis of independent factors associated with lower mortality. *World Neurosurg.* 2019; 125: e665 - 70. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.145
39. The CRASH – 3 trial collaborators. Effects of the tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other comorbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH – 3): a randomised, placebo – controlled trial. *Lancet.* 2019; 394: 1713 – 23. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32233-0
40. Nishijima DK, Kuppermann N, Roberts I, VanBuren JM, Tancredi DJ. The effect of tranexamic acid on functional outcomes: an exploratory análisis of the CRASH – 2 randomized controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2018; 1 – 9. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.11.018
41. Walsh K, O’Keeffe F, Mitra B. Geographical Variance in the Use of Tranexamic Acid for Major Trauma Patients. *Medicina.* 2019; 55 – 61. doi: 10.3390/medicina55090561
42. Stein P, Studt JD, Albrecht R, Muller S, von Ow D, Fisher S et al. The impact of tranexamic acid on blood coagulation in trauma patients. *Anesth Analg.* 2018; 126 (2): 522 – 9. doi: 10.1213/ANE.0000000000002708
43. Perel P, Al – Shahi Salman R, Kawahara T, Morris Z, Prieto – Merino D. CRASH – 2 (Clinical Randomisation o fan Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage) Intracranial bleeding study: the effect of tranexamic acid in traumatic brain injury – a nested randomised, placebo – controlled trial. *Health Technol Asses.* 2012; 16: 1 – 54. doi: 10.3310/hta16130
44. Eckert MJ, Wertin TM, Tyner SD, Nelson DW, Izenberg S, Martin MJ. Tranexamic Acid administration to pediatric trauma patients in a combat setting: the pediatric trauma and tranexamic acid study (PED – TRAX). *J Trauma Acute Care Surg.* 2014; 77: 852 – 8. doi: 10.1097 / TA.0000000000000443
45. Murkin JM, Falter F, Granton J, Young B, Burt C, Chu M. High – dose tranexamic acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2010; 110: 350 – 3. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c92b23
46. Nishijima DK, VanBuren J, Hewes HA, Myers SR, Stanley RM, Adelson PD et al. Traumatic injury clinical trial evaluating tranexamic acid in children (TIC – TOC): study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials.* 2018; 19 (1): 593. doi: 10.1186 / s13063-018-2974-z
47. Thurston B., Chowdhury S., Edu S., Nicol AJ., Navsaria PH. Time since injury is the major factor in preventing tranexamic acid use in the trauma setting: An observational cohort study from a major trauma centre in a middle-income country. *S Afr J Surg.* 2015;53(1):13-18. doi: 10.7196/sajs.2250
48. Brown JB, Neal MD, Guyette FX, Peitzman AB, Billiar TR, Zuckerbraun BS et al. Design of the Study of Tranexamic Acid during Air Medical Prehospital Transport (STAAMP) Trial: Addressing the Knowledge Gaps. *Prehosp Emerg Care.* 2015; 19 (1): 79 – 86. doi: 10.3109/10903127.2014.936635
49. Gruen R. Prehospital anti-fibrinolytics for traumatic coagulopathy and haemorrhage (the PATCH study) [Internet] Recuperado a partir de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02187120?term=NCT02187120&rank=1>
50. Rapsang EG, Shyam DC. Compendio de las escalas de evaluación de riesgo en el paciente politraumatizado. *Cir Esp.* 2015; 93 (4):213 – 221

ANEXOS

Anexo I: Escalas

Trauma Score Revisado

Parámetros	GCS	TAS (mm Hg)	FR (rpm)
Puntuación			
4	13 – 15	>89	10 – 29
3	9 – 12	76 – 89	>29
2	6 – 8	50 – 75	6 – 9
1	4 – 5	1 – 49	1 – 5
0	3	0	0

Se suma la puntuación de cada uno de ellos, si el resultado es < 12, la supervivencia es < 90%

Escala del Coma de Glasgow

Parámetros	Respuesta observada	Puntuación
Respuesta ocular	Espontánea	4
	Al estímulo verbal	3
	Al estímulo doloroso	2
	Ninguna	1
Respuesta verbal	Orientada	5
	Confusa	4
	Palabras inadecuadas	3
	Sonidos incomprensibles	2
	Ninguna	1
Respuesta motora	Obedece órdenes	6
	Localiza el dolor	5
	Retirada al dolor	4
	Flexión anormal	3
	Extensión	2
	Ninguna	1

15 – 13 trauma leve; 12 – 9 trauma moderado; 8 – 3 trauma grave

AIS (Abbreviated Injury Scale)

Puntuación lesiones generales (externas), cabeza y cuello, cara, tórax, abdomen y extremidades, cinturón escapular y pelviano.

Puntuación	Lesión
1	Menor
2	Moderada
3	Grave
4	Severa
5	Crítica
6	Incompatible con la supervivencia

ISS (Injury Severity Scale)

Región	Descripción de la lesión	AIS	Elevar al cuadrado las 3 más altas
Cabeza y cuello	Contusión cerebral	3	9
Cara	Ausencia de lesión	0	
Tórax	Volet costal	4	16
Abdomen	Contusión hepática menor	2	
	Rotura de bazo compleja	5	25
Extremidad	Fractura de fémur	3	
Externa	Ausencia de lesión	0	
Total (suma)	50		

La puntuación va de 0 a 75 y se hace a partir de la escala AIS. Si a una lesión se le asigna un AIS de 6, la puntuación de la ISS pasa a ser directamente 75. Hay una variación llamada New Injury Severity Scale (NISS)

- ISS: suma de cuadrados de 3 lesiones del cuerpo cualesquiera.
- NISS: suma de cuadrados de las lesiones más graves (Ejemplo mostrado en azul)

Puntuación por encima de 16, equivale a severidad. Mayor de 25, peligro inminente de muerte. Si sobrepasa los 40, supervivencia incierta.

Escala de resultados de Glasgow

1. <i>Muerte</i>	Lesiones graves o muerte sin recuperación de conciencia
2. <i>Estado vegetativo persistente</i>	Daño severo con estado prolongado de falta de respuesta y falta de funciones mentales superiores
3. <i>Discapacidad severa</i>	Lesiones graves con dependencia en las ABVD
4. <i>Discapacidad moderada</i>	No requiere ayuda en las ABVD, el empleo es posible, pero puede requerir un equipo especial
5. <i>Baja discapacidad</i>	Daño leve con déficits neurológicos y psicológicos menores

Permite la evaluación objetiva de la recuperación de un daño cerebral mediante la puntuación de 5 categorías

Anexo II: Indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos del ácido tranexámico

AMCHAFIBRIN® 500 mg solución inyectable	
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none">▪ Menorragia y metrorragia▪ Hemorragia gastrointestinal▪ Hemorragia tras cirugía prostática o del tracto urinario▪ Cirugía ORL, obstétrica y ginecológica, torácica, abdominal, cardiovascular y ortopédica▪ Hemorragia asociada a la administración de fibrinolíticos▪ Melasma▪ Traumatismo con hemorragia severa
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none">▪ Hipersensibilidad al ATX▪ Trombosis aguda arterial o venosa (TEP, TVP, ACV)▪ Condiciones fibrinolíticas después de una coagulopatía de consumo salvo activación predominante de fibrinolisis por hemorragia aguda grave▪ Insuficiencia renal grave (riesgo de acumulación): no es necesario el ajuste de la dosis en el primer bolo, pero si en perfusiones posteriores▪ Inyección intratecal, intraventricular, intracerebral e intramuscular
Efectos adversos	<p>Frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos o diarrea) <p>Poco frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Dermatitis alérgica▪ Convulsiones (sobredosificación)▪ Trastornos visuales (en tratamiento prolongado)▪ Hipotensión (inyección rápida)▪ Embolismo arterial o venoso▪ Hipersensibilidad

Anexo III: Resultados de la escala de calidad metodológica CASPe en los artículos seleccionados

Resultados de la escala CASPe de las revisiones sistemáticas

Artículo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL
Walsh et al. (41) (2019)	SI	SI	SI	SI	SI	Hay una diferencia significativa en cuanto al uso de ATX entre continentes: Europa y Oceanía tienen una mayor tasa de uso, en América hay mucha variación y Asia y África tienen una menor tasa de uso, incluso siendo las poblaciones en las que más se puede generalizar los resultados del estudio CRASH-2.	IC 95%	NO	SI	SI	9

Resultados de la escala CASPe de los ECA

Artículo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
Jokar et al. (36) (2017)	SI	NO	SI	NO	SI	SI	El incremento de la hemorragia intracraneal a las 48h fue significativamente menor en el grupo ATX que en el placebo (p=0.04). La expansión total media fue 1.7±9.7 vs 4.3±12.9 en el grupo ATX y en el placebo respectivamente (p<0.001)	IC 95%	SI	SI	SI	9
Fakharian et al. (35) (2017)	SI	NO	SI	NO	SI	SI	El volumen de la lesión hemorrágica en 24 horas se redujo en el 68.5% (50/74) del grupo ATX y en el 50.7% (38/75) del grupo placebo, (p=0.03). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a prevalencia de la lesión hemorrágica, la frecuencia de muertes, los resultados adversos al alta o a los 3 meses o los efectos adversos en cuanto a la administración de ATX. Los factores que tuvieron un efecto significativo en las probabilidades de resultados desfavorables fueron la edad, por cada aumento anual del paciente, las probabilidades de resultados desfavorables aumentaron 1.1 veces (p = 0.015), también por cada unidad menos en la GCS aumentaron 0.62 (p<0.001).	IC 95%	SI	SI	SI	9

Chakroun – Walha et al (37) (2018)	SI	SI	SI	NO	NO	SI	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ATX y no ATX; excepto en el estado vegetativo persistente (GOS 2) a los 28 días tras el trauma, más observado en el grupo ATX (13.5 vs 4.8%; p = 0.04) y la mayor incidencia de TEP en el grupo ATX (11.5 vs 2.4%; p = 0.02)	IC 95%	SI	SI	SI	9
CRASH-3 (39) (2019)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	En los pacientes tratados dentro de las primeras 3 horas de la lesión, el riesgo de muerte relacionado con el TCE fue de 18.5% en el grupo de ATX vs 19.8% en el grupo placebo, RR: 0.94 [0.86 – 1.02]. Excluyendo a los pacientes con una GCS de 3 y aquellos con pupilas arreactivas bilaterales, el riesgo de muerte relacionado con el TCE a los 28 días fue 12,5% en el grupo del ATX vs 14% en el grupo No ATX, RR: 0.89 [0.80 – 1.00]; en el grupo con una lesión media – moderada (GCS 9 – 15) RR: 0.78 [0.64 – 0.95]; sin embargo, en el caso de las lesiones severas de cabeza (GCS 8 - 3) no fue estadísticamente significativo RR:0.90 [0.91 – 1.07]. Por lo tanto, el tratamiento con ATX es más efectivo en los pacientes con lesiones menos severas (p=0.007). El riesgo de eventos vasculares oclusivos, de convulsiones y de otros efectos adversos, fue similar en ambos grupos. El RR de muerte relacionado con el TCE en 24 horas fue 0.72 [0.56 – 0.92], mientras que el RR de muerte por otras causas fue 1.31 [0.93 – 1.85] y de 0.96 [0.89 – 1.04] por todas las causas.	IC 95%	SI	SI	SI	11

Resultados de la escala CASPe de los estudios de casos y controles

Artículo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
Lewis et al. (22) (2016)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	El análisis univariante estimó que la administración de ATX estaba asociada a un mayor riesgo de infección: OR 2.47 (1.81 – 3.36); sin embargo, al realizar el análisis multivariable el ATX no tuvo una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de infección: OR 1.27 (0.85 – 1.91); p= 0.243 y tampoco con la aparición precoz de infección tras la lesión traumática: OR = 1.16 (0.98 – 1.38); p = 0.078.	IC 95%	SI	NO	SI	10

							Las lesiones por explosión, amputaciones, la estancia en la UCI y la transfusión masiva (>10u en 24h) si estaban independientemente asociadas con el riesgo de infección.					
Wafaisade et al. (25) (2016)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	En el grupo ATX se redujo la mortalidad en las primeras 24h (5,8% vs 12.4%, p=0.01) y el tiempo de muerte se alargó en el grupo ATX (8.8±13.4 vs 3.6 ± 4.9, p = 0.001), aunque la mortalidad en el hospital entre ambos grupos fue similar.	IC 95%	SI	SI	SI	11
Shiraishi et al. (34) (2017)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	El ATX administrado dentro de las 3 horas tras la lesión se asoció a una mortalidad menor a los 28 días (10% vs 18.4%, OR = 0.49 [0.29 – 0.83] El ATX se asoció a una menor mortalidad a los 28 días por lesión cerebral primaria (6% vs 13.2%, OR = 0.42 [0.22 – 0.88]), pero no por hemorragia o por el resto de causas. La cantidad de transfusiones fueron similares en ambos grupos, así como los eventos tromboembólicos.	IC 95%	SI	SI	SI	11
Khan et al. (28) (2018)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	El grupo ATX tuvo una tasa menor de mortalidad a las 6 horas que el grupo no ATX (34% vs 13%, p = 0.04), mayor necesidad de transfusión de plasma a las 24h (15 vs 10 unidades, p=0.03) y mayor tasa de complicaciones no trombóticas como SRIS (p =0.007), IRA (p = 0.01), sepsis (p=0.04) y FMO (p=0.01). No hubo diferencias significativas en la mortalidad a las 12 y 24 horas, 30 días, transfusión de RBC o plaquetas, tiempo de hemostasia ni complicaciones trombóticas.	IC 95%	SI	NO	NO	9
Neeki et al. (31) (2018)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	Se observó una reducción de la mortalidad a los 28 días en el grupo ATX (3.6% vs 8.3%); OR= 0.41 [0.21 – 0.80]. Menor cantidad de productos sanguíneos transfundidos: media de 1 vs.3 unidades, diferencia de 2. [1.14 – 2.86]. Menor estancia hospitalaria: media de 4 días vs. 8 días, diferencia de 4 [2.35 – 5.64] Su efecto en la mortalidad a los 28 días tuvo más beneficio en los pacientes más severos (ISS > 15) 6% vs 14.5%; OR = 0.37 (0.17 – 0.8)	IC 95%	SI	SI	SI	11
Boutonnet et al. (24)	SI	SI	NO	SI	SI	SI	No hubo diferencias significativas entre ambos grupos; sin embargo, en el subgrupo de pacientes que requirieron transfusión inmediata de	IC 95%	NO	SI	SI	9

(2018)						RCB en la sala de urgencias, la administración de ATX) se asoció a una menor mortalidad (HR = 0.3 [0.3 – 0.6]; (p<0.001), mientras que no hubo una diferencia significativa en aquellos que no recibieron RBC en la sala de urgencias (HR = 1.2 [0.8 – 2.6])						
--------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Resultados de la escala CASPe de los estudios de cohortes

Artículo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
Cole et al. (27) (2015)	SI	SI	SI	SI	SI	El ATX fue independientemente asociado con una reducción de FMO: OR = 0.27 [0.10 – 0.73], p=0.01 El ATX se asoció como factor protector en la mortalidad por todas las causas en pacientes en estado de shock: OR = 0.16 [0.03 – 0.86], p = 0.03	IC 95%	SI	NO	NO	NO	8
Johnston et al. (21) (2017)	SI	SI	SI	SI	SI	El uso de ATX en la cohorte fue un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos tromboticos (VTE): OR = 2.58 (1.20 – 5.56), p = 0.02 Los VTE estuvieron fuertemente asociados a una mayor puntuación en la escala ISS: OR = 1.06 (1.03 – 1.09), p < 0.001. (ISS fue mayor en las bajas que recibieron ATX p < 0.001, así como el total de productos sanguíneos recibidos p < 0.01) En el subgrupo de transfusión masiva la administración de ATX se asoció con un incremento de VTE: OR = 2.80 (1.20 – 6.49), p = 0.02; sin embargo, en el subgrupo que no recibió transfusión masiva, la administración de ATX no se asoció a mayor aparición de eventos tromboticos, OR = 3.9 (0.99 – 15. 03), p = 0.07	IC 95%	SI	SI	NO	SI	10
Meizoso et al. (29) (2017)	SI	SI	NO	SI	SI	El cierre de fibrinólisis fue más frecuente entre pacientes que recibieron ATX (91% vs. 59%, p <0.0001), mientras que la fibrinólisis fisiológica fue más frecuente entre los pacientes que no recibieron TXA (37% vs. 9%, p <0.0001). El ATX (RR: 1.35, [1.10 – 1.64], p = 0.004) y el crioprecipitado (RR: 1.29 [1.07 – 1.56], p = 0.007) fueron factores independientes asociados con el cierre de la fibrinólisis.	IC 95%	NO	SI	NO	NO	7

						La estancia en el hospital fue más larga para el grupo ATX. La mortalidad fue similar en ambos grupos.						
Howard et al. (20) (2017)	SI	SI	NO	SI	SI	No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad entre las cohortes. Los resultados sugieren que la administración de ATX se asoció a un incremento del riesgo de TEP: HR = 2.82 [2.08 – 3.81], p < 0.001 y de TVP: HR = 2.00 [1.21 – 3.30], p = 0.02	IC 95%	NO	SI	NO	NO	7
Ghawnni et al. (32) (2018)	SI	NO	NO	SI	SI	El cumplimiento de administración de ATX en un hospital de trauma nivel 1 fue bajo (no poseen protocolo): de un total de 134 pacientes que recibieron ATX, sólo el 20% recibió la segunda dosis recomendada. La tasa de cumplimiento aumenta con la presencia de más criterios de administración de ATX (taquicardia, hipotensión, transfusión). Los pacientes que recibieron ATX tenían peor estado general (p < 0.001)	IC 95%	SI	SI	SI	NO	8
Moore et al. (30) (2017)	SI	SI	SI	SI	SI	La administración de ATX aumentó la mortalidad de manera significativa en el grupo de fibrinólisis fisiológica (11% vs 63%, p < 0.001) y en el grupo de hiperfibrinólisis (19% vs 55%, p = 0.023); en los resultados ajustados por la severidad de la lesión (NISS), el ATX fue un predictor de muerte significativo en el grupo de fibrinólisis fisiológica (p = 0.018). En los pacientes que recibieron al menos una unidad de sangre, el ATX incrementó la mortalidad en el grupo de fibrinólisis fisiológica (p = 0.024).	IC 95%	SI	SI	SI	SI	11
Maeda et al. (33) (2018)	SI	SI	SI	SI	SI	La administración de ATX en la población pediátrica que ha sufrido un trauma grave el día de admisión en el hospital está relacionada con la aparición de convulsiones (0.37% vs 0%; diferencia 0.37%, [0.10 – 0.64]; p = 0.008). Los hallazgos respecto a mortalidad o aparición de otros efectos adversos no fueron diferentes entre ambos grupos.	IC 95%	SI	SI	SI	SI	11
Nishijima et al. (40) (2018)	SI	SI	NO	SI	NO	La proporción general de pacientes con unos resultados funcionales favorables a los 28 días fue mayor en el grupo ATX que en el grupo placebo (79.4% vs 77.5%);	IC 95%	NO	SI	SI	NO	7

						Al testar cada grupo de riesgo de muerte por separado, el ATX fue más efectivo en el grupo de menor riesgo (<6%) (OR 1.28, 1.11 – 1.48), en el resto de grupos, no hubo una diferencia estadísticamente significativa.						
Chung Chan et al. (38) (2019)	SI	SI	SI	SI	SI	El ATX fue identificado como un factor independientemente asociado a una baja mortalidad (p=0.021) en el análisis univariante, siendo no estadísticamente significativo en el análisis multivariante: OR = 0.479 [0.174 – 1.323] (p=0.156) No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los eventos tromboembólicos entre la cohorte ATX y no ATX.	IC 95%	SI	SI	SI	SI	11
Morte et al. (23) (2019)	SI	SI	NO	SI	SI	La administración de ATX fue asociada con una mejoría neurológica. La mortalidad fue menor en la cohorte de TXA (0% vs. 10.1%, p = 0.028). En cuanto a los eventos tromboembólicos, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes (ATX: 4.3% vs No ATX: 2.2%, p = 0.59)	IC 95%	SI	SI	NO	NO	9
Coast et al. (26) (2019)	SI	SI	NO	SI	SI	La única proporción de pacientes tratada correctamente con ATX fue aquella que requirió una transfusión temprana, y no todos aquellos cuya clínica indicaba una hemorragia significativa o riesgo de ella.	NO	SI	SI	SI	NO	7

Anexo VI. Principales características de los artículos seleccionados

Estudio	Escenario	Diseño	N	Criterios de inclusión	Administración ATX	Resultados medidos
Boutonnet et al. (24) 2018	Civil. Centros de trauma nivel 1, París. Atención Prehospitalaria o sala de urgencias	Retrospectivo Multicéntrico 2011 – 2015	684 ATX: 403 No ATX: 281	>16 años de edad que cumplan al menos uno de los criterios: 1) Hemorragia mayor (4 o más p RBC en 6 h) 2) 1 pRBC en la sala de urgencias 3) Vasopresores prehospital o en la sala de urgencias.	NR	Mortalidad en el hospital Tiempo hasta a la muerte Estancia en la UCI Estancia en el hospital
Chakroun – Walha et al. (37) 2018	Civil. Túnez Admisión en urgencias	ECA Unicéntrico 2016 – 2017	180 ATX: 96 No ATX: 84	≥18 años de edad TCE aislado TCE como lesión principal entro de las 24h tras la lesión Sangrado intracraneal en TAC	Bolo de 1g en 100 ml de SSF en 10 min y una dosis de mantenimiento de 1g en 500 ml de SSF durante 8h	Mortalidad a los 28 días Necesidad de cirugía Necesidad de transfusión Estado funcional (GOS) a los 28 días Eventos tromboembólicos
Chung Chan et al. (38) 2019	Civil Centro de trauma nivel 1	Prospectivo Unicéntrico 2010 – 2016	651 ATX: 81 No ATX: 570	≥18 años de edad Diagnóstico de Contusión Cerebral o hemorragia subaracnoidea traumática	Bolo de 1g a la admisión seguido de 500 mg cada 6h durante 24h	Mortalidad a los 30 días Eventos tromboembólicos
Coast et al. (26) 2019	Civil Inglaterra Base nacional de datos (TARN)	Prospectivo Multicéntrico 2010 – 2016	228250 ATX: 16886 No ATX:211364	≥18 años de edad ISS > 9 No TCE aislado No > 65 años con fractura de cadera aislada	NR	Proporción de pacientes tratados con TXA Tiempo transcurrido hasta la administración.
Cole et al. (27) 2015	Civil Inglaterra Atención prehospitalaria y admisión en urgencias	Prospectivo Multicéntrico 2010 - 2012	ATX = 160 No ATX =225	>15 años de edad ISS > 15 Admitidos en UCI	1 g en bolo dentro de las 3h tras la lesión seguido de una dosis de 1g de mantenimiento durante 8h	Mortalidad < 48h y > 48h Estancia hospitalaria Complicaciones asociadas Eventos tromboembólicos

CRASH-3 (39) 2019	Civil 175 hospitales, 29 países.	ECA Multicéntrico, doble ciego. 2012 – 2019	9202 ATX= 4649 No ATX = 4553	≥18 años de edad TCE aislado Dentro de las 3h tras la lesión GCS ≤ 12 Sangrado intracraneal No hemorragia extracraneal *Exclusión de GCS de 3 y ambas pupilas arreactivas	1g en 100 ml de SSF en 10 min dentro de las 3h tras la lesión, seguido de una perfusión de mantenimiento de 1g durante 8h.	Mortalidad por TCE a los 28 días y a las 24h. Mortalidad por todas las causas y por causa específica. Discapacidad Eventos tromboembólicos Complicaciones asociadas
Fakharian et al. (35) 2018	Civil. Irán Hospital Universitario Kashan.	ECA Unicéntrico Doble ciego 2014 – 2016	149 ATX: 74 No ATX: 75	≥15 años de edad TCE aislado o TCE como lesión principal. Admisión en 8h tras la lesión. Sangrado intracraneal.	1g en 100 ml de SSF en 10 min seguido de una dosis de mantenimiento de 1g en 1000 ml de SSF durante 8h.	Incremento del volumen de la lesión hemorrágica a las 24h Neurocirugía Mortalidad Estado funcional (GOS) Complicaciones asociadas
Ghawnni et al. (32) 2018	Centro de trauma nivel 1 Canadá Admisión en urgencias	Retrospectivo Unicéntrico 2012 – 2014	495	ISS ≥ 12 ≥16 años de edad que cumplan al menos uno de los criterios: 1) FC > 110 2) PAS < 90 3) Una transfusión de RBC	NR	Cumplimiento de administración de ATX
Howard et al. (20) 2017	Militar. Afganistán Admisión en el centro	Retrospectivo Multicéntrico 2010 - 2014	3773 ATX: 849 No ATX: 2942	Heridos en combate Admitidos en un establecimiento médico Transfusión de al menos una unidad de sangre	NR	Mortalidad a las 24 y 48h Mortalidad a los 30 días Eventos tromboembólicos
Johnston et al. (21) 2018	Militar Afganistán, Irán Lugar de la lesión o en el centro	Retrospectivo Unicéntrico 2011 - 2015	435 ATX:146 No ATX: 309	Heridos en combate	NR	Uso apropiado del ATX Eventos tromboembólicos
Jokar et al. (36) 2017	Civil Irán	ECA Unicéntrico, simple ciego	80 ATX: 40 No ATX: 40	≥15 años de edad GCS ≥ 8	1g en 100 ml de SSF en 10 min seguido de una dosis de	Extensión de la hemorragia intracraneal a las 48 h.

	Admisión en urgencias	2014		TCE atendido dentro de las 2h tras la lesión Sangrado intracraneal < 30 ml *No hemorragia subaracnoidea	mantenimiento de 1g en 500 ml de SSF durante 8h.	
Khan et al. (28) 2018	Civil 12 centros de trauma nivel 1 Norte América Admisión en urgencias	Retrospectivo Multicéntrico	93 ATX: 31 No ATX: 62	≥18 años de edad Hiperfibrinólisis (LY30 > 3%) a la admisión. Transfusión de productos sanguíneos en la resucitación.	NR Administración en menos de 3 h desde la lesión.	Mortalidad a las 6, 12 y 24h Mortalidad a los 30 días Necesidad de transfusión a las 24h Complicaciones asociadas Eventos tromboembólicos
Lewis et al. (22) 2016	Militar Afganistán/Irán	Retrospectivo Unicéntrico 2009 - 2013	961 ATX: 335 No ATX: 626	Heridos en combate Tratados en el hospital militar. Transfusión de productos sanguíneos en la resucitación.	NR	Tasa de infección en los 30 días posteriores a la lesión Tiempo de desarrollo de la infección desde la lesión Infección asociada a ATX
Maeda et al. (33) 2018	Pediatría civil Japón Atención prehospitalaria y admisión en urgencias	Retrospectivo Multicéntrico 2010 – 2014	61779 ATX: 1914 No ATX: 1914	≤12 años de edad Diagnóstico de trauma Admitidos en el hospital Transfusión de productos sanguíneos en la resucitación Administración de ATX el mismo día de la lesión	NR	Mortalidad en el hospital Efectos adversos relacionados con el ATX
Meizoso et al. (29) 2018	Civil EEUU Centro de trauma nivel 1	Prospectivo Unicéntrico 2011 – 2015	218 ATX: 35 No ATX: 183	≥18 años de edad Heridos graves admitidos en UCI Estudio TEG antes de la admisión en UCI.	1g en bolo dentro de las 3h tras la lesión seguido de 1 g de mantenimiento durante 8h.	Mortalidad en el hospital Días libres de hospital Días libres de UCI Complicaciones asociadas
Moore et al. (30) 2017	Civil EEUU Centro de trauma nivel 1	Prospectivo Unicéntrico 2014 - 2016	232 ATX: 26 No ATX: 206	≥18 años de edad NISS > 15	NR	Mortalidad en el hospital

Morte et al. (23) 2019	Militar Afganistán/Irak	Retrospectivo Multicéntrico 2008 - 2015	92 ATX: 46 No ATX:46	≥18 años de edad Heridos en combate Escala AIS documentada Transfusión de productos sanguíneos en la resucitación y/o TM.	1g en bolo dentro de las 3h tras la lesión seguido de una infusión de 1g de mantenimiento durante 8h.	Mortalidad en el hospital Cambios en la GSC desde la admisión al alta Eventos tromboembólicos
Neeki et al. (31) 2018	Civil California Atención prehospitalaria	Prospectivo Multicéntrico 2015 – 2017	724 ATX: 362 No ATX: 362	≥18 años de edad Heridas traumáticas cerradas o penetrantes Signos de shock hemorrágico PAS < 90 mm Hg FC > 110 lpm Pérdida de sangre ≥ 500 ml Sangrado no controlado por presión o torniquete Amputación por encima de la muñeca o del tobillo.	1g en 100 ml de SSF en bolo en 10 min dentro de las 3h tras la lesión, seguido de una infusión de mantenimiento de 1g en 100 ml de SSF durante 8h. *ATX incluido en el protocolo de transfusión masiva	Mortalidad a las 24 y 48h Mortalidad a los 28 días Eventos tromboembólicos Cantidad total de productos sanguíneos transfundidos
Nishijima et al. (40) 2018	Civil Base de datos CRASH – 2	Retrospectivo Multicéntrico	13432 ATX: 6679 No ATX: 6753	≥ 18 años de edad CRASH – 2 Primera dosis dentro de las 3 horas tras la lesión.	1g en bolo en 10 min dentro de las 3h tras la lesión seguido de una infusión de mantenimiento de 1g durante 8h.	Estado funcional al alta o a los 28 días tras la lesión
Shiraishi et al. (34) 2017	Civil Japón Base de datos J- OCTET	Retrospectivo Multicéntrico 2012	796 ATX: 281 No ATX: 525	>16 años de edad ISS > 15 Admitidos en el hospital	1g en bolo dentro de las 3h tras la lesión seguido de una infusión de 1g de mantenimiento	Mortalidad a los 28 días por cualquier causa y por causa específica Necesidad de transfusión 24h Eventos tromboembólicos
Waifaisade et al. (25) 2016	Civil Alemania Atención prehospitalaria	Retrospectivo Multicéntrico 2012 – 2014	ATX: 258 No ATX: 258	≥ 18 años de edad Admisión en el centro de trauma participante Lesión crítica	NR Primera dosis en la fase prehospitalaria	Mortalidad a las 6,12, 24h y 30 días. Tiempo hasta la muerte Eventos tromboembólicos Complicaciones asociadas

Anexo V: Lista de verificación para revisiones bibliográficas basada en el modelo PRISMA

Sección/Tópico	#	Lista de verificación	Página #
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metanálisis o ambos.	X
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; estudiar los criterios de elegibilidad, los participantes y las intervenciones; estudiar los métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los principales hallazgos; número de registro de revisión sistemática.	X
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	7
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se están abordando con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	X
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión y dónde se puede acceder a él (por ejemplo, dirección Web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	X
Criterios de elegibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando fundamento.	12
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores del estudio para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de búsqueda por última vez.	11
Búsqueda	8	Presente una estrategia completa de búsqueda electrónica para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	13
Selección de estudios	9	Indique el proceso de selección de estudios (es decir, cribado, elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si procede, incluido en el metaanálisis).	14

Proceso de recolección de datos	10	Describa el método de extracción de datos de informes (por ejemplo, formularios pilotados, de forma independiente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos de los investigadores.	X
Elementos de datos	11	Enumerar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiación) y cualquier suposición y simplificación realizada.	X
Riesgo de sesgo en los estudios	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o resultado) y cómo se debe utilizar esta información en cualquier síntesis de datos.	11
Resumen de las medidas	13	Indique las principales medidas resumidas (por ejemplo, relación de riesgo, diferencia de medias).	X
Síntesis de los resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluidas medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	X