

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**Ácido tranexámico prehospitalario en pacientes con trauma severo:
Revisión sistemática y Metaanálisis**

Área de Investigación:

Emergencias y desastres

Autor:

Huanes Zviaguina Irina Lisbeth

Jurado Evaluador:

Presidente: Lozano Peralta, Katherine Yolanda

Secretario: Lujan Calvo, María del Carmen

Vocal: Acevedo Valdiviezo, Julio Cesar

Asesor:

Caballero Alvarado José Antonio

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Fecha de sustentación: 06/05/2024

TESIS

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	4%
2	core.ac.uk Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

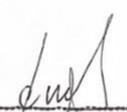
DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, **José Antonio Caballero Alvarado**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “Ácido tranexámico prehospitalario en pacientes con trauma severo: Revisión Sistemática y Metaanálisis”, autor **Irina Lisbeth Huanes Zviaguina**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 5%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el martes 07 de mayo del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

ASESOR

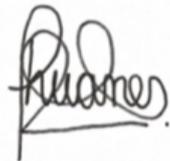
Dr. Caballero Alvarado Jose Antonio
DNI: 18886226
ORCID: 0000-0001-8297-6901
FIRMA:



José Antonio Caballero Alvarado
MD, FACS
CIRUGIA GENERAL TRAUMA
C.M.P. 33432 R.N.E 17416

AUTOR

Huanes Zviaguina Irina Lisbeth
DNI: 72304944
FIRMA:



DEDICATORIA

A mis padres Milton y Alla y a mi hermana Katia, este logro es el resultado de su amor y dedicación. Gracias por ser mi inspiración y por enseñarme el valor del esfuerzo y la perseverancia.

A mis sobrinos, Marcelo y Katerina, que este logro les inspire a seguir persiguiendo sus sueños con valentía y determinación.

A José Gonzales, quien ha sido mi fuente de apoyo incondicional, paciencia y amor durante esta travesía. Gracias por creer en mí y por ser mi constante motivación.

A Chester, mi bebe, cuya presencia ha traído calma, alegría y compañía incondicional. Por llegar a mi con su ronroneo reconfortante cuando más lo necesite.

AGRADECIMIENTO

A mi asesor, Dr. Jose Antonio Caballero Alvarado, gracias por su guía, paciencia y respaldo continuo. Sus valiosos consejos y dedicación han sido fundamentales en mi desarrollo académico. Sin su guía, este logro no habría sido posible.

Al Dr. Luis Guillermo Reyes López, una persona cuya sabiduría y orientación han dejado una marca indeleble en mi formación académica, a pesar de no estar físicamente presente. Siempre le estaré agradecida por su inestimable aporte a mi educación y crecimiento profesional.

*"Знание - сила, и сила в том, чтобы делиться им." -
Илья Мечников*

Índice

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTO	5
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
I. INTRODUCCIÓN	9
ENUNCIADO DEL PROBLEMA	13
OBJETIVOS:	13
a. Objetivo general:	13
b. Objetivos específicos:	13
HIPÓTESIS	14
II. MATERIAL Y MÉTODO	14
2.1 Diseño del estudio: Revisión sistemática	14
2.2 Definición operacional de variables	16
2.3 Definición operacional	16
2.4 Procedimiento y técnica:	17
2.5 Aspectos éticos:	19
III. RESULTADOS	19
3.1 Selección de los estudios	19
3.2 Características de los estudios incluidos	20
3.3 Estudios excluidos	22
3.4 Riesgo de sesgo	22
SÍNTESIS DE DATOS	24
Estancia hospitalaria	24
Mortalidad a las 24 horas	25
Mortalidad a los 30 días	25
Efectos adversos	26
IV. DISCUSIÓN	27
V. CONCLUSIONES	31
VI. RECOMENDACIONES	32
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
VIII. ANEXOS	38

RESUMEN

Objetivo: Determinar y comparar la efectividad del uso de ácido tranexámico (ATX) prehospitalario en pacientes con trauma severo.

Métodos: Se efectuó una revisión sistemática en cinco bases de datos como Pubmed, Scopus, Embase, Web of Science y Cochrane Library donde se incorporaron ensayos clínicos aleatorizados originales y estudios de cohortes retrospectivos y prospectivos hasta octubre del 2023. Se utilizó la herramienta ROBINS-I y ROB2 para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios. Se llevó a cabo un análisis del sesgo potencial en los estudios abarcados, y se empleó un modelo de efectos constantes o variables según la heterogeneidad encontrada.

Resultado: Incluimos un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y cuatro cohortes con un total de 1423 pacientes tratados con ácido tranexámico prehospitalario, comparado con 1429 pacientes que recibieron placebo. Con relación a la mortalidad dentro de las 24 horas, se observó una disminución de la mortalidad (RR=0.64, IC 95% [0.45 – 0.93], P= 0.02, I² = 0%). De la misma forma, también se observó un reducción en cuanto a la mortalidad a los 30 días (RR=0.73, IC 95% [0.59 – 0.89], P= 0.002, I² = 36%). Por otro lado, en cuanto a los efectos adversos, no se evidenció una diferencia significativa bajo el uso del ATX y placebo (RR=0.96, IC 95% [0.50 – 1.86], P= 0.91, I² = 20%). Finalmente, en cuanto a la estancia hospitalaria, se encontró una diferencia media (MD) de -3.25 días a favor del uso de ATX prehospitalario (IC 95% [-5.54 – -0.85], P= 0.008, I² = 99%).

Conclusiones: La efectividad del uso de ácido tranexámico prehospitalario se ve notablemente reducida en los pacientes con trauma severo. Esto resalta la relevancia de administrar la dosis de ATX en la fase prehospitalaria y de incluirla dentro del tratamiento del trauma en casos de sangrado importante o sospecha del mismo, sin importar la gravedad de la lesión.

Palabras claves: Ácido tranexámico, prehospitalario, trauma severo, revisión sistemática.

ABSTRACT

Objective: To determine and compare the effectiveness of prehospital tranexamic acid (TXA) use in patients with severe trauma.

Methods: A systematic review was conducted across five databases including PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, and Cochrane Library, where original randomized clinical trials and retrospective and prospective cohort studies up to October 2023 were included. The ROBINS-I and ROB2 tools were used to assess the risk of bias in the studies. An analysis of potential bias in the included studies was performed, and a fixed or random effects model was used based on the heterogeneity found.

Result: We included one randomized clinical trial (RCT) and four cohorts with a total of 1423 patients treated with prehospital tranexamic acid, compared with 1429 patients receiving placebo. Regarding mortality within 24 hours, a decrease in mortality was observed (RR=0.64, 95% CI [0.45 – 0.93], P= 0.02, I² = 0%). Similarly, a reduction in mortality at 30 days was also observed (RR=0.73, 95% CI [0.59 – 0.89], P= 0.002, I² = 36%). On the other hand, regarding adverse effects, there was no significant difference between the use of TXA and placebo (RR=0.96, 95% CI [0.50 – 1.86], P= 0.91, I² = 20%). Finally, regarding hospital stay, a mean difference (MD) of -3.25 days was found in favor of the use of prehospital TXA (95% CI [-5.54 – -0.85], P= 0.008, I² = 99%).

Conclusions: The effectiveness of prehospital tranexamic acid use is markedly reduced in patients with severe trauma. This highlights the relevance of administering the TXA dose in the prehospital phase and including it within the trauma treatment in cases of significant or suspected bleeding, regardless of the severity of the injury.

Keywords: Tranexamic acid, prehospital, severe trauma, systematic review.

I. INTRODUCCIÓN

El trauma severo es una condición médica que puede resultar en lesiones graves, discapacidad y mortalidad.(1) Anualmente, alrededor de 5 millones de personas fallecen por trauma severo a nivel mundial, se cree que del 30 al 40 % son a causa de hemorragias, de las cuales del 40 al 70% muere después de llegar al hospital.(2) Los daños en el sistema nervioso central (SNC) y de shock hipovolémico de tipo hemorrágico son algunas de las principales causas de mortalidad temprana, este último causa la mayoría de muertes por trauma prehospitalario ya que el sangrado incontrolado puede ocasionar una cascada de eventos adversos que afectan negativamente los resultados en los pacientes. (3)

Además de otras enfermedades que requieren atención inmediata, por ejemplo el infarto agudo de miocardio (IMA) y el accidente cerebrovascular (ACV), la hemorragia grave requiere un protocolo prehospitalario de reanimación y hemostasia, estas incluyen: minimizar la pérdida de sangre, proporcionar reposición de volumen y transportar rápidamente al paciente a un centro que pueda brindar atención definitiva. (4)

El trauma es un proceso complejo que involucra una serie de respuestas fisiológicas del organismo ante una lesión aguda. Cuando ocurre un trauma, ya sea por un accidente, una caída o cualquier otro evento traumático, el cuerpo experimenta una serie de cambios que pueden tener consecuencias significativas. Inmediatamente después del trauma, se desencadena una respuesta de estrés que involucra la liberación de hormonas como la

adrenalina y el cortisol; aumentando la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la movilización de glucosa y lípidos para proporcionar energía al cuerpo. (5)

También se desencadena una respuesta inflamatoria en el sitio de la lesión y se activa el sistema inmune para prevenir infecciones a través de una serie de respuestas coordinadas que tienen como objetivo detectar, neutralizar y eliminar agentes patógenos invasores, como bacterias, virus, hongos y parásitos; involucrando tanto la respuesta innata como la respuesta adaptativa.(6)

En algunos casos de trauma severo, se puede producir una disfunción en la cascada de coagulación, lo que lleva a una coagulopatía traumática, causada por el consumo excesivo de factores de coagulación, y la liberación de productos tisulares que interfieren con la función normal de la coagulación. Además, factores como la hipotermia, la acidosis y la coagulopatía asociada al trauma también pueden contribuir a esta disfunción.(7)

La pérdida de sangre en pacientes con traumatismos se produce principalmente como resultado del desarrollo de la coagulopatía traumática en la que hay evidencia de un aumento de la anticoagulación y un aumento de la fibrinólisis, lo que hace que la formación de coágulos sea más probable.(8,9) Sin embargo, en ocasiones, este proceso puede ser excesivo, lo que lleva a la formación de coágulos más grandes de lo necesario y a la liberación excesiva de enzimas fibrinolíticas que disuelven los coágulos.(10)

En este contexto, uno de los enfoques emergentes en el cuidado prehospitalario es la administración de ácido tranexámico (ATX), se ha justificado que este antifibrinolítico reduce la mortalidad en pacientes con sangrado traumático. (9) El ATX funciona al inhibir estas enzimas, evitando así la descomposición prematura de los coágulos sanguíneos,(11) esto permite que los coágulos permanezcan en su lugar y sigan cumpliendo su función de detener la hemorragia de manera más efectiva. (12)

Según la guía europea, en su quinta edición sobre el manejo de sangrado masivo y coagulopatía post trauma, recomienda la administración de ATX de manera inmediata y dentro de las tres horas posteriores al trauma en una dosis de 1g infundido por diez minutos ininterrumpido de una infusión endovenosa de 1g durante 8 horas. (13)

El estudio CRASH 3, estimó que el uso adecuado de ATX podría aumentar la tasa de supervivencia entre 70 000 a 100 000 pacientes al año, los autores estipularon la dosis carga de 1g de ATX y luego 1g de dosis de continua en 8 horas, concluyeron que era de vital importancia implementar este fármaco en el manejo prehospitalario ya que disminuía el shock hemorrágico y el precio es accesible. (14)

El estudio PATCH – Trauma, reclutó 1316 pacientes en Australia, Nueva Zelanda y Alemania, se comparó el uso de ATX prehospitalario (grupo control; n=661) y hospitalario durante 8 horas, con placebo (grupo de intervención; n=646) en pacientes con trauma severo, demostraron que el

manejo temprano con ATX tiene efectividad al reducir la tasa de sangrado y mejorar los resultados, el estudio culminó a los 6 meses donde se obtuvo una supervivencia de 307 de 572 (53.7%) pacientes que se les suministró ATX y en 299 de 559 (53.5%) en el grupo de placebo. Sin embargo, una administración tardía sería ineficaz y la incidencia de complicaciones trombóticas siguen siendo inciertas. (15)

Otro estudio, como MATTERS, incluyó 896 soldados con heridas de guerra, de los cuales 293 (32,7%) se les administró ATX dentro de la primera hora después al accidente, también mostraron mejoría en el control de sangrado y la mortalidad, pero se observó un aumento en la tasa de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), sin afectar la tasa de mortalidad. (16)

Karlijn JP Van Wessel, 2021; en su estudio de cohorte prospectivo de 7 años con pacientes traumatológicos, observó la relación de la morbimortalidad en la administración de ATX prehospitalario. Fueron parte 422 pacientes, de los cuales el 74% se les administró ATX prehospitalario obteniendo resultados similares en comparación a los que no recibieron ATX pero la tasa de complicaciones tromboembólicas fue baja. (17)

Se espera que los hallazgos de esta revisión sistemática y metaanálisis proporcionen datos importantes que cooperen a la toma de iniciativa en el manejo de trauma severo. Los resultados podrían respaldar la inclusión de la administración de ATX en los protocolos prehospitalarios, siempre y cuando

se implemente de manera segura y adecuada. Al optimizar la atención temprana y abordar la hemorragia severa, esta intervención tiene el potencial de mejorar la supervivencia y los resultados funcionales en pacientes con trauma severo, marcando un avance significativo en la atención de emergencia.

ENUNCIADO DEL PROBLEMA

- ¿Cuál es el impacto del ácido tranexámico administrado en la fase prehospitalaria en la mortalidad y los resultados clínicos de pacientes con trauma severo?

OBJETIVOS:

a. Objetivo general:

- Determinar y comparar la efectividad del ATX prehospitalario en pacientes con trauma severo.

b. Objetivos específicos:

- Determinar la reducción de mortalidad asociados al uso del ATX prehospitalario en pacientes con trauma severo
- Determinar los efectos adversos asociados al uso del ATX en un ambiente prehospitalario.
- Sintetizar mediante un metaanálisis los resultados obtenidos de los estudios incluidos .

HIPÓTESIS

- a. **Hipótesis nula (H0):** No hay diferencia significativa en los resultados clínicos y la disminución de la tasa de letalidad en pacientes con trauma severo que reciben ATX prehospitalario en comparación con aquellos que no lo reciben.
- b. **Hipótesis alterna (H1):** Existe una diferencia significativa en los resultados clínicos y la disminución de la tasa de letalidad en pacientes con trauma severo que reciben ATX prehospitalario en comparación con aquellos que no lo reciben.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1 Diseño del estudio: Revisión sistemática

Población, muestra y muestreo:

A. Población universo: Dado que realizamos una revisión sistemática, se incluyó todos los estudios accesibles en el repertorio de datos como: Pubmed, Scopus, Embase, Web of Science y Cochrane Library; y en los buscadores de literatura gris (Mednar y World wide science), que incluyeron resultados sobre el uso del ATX prehospitalario en pacientes con trauma severo.

a. Criterios de inclusión:

- ✓ Estudios primarios: cohortes de intervención y ensayos clínicos aleatorizados.

- ✓ Estudios disponibles en cualquier idioma.
- ✓ Estudios que incluyan pacientes con diagnóstico de trauma severo.
- ✓ Estudios que informen sobre los resultados de eficacia clínica y eventos adversos asociados al uso del ácido tranexámico prehospitalario

b. Criterios de exclusión:

- ✓ Revisiones narrativas.
- ✓ Reportes de casos.
- ✓ Series de casos.
- ✓ Estudios en población pediátrica.
- ✓ Estudios en pacientes gestantes.
- ✓ Estudios que se realizaron en animales o in vitro.

B. Muestra y muestreo:

- **Unidad de análisis:** Motores de búsqueda de artículos y estudios de investigación.
- **Unidad de muestreo:** Ensayos clínicos y estudios de cohortes de intervención.
- **Tamaño muestral:** No es imprescindible valorar el volumen de la muestra ya que es un estudio de revisión sistemática.

2.2 Definición operacional de variables

Variable	Tipo	Escala de medición	Registro
Variable de Exposición:			
Administración de ATX en fase prehospitalaria	Cualitativa	Nominal	1: SI / 0: NO
Variable de Respuesta:			
Mortalidad a las 24 horas	Cualitativa	Nominal	1: SI / 0: NO
Mortalidad a los 30 días	Cualitativa	Nominal	1: SI / 0: NO
Tiempo de estadía hospitalaria	Cuantitativa	Discreta	DÍAS 1,2,3,...
Complicaciones	Cualitativa	Nominal	1: SI / 0: NO
Variables Intervinientes:			
Género	Cualitativa	Nominal	1: Hombre / 0: Mujer
Edad	Cuantitativa	Discreta	AÑOS 18,19,20,...

2.3 Definición operacional

Variable Exposición	Definición operacional
Administración de ATX en fase prehospitalaria	Se considerará al paciente que haya recibido una infusión de 1g de ATX en 10 minutos vía intravenosa antes de su llegada al centro hospitalario (18)
Variable Respuesta	Definición operacional
Mortalidad 24 horas	Tasa de muertes producidas durante el ingreso a su servicio dentro de las 24 horas. (19)
Mortalidad 30 días	Tasa de muertes producidas durante el ingreso a su servicio dentro de los 30 días. (19)
Tiempo de estancia hospitalaria	Horas ó días en el que una persona utilizó un servicio ya sea de urgencias, hospitalización, UCE o UCI. (20)
Complicaciones	Se considerará los efectos adversos del uso del ácido tranexámico(21)
Variable Intervinientes	Definición operacional
Género	Caracteres sexuales que determinan el sexo femenino o masculino.
Edad	Cantidad de años cumplidos de un paciente.

2.4 Procedimiento y técnica:

Se hizo uso del programa Zotero como base de datos de los artículos recolectados y el programa Excel 2016 para registrar los datos de mayor importancia de aquellos estudios que sean seleccionados. La presente revisión se llevó a cabo bajo las recomendaciones dadas por PRISMA.(22) (Anexo 1)

a. **Selección de estudios:** Después de haber llevada a cabo el procesamiento de la estrategia de búsqueda en los subsiguientes repertorios de datos: Pubmed, Cochrane Library, Embase, Scopus y Web of Science; y en los buscadores de literatura gris (Mednar y World wide science), en donde se usará la siguiente expresión de búsqueda: ("tranexamic acid" OR "TXA") AND ("prehospital" OR "pre-hospital" OR "prehospital administration" OR "emergency medical service*" OR "prehospital care" OR "prehospital resuscitation" OR "Prehospital Transport" OR "ambulance") AND ("trauma" OR "severe trauma" OR "major trauma" OR "traumatic injury" OR "significant bleeding" OR "trauma-induced coagulopathy" OR "trauma-related haemorrhagic shock" OR "multiple trauma" OR "heorrhagic" OR "shock" OR "Hemorrhage After Injury" OR "bleeding" OR "hemorrhagic shock"), los duplicados fueron eliminados y dos colaboradores llevaron a cabo una revisión individual del título y resumen de cada artículo, seguido por la revisión del texto completo. Las investigaciones que responden a la interrogante principal fueron elegidos y seleccionados para las siguientes etapas de la revisión sistemática.

- b. Evaluación de heterogeneidad:** Cada estudio clínico original fue sometido a una evaluación clínica y metodológica, se evaluó la heterogeneidad estadística utilizando el índice I².
- c. Extracción y manejo de datos:** De manera independiente se llevó a cabo la recopilación de información haciendo uso de un cuadro en Microsoft Excel 2016 en el cual se consideraron datos como: autores, año de publicación, país, tipo de estudio, tipo de intervención, edad, género, tiempo de estancia hospitalaria, mortalidad a las 24 horas y a los 30 días, y efectos adversos.
- d. Evaluación de riesgo de sesgos:** El instrumento de colaboración Cochrane para estimar el sesgo en ECAS tipo RoB2 (23) se empleó para estimar el riesgo de sesgo en estudios que involucran ECAS, con 6 dominios evaluados (sesgo de selección, realización, detección, notificación, desgaste y otras formas de sesgo) y se los calificará de la siguiente manera: “riesgo bajo” o “riesgo alto” o “riesgo poco claro” de sesgo. La herramienta de evaluación de sesgo Robins I (24) se empleó para evaluar la probabilidad de sesgo en estudios observacionales para investigaciones de cohortes de intervención.
- e. Medidas de efecto:**
- Una vez encontrados las investigaciones con riesgo bajo de sesgo se procederá a ejecutar un análisis cuantitativo (metaanálisis). Las medidas de efecto calculadas serán DM, OR, HR según convenga. También, se consideró un IC del 95% para todas las valoraciones. Se

construirán gráfico de *forest plot* de modo general para el resultado inicial y gráficos de *forest plot* para los desenlaces secundarios.

2.5 Aspectos éticos:

Dado que esta investigación es de tipo secundaria, tuvo como unidad de análisis artículos de investigación primaria que fueron recopilados y por lo tanto se exoneró al comité de Ética e Investigación de UPAO.

III. RESULTADOS

3.1 Selección de los estudios

Después de revisar los repertorios de datos, se identificaron 1219 artículos. Tras eliminar 514 duplicados, los registros restantes fueron filtrados según su idoneidad en relación a los principios de elegibilidad, revisando tanto el título como el resumen. Esto resultó en la segregación de 696 artículos. Quedaron 9 registros restantes, se llevó a cabo un análisis del texto completo, descartando 4 debido a la falta de resultados, variables incorrectas o un desenlace final diferente. Finalmente, 5 estudios fueron incorporados a la revisión sistemática. (Figura 1)

IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS A TRAVÉS DE BASES DE DATOS Y REGISTROS

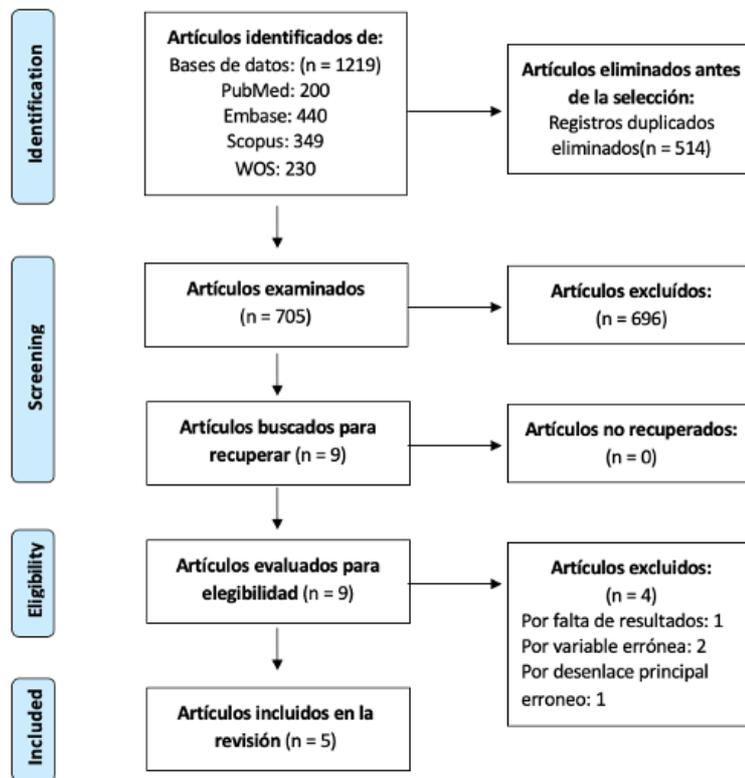


Figura 1. Flujograma de selección PRISMA

3.2 Características de los estudios incluidos

Después de completar la distinción basada en el texto completo, cinco artículos fueron incorporados a la revisión sistemática (2,25–28). Se realizaron en países como Estados Unidos, Qatar y Alemania. No obstante, entre las particularidades de los estudios, identificamos: ECA, estudios de cohortes retrospectivos y prospectivos. Se incluyó un total de 1423 pacientes que se les administró ácido tranexámico, comparado con 1429 pacientes que recibieron placebo. (tabla 1).

Tabla 1. Características de los estudios y resultados de los estudios incluidos

Nº	Autor	País	Tipo de Estudio	Intervención	Población total	Edad (promedio)	Género (Masculino %)	Tiempo de estancia hospitalaria (días)	Mortalidad (24 horas)	Mortalidad (30 días)	Efectos adversos (TEV %)
1	Francisco X Guyette, et al., 2020 (2)	EEUU	Ensayo clínico	Protocolo estándar	900 (ATX: 447 / P: 453)	ATX: 41 Placebo: 42	ATX: 73.2% Placebo: 74.8%	No se reporta	ATX: 16 Placebo: 17	ATX: 37 Placebo: 43	ATX: 12 Placebo: 7
2	Ayman El-Menyar, et al., 2020 (25)	Qatar	Estudio retrospectivo	Protocolo estándar	204 (ATX:102 / P:102)	ATX: 31 Placebo: 31	ATX: 98% Placebo: 91%	ATX: 18 Placebo: 23	No se reporta	ATX: 25 Placebo: 30	ATX: 4 Placebo: 2
3	Neeki, et al., 2018 (26)	EEUU	Estudio de cohorte observacional prospectivo	Protocolo estándar	724 (ATX:362 / P:362)	ATX: 38 Placebo: 38	ATX: 81% Placebo: 81%	ATX: 24 Placebo: 28	ATX: 7 Placebo: 13	ATX: 13 Placebo: 30	ATX: 2 Placebo: 2
4	Shiraishi, et al., 2017 (27)	Japón	Estudio retrospectivo	Protocolo estándar	507 (ATX:253 / P:254)	ATX: 57 Placebo: 56	ATX: 181 Placebo: 186	No se reporta	ATX: 8 Placebo: 10	ATX: 25 Placebo: 46	ATX: 3 Placebo: 5
5	Arasch Wafaisade, et al., 2016 (28)	Alemania	Estudio observacional retrospectivo multicéntrico	No reportado	516 (ATX:258 / P:258)	ATX: 43 Placebo: 41	ATX: 73% Placebo: 73%	ATX: 25 Placebo: 26	ATX: 15 Placebo: 32	ATX: 38 Placebo: 42	ATX: 4 Placebo: 10

1. El protocolo de intervención estándar fue la primera dosis: 1g de ATX en 100ml de C1Na 0.9% en 10min EV, si el paciente cumplió el criterio de inclusión, recibe una segunda dosis: 1g de ATX en 100ml de C1Na 0.9% en 8 horas EV

2. TEV: eventos tromboembólicos venosos. ATX: ácido tranexámico. ECG: escala de coma de Glasgow. PAS: presión arterial sistólica.

3.3 Estudios excluidos

Un total de cuatro artículos fueron eliminados por las siguientes razones: dos debido a tipos de artículos incorrectos, uno excluido por ser un resumen de congreso, y uno excluido por falta de resultados.

3.4 Riesgo de sesgo

En general, el artículo del ensayo clínico aleatorizado incluido en el estudio presentó un riesgo de sesgo con ciertas preocupaciones (Figura 2) y en relación a los 4 artículos de cohortes, 1 estudio fue calificados como riesgo significativo de sesgo, a la vez que 1 estudio fue calificado con algunas preocupaciones y los otros 2 estudios tuvieron bajo riesgo de sesgo (Figura 3)



FIGURA 2 – SESGO DE ESTUDIO ENSAYO CLÍNICO

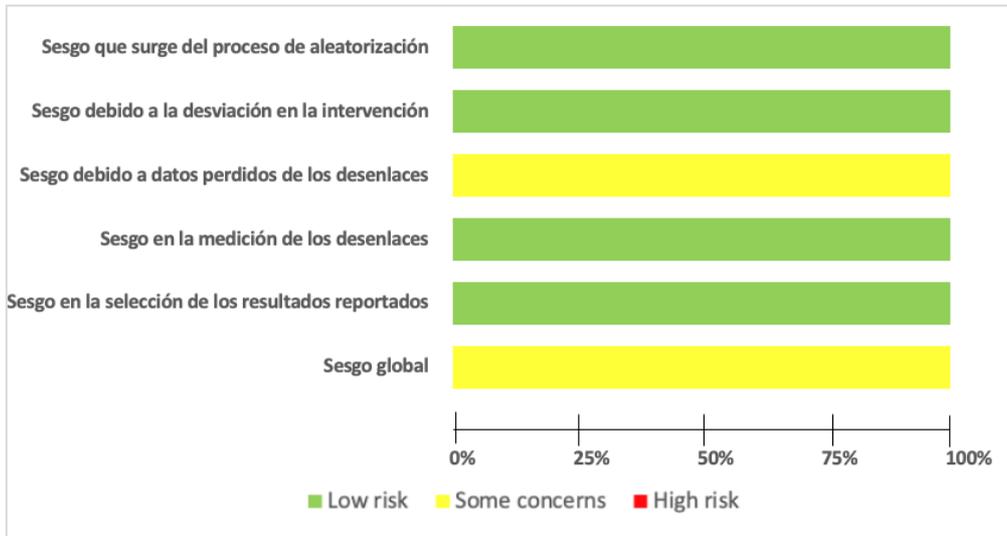


FIGURA 3 – SESGO DE ESTUDIO ENSAYO CLÍNICO

	Sesgo debido a la confusión	Sesgo en la selección de participantes en el estudio	Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo debido a la falta de datos	Sesgo en la medición de resultados	Sesgo en la selección de los resultados reportados	Sesgo global
El-Menyar; 2020	?	?	+	+	+	+	+	?
Neeki; 2018	?	?	+	+	+	+	+	+
Shiraishi; 2017	?	?	+	+	?	+	?	+
Wafaisdae; 2016	?	?	-	+	+	+	?	-

FIGURA 4 – SESGOS DE ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN NO ALEATORIZADO

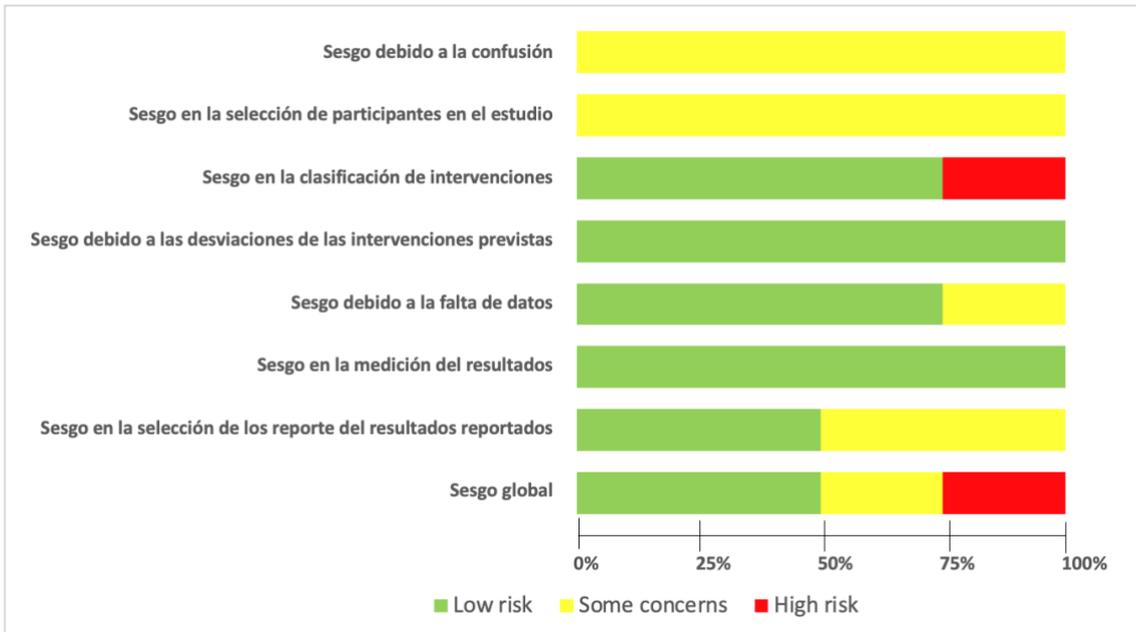


FIGURA 5 – SESGOS DE ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN NO ALEATORIZADO

SÍNTESIS DE DATOS

Estancia hospitalaria

Los artículos que evaluaron la estancia hospitalaria fueron 3 estudios de intervención no aleatorizados (cohortes). Un resultado de 722 pacientes se abarcaron en el análisis que recibieron tratamiento con ATX prehospitalario y 722 pacientes que fueron sometidos a un placebo. En conclusión se reveló una diferencia media (MD) de -3.25 días, con un IC del 95% que va desde -5.64 a -0.85 días, un valor $p = 0.008$. Es necesario destacar que se identificó una heterogeneidad significativa con un índice I² del 99%. (Figura 6)

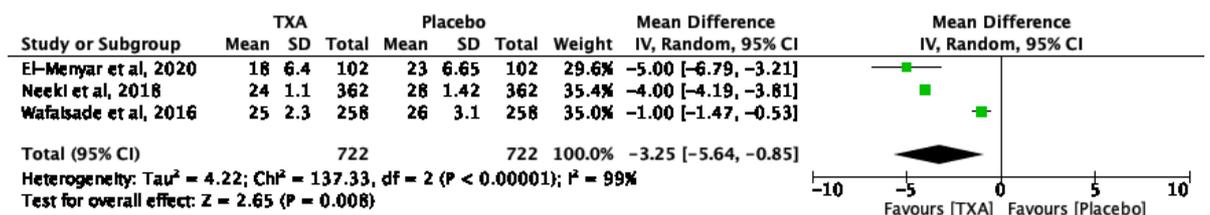


Figura 6. Comparación de la estancia hospitalaria en pacientes que recibieron TXA vs Placebo prehospitalario por trauma severo

Mortalidad a las 24 horas

Los artículos que evaluaron la mortalidad a las 24 horas fueron 1 estudio de intervención aleatorizada (ECA) y 3 estudios de intervención no aleatorizada (cohortes), los pacientes que recibieron ATX prehospitalario fueron 1320, dentro de estos 46 resultaron en mortalidad dentro de las primeras 24 horas en comparación a los 1327 pacientes que recibieron placebo, de los cuales 72 resultaron en mortalidad dentro de las primeras 24 horas. La observación del RR mostró un valor de 0.64, con IC del 95% entre 0.45 y 0.93, con un valor $p = 0.02$. También se detectó un índice I² del 0%. (**Figura 7**)

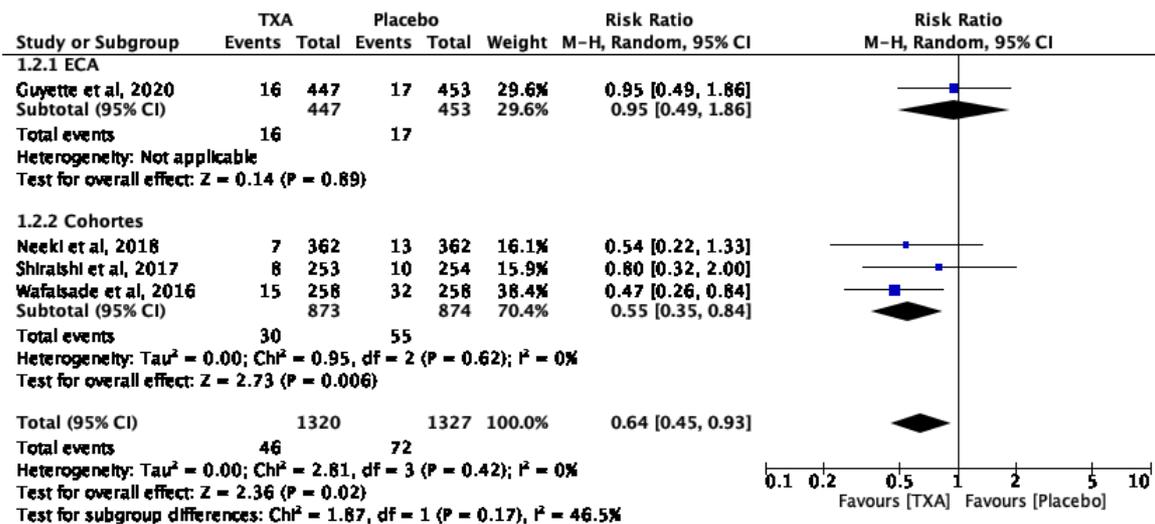


Figura 7. Comparación de la mortalidad a las 24 horas en pacientes que recibieron TXA vs Placebo prehospitalario por trauma severo

Mortalidad a los 30 días

Los artículos que evaluaron la mortalidad a los 30 días consistieron en 1 estudio de intervención aleatorizada (ECA) y 4 estudios de intervención no aleatorizada (cohortes). En total 975 pacientes recibieron ATX prehospitalario, de los cuales 138 fallecieron a los 30 días en comparación a 976 pacientes que recibieron placebo, de los cuales 191 fallecieron a los 30

días. El análisis de RR mostró un valor de 0.73, con un IC del 95% entre 0.59 y 0.89, con un valor de $p=0.002$. Sin embargo, se detectó un índice I² del 36% (**Figura 8**)

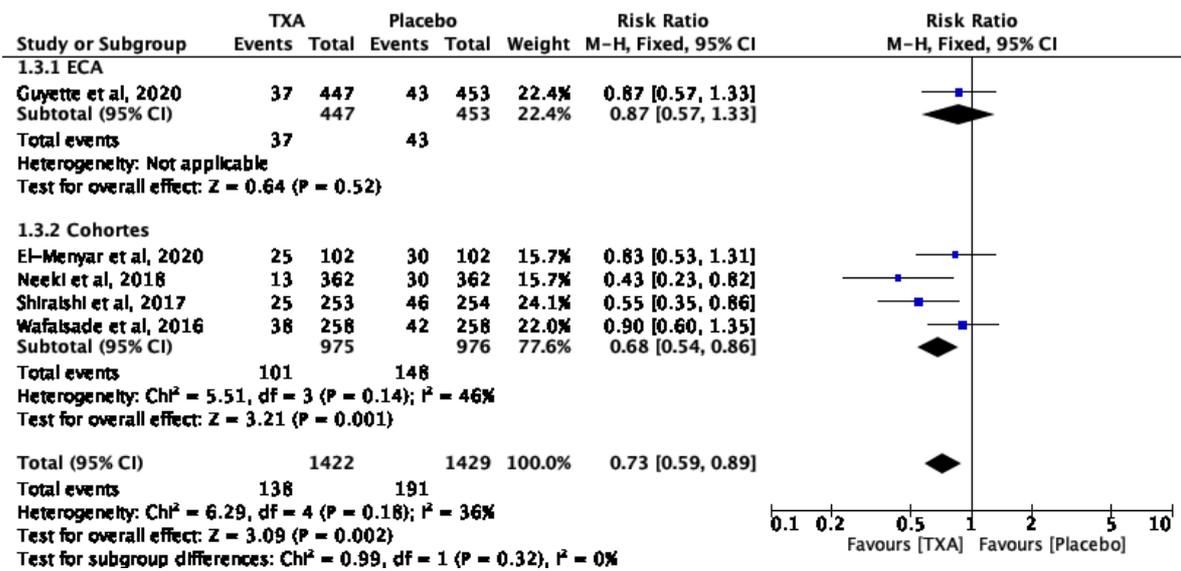


Figura 8. Comparación de la mortalidad a los 30 días en pacientes que recibieron TXA vs Placebo prehospitalario por trauma severo

Efectos adversos

Los artículos que evaluaron los efectos adversos fueron 1 estudio de intervención aleatorizada (ECA) y 4 estudios de intervención no aleatorizada (cohortes). Los pacientes que recibieron ATX prehospitalario fueron 1422, dentro de ellos 25 tuvieron efectos adversos, en contraste a los pacientes que recibieron placebo fueron 1429 de los cuales 24 tuvieron efectos adversos. Se obtuvo un RR de 0.96 con un IC de 95% que fluctúa entre 0.50 y 1.86, con un valor de $p=0.91$. Cabe destacar que se obtuvo una heterogeneidad del 20%. (**Figura 9**)

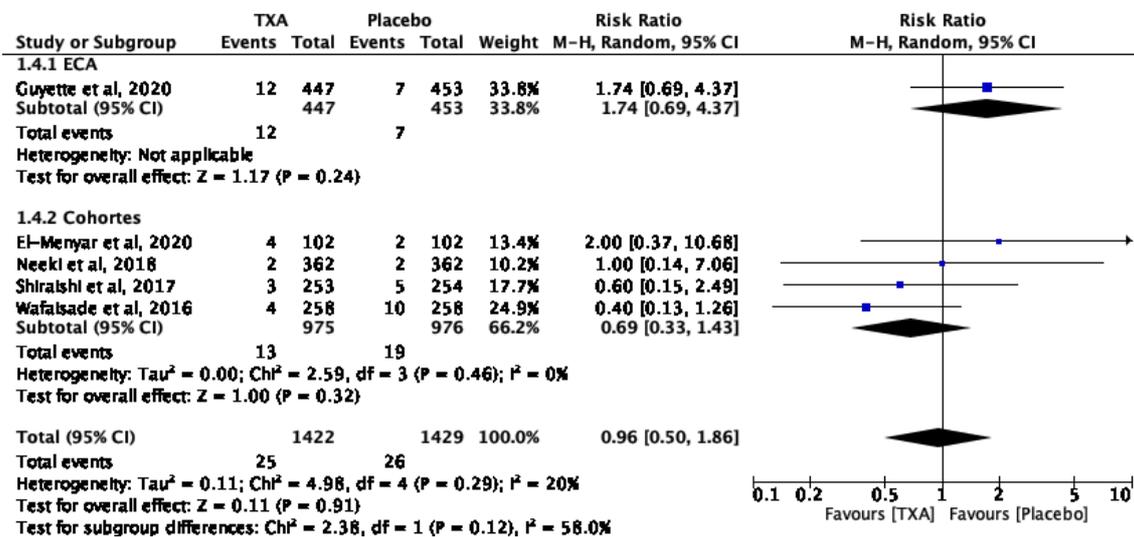


Figura 9. Comparación de los efectos adversos en pacientes que recibieron TXA vs Placebo prehospitalario por trauma severo

IV. DISCUSIÓN

El trauma severo representa la 6^o causa de letalidad y la 5^o entre las causas de discapacidad a nivel global (29,30), por lo tanto, constituye un desafío significativo para la salud pública a escala global, con un impacto significativo en la morbilidad y la carga económica.

Según datos epidemiológicos, se calcula que 5.8 millones de individuos sufren lesiones traumáticas severas cada año(31), lo que contribuye de manera sustancial a la carga global de enfermedad y discapacidad. El trauma severo afecta desproporcionadamente a poblaciones jóvenes y en edad laboral, lo que tiene implicaciones importantes para la productividad y el desarrollo socioeconómico, ya que afecta directamente la capacidad de trabajo y el potencial de contribución al crecimiento económico.

En el año 2021, en Perú los accidentes son muy significativos por lo que se registraron un total de 83,881 accidentes, de los cuales 49,519 ocasionaron heridas de trauma y resultaron en 3,032 fallecimientos. Lima representó el 52% de los casos, seguido por La Libertad y Arequipa, ambos con un 6% de los incidentes reportados (32). Estos datos subrayan la importancia de abordar la prevención y atención del trauma severo.

Podemos describir como paciente con trauma severo a aquella persona que presenta una ó múltiples lesiones traumáticas graves, causadas por fuerzas mecánicas y que puedan poner en peligro la vida ó causar consecuencias. Se considera una lesión grave individual aquella que es mayor de 3 puntos en la Escala Abreviada de Lesiones (AIS), o múltiples traumatismos de menos gravedad que sumen 15 puntos en la Escala de Gravedad Lesional (ISS).(33) Este marco ayuda a identificar y comprender la gravedad del trauma severo y a determinar la atención médica necesaria para estos pacientes.

La hemorragia es una complicación crítica que afecta a pacientes con trauma severo, y su manejo oportuno es crucial para la supervivencia. El ácido tranexámico, un agente antifibrinolítico, ha despertado interés en el campo prehospitalario debido a su potencial para reducir la pérdida de sangre y prosperar la respuesta en pacientes con trauma severo. La capacidad del ácido tranexámico para modular la cascada de coagulación y estabilizar los coágulos sanguíneos lo convierte en un candidato

prometedor para mitigar los efectos devastadores de la hemorragia en entornos prehospitalarios. (34)

Se exponen los resultados de un análisis detallado que investiga el suministro prehospitalario de ATX en pacientes con trauma severo. Se informa sobre la extensión de los efectos de dos enfoques terapéuticos: la administración de ácido tranexámico versus placebo. Los desenlaces evaluados incluyeron la estancia hospitalaria, la mortalidad a las 24 horas y la mortalidad a los 30 días. Además, se analizó los efectos adversos del uso de ATX. Estos hallazgos tienen implicaciones significativas en la atención médica y al tomar decisiones para mejorar el manejo prehospitalario de pacientes con trauma severo.

ESTANCIA HOSPITALARIA:

Se analizó el número de días que los pacientes estuvieron hospitalizados en 3 estudios de intervención no aleatorizada (cohortes). (MD de -3.25 con un IC al 95% [-5.64 - -0.85] $p = 0.008$, I² de 99%); este hallazgo respalda de la revisión sistemática llevada a cabo por Ayman El-Menyar, et al.(25), sí encontró una mejoría en duración de la hospitalización. Por otro lado, Roberts I (12) menciona que este hallazgo se explica por el incremento en la supervivencia de estos pacientes, así como por su necesidad de una atención médica más intensiva debido a sus lesiones más graves. Estos datos proporcionan una visión más completa sobre el transcurso de la permanencia hospitalaria en pacientes con trauma severo

y la influencia de suministrar ATX en este aspecto específico del manejo clínico.

MORTALIDAD A LAS 24 HORAS:

Con relación a este desenlace, nuestro estudio determinó que el tratamiento prehospitalario con ácido tranexámico resultó en una reducción significativa del 36% la mortalidad a las 24 horas en comparación del placebo, (RR de 0.64 con un IC al 95% [0.45 – 0.93] $p = 0.02$, I2 de 0%). Esta conclusión se alinea con los hallazgos de la revisión sistemática publicada por Arasch Wafaisade, et al.,(28) que demostró una tasa de mortalidad del 5.8% en pacientes tratados con ATX prehospitalario, en contraste con el 12.4% en pacientes tratados con placebo.

MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS:

En cuanto a este resultado, el estudio encontró que el uso del ácido tranexámico prehospitalario resultó en una disminución significativa del 27% de la mortalidad a los 30 días con el uso de ATX prehospitalario en contraste de placebo, (RR de 0.73 con un IC al 95% [0.59 – 0.89] $p = 0.002$ I2 de 36%). Todos los autores (2,25–28) que participaron en esta revisión sistemática mostraron consistentemente una disminución en la tasa de mortalidad a los 30 días. Este hallazgo respalda de manera sólida la eficacia del tratamiento y plantea la posibilidad de que suministrar ATX antes de llegar al hospital pueda influir de manera importante en la supervivencia a corto plazo de los pacientes con trauma severo.

EFFECTOS ADVERSOS:

La incidencia de los efectos adversos revelaron que el uso de ATX versus placebo, presentaron una tasa similar. Se obtuvo un RR de 0.96 con un IC de 95% que oscila entre 0.50 y 1.86, con un valor de $p=0.91$. Cabe destacar que se obtuvo una heterogeneidad del 20%. Todos los autores (2,25–28) informaron tasas de complicaciones similares entre estos dos métodos de tratamiento. Este hallazgo es relevante, ya que sugiere que tanto el uso exclusivo de ácido tranexámico como su combinación con otro agente no presentan diferencias significativas en términos de tasas de complicaciones. Este tipo de comparación es fundamental para evaluar la protección y validez de las formas de tratamiento en pacientes con trauma severo.

V. CONCLUSIONES

- El ácido tranexámico prehospitalario resulta efectivo, lo que resalta la importancia en su administración temprana.
- El ácido tranexámico administrado en la fase prehospitalaria muestra una reducción significativa en la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con trauma severo.
- A pesar de la reducción en la mortalidad, no se detectaron disparidades importantes en los efectos adversos entre las categorías de ATX y el grupo de placebo, lo que respalda su seguridad en esta situación.

VI. RECOMENDACIONES

- Se sugiere la aplicación temprana de ácido tranexámico en la fase prehospitalaria para pacientes con trauma severo, con el fin de maximizar su eficacia en disminuir la tasa de la mortalidad.
- Se debe tomar en cuenta la importancia de incorporar el ácido tranexámico como parte esencial del tratamiento del trauma en situaciones de sangrado importante o sospecha de este, sin importar la gravedad de la lesión.
- Se sugiere que futuras investigaciones se enfoquen en identificar estrategias para optimizar el uso de ATX en pacientes con trauma severo, especialmente aquellos con mayor amenaza de sangrado incontrolado.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vera-López JD. La respuesta del Sistema Médico de Emergencias y su relación con distintos resultados en salud en personas lesionadas por el tránsito de dos ciudades mexicanas. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 22 de octubre de 2018 [citado 9 de agosto de 2023];34(10). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018001005016&lng=es&tlng=es
2. Guyette FX, Brown JB, Zenati MS, Early-Young BJ, Adams PW, Eastridge BJ, et al. Tranexamic Acid During Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage After Injury: A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 5 de octubre de 2020;156(1):11-20.
3. Jiménez Vargas MF, Villalobos Romero B, Quirós Chaves K. Transfusión sanguínea masiva en shock hemorrágico. *Rev.méd.sinerg* [Internet]. 1 de mayo de 2022 [citado 16 de agosto de 2023];7(5):e795. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/795>
4. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 25 de enero de 2018 [citado 16 de agosto de 2023];378(4):370-9. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1705649>
5. Rodríguez Navarro D, Rodríguez Acosta M, Alfonso Alfonso LE, Castellanos Puerto E, Reyes Martínez ML, Quintana Ruiz M. Respuesta metabólica en el trauma. *Revista Cubana de Medicina Militar* [Internet]. marzo de 2012 [citado 23 de abril de 2024];41(1):96-104. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0138-65572012000100012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. Rodríguez Navarro D, Rodríguez Acosta M, Alfonso Alfonso LE, Castellanos Puerto E, Reyes Martínez ML, Quintana Ruiz M. Respuesta inmunitaria en el trauma. *Revista Cubana de Medicina Militar* [Internet]. marzo de 2012 [citado 23 de abril de 2024];41(1):87-95. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0138-65572012000100012&lng=es&nrm=iso&tlng=es

65572012000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es

7. Chico Fernández M, Mudarra Reche C. Las coagulopatías del trauma. *Med Intensiva* [Internet]. 1 de noviembre de 2019 [citado 23 de abril de 2024];43(8):497-9. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es-las-coagulopatias-del-trauma-articulo-S021056911830216X>
8. Duque P, Gonzalez-Zarco L, Martínez R, Gago S, Varela JA. Tranexamic acid use in severely injured patients, is it always appropriate? *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. mayo de 2021;68(5):301-3.
9. Imach S, Wafaisade A, Lefering R, Böhmer A, Schieren M, Suárez V, et al. The impact of prehospital tranexamic acid on mortality and transfusion requirements: match-pair analysis from the nationwide German TraumaRegister DGU®. *Critical Care* [Internet]. 4 de agosto de 2021 [citado 16 de agosto de 2023];25(1):277. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03701-7>
10. Kuo K, Palmer L. Pathophysiology of hemorrhagic shock. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. enero de 2022;32(S1):22-31.
11. Perel P, Ker K, Uribe CHM, Roberts I. Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 [citado 25 de agosto de 2023];(1). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010245.pub2/full?highlightAbstract=acid%7Ctranexamico%7Ctranexamic%7Cacido>
12. Roberts I. Tranexamic acid in trauma: how should we use it? *J Thromb Haemost*. junio de 2015;13 Suppl 1:S195-199.
13. 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* [Internet]. 27 de marzo de 2019 [citado 16 de agosto de 2023];23(1):98. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2347-3>
14. Ácido tranexámico lesión cerebral traumática aguda. *MPG Journal* [Internet]. 6 de febrero de 2020 [citado 25 de agosto de 2023];3(48). Disponible en: <https://mpgjournal.mpg.es/index.php/journal/article/view/350>

15. Mitra B, Bernard S, Gantner D, Burns B, Reade MC, Murray L, et al. Protocol for a multicentre prehospital randomised controlled trial investigating tranexamic acid in severe trauma: the PATCH-Trauma trial. *BMJ Open* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 16 de agosto de 2023];11(3):e046522. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/3/e046522>
16. Rezaie S. REBEL EM - Emergency Medicine Blog. 2019 [citado 25 de agosto de 2023]. Tranexamic Acid (TXA) for Everything that Bleeds? Disponible en: <https://rebelem.com/tranexamic-acid-txa-for-everything-that-bleeds/>
17. van Wessem KJP, Leenen LPH. Does Liberal Prehospital and In-Hospital Tranexamic Acid Influence Outcome in Severely Injured Patients? A Prospective Cohort Study. *World J Surg.* agosto de 2021;45(8):2398-407.
18. PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group, Gruen RL, Mitra B, Bernard SA, McArthur CJ, Burns B, et al. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. *N Engl J Med.* 13 de julio de 2023;389(2):127-36.
19. Definición de mortalidad general - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 5 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/mortalidad-general>
20. Zapata Goez LJ, Restrepo Hernández Y. Factores asociados a las estancias hospitalarias prolongadas no justificadas de pacientes mayores de 18 años en una institución de III nivel de complejidad en el Municipio de Rionegro. 25 de junio de 2019 [citado 25 de agosto de 2023]; Disponible en: <https://repository.ces.edu.co/handle/10946/4692>
21. Definición de complicación - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 5 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/complicacion>
22. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J*

Clin Epidemiol. octubre de 2009;62(10):e1-34.

23. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | Cochrane Bias [Internet]. [citado 9 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>

24. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study [Internet]. [citado 9 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-25>

25. El-Menyar A, Sathian B, Wahlen BM, Abdelrahman H, Peralta R, Al-Thani H, et al. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients: A 1:1 matched comparative study from a level 1 trauma center. Am J Emerg Med. febrero de 2020;38(2):266-71.

26. Neeki MM, Dong F, Toy J, Vaezazizi R, Powell J, Wong D, et al. Tranexamic acid in civilian trauma care in the California Prehospital Antifibrinolytic Therapy study. West J Emerg Med [Internet]. 2018;19(6):977-86. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L624789367&from=export>

27. Shiraishi A, Kushimoto S, Otomo Y, Matsui H, Hagiwara A, Murata K, et al. Effectiveness of early administration of tranexamic acid in patients with severe trauma. British Journal of Surgery [Internet]. 1 de mayo de 2017 [citado 11 de marzo de 2024];104(6):710-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bjs.10497>

28. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Böhmer AB, Gäßler M, Ruppert M. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. Crit Care [Internet]. 2016;20(1). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L610362994&from=export>

29. Alberdi F, García I, Atutxa L, Zabarte M. Epidemiología del trauma grave. Med Intensiva [Internet]. 1 de diciembre de 2014 [citado 9 de abril de 2024];38(9):580-8. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es-epidemiologia-del-trauma-grave-articulo-S0210569114001806>

30. World Health Organization. The top 10 causes of death. WHO. 2017. [:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/).
31. World Health Organization. Injuries and violence. The facts 2014. [:https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149798/9789241508018_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149798/9789241508018_eng.pdf).
32. Reporte-Defensorial-de-accidentes-de-tránsito-N01-Abril-2023.pdf [Internet]. [citado 3 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.defensoria.gob.pe/wp-content/uploads/2023/04/Reporte-Defensorial-de-accidentes-de-tr%C3%A1nsito-N01-Abril-2023.pdf>
33. PAI_ATG.pdf [Internet]. [citado 3 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/PAI_ATG.pdf
34. Piamo Morales AJ, Rojas MA, Piamo Morales AJ, Rojas MA. Uso de ácido tranexámico en las hemorragias. Revista Cubana de Cirugía [Internet]. diciembre de 2018 [citado 9 de abril de 2024];57(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-74932018000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es

VIII. ANEXOS

Anexo 1

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Expresión raíz de búsqueda

("tranexamic acid" OR "TXA") AND ("prehospital" OR "pre-hospital" OR "prehospital administration" OR "emergency medical service*" OR "prehospital care" OR "prehospital resuscitation" OR "Prehospital Transport" OR "ambulance") AND ("trauma" OR "severe trauma" OR "major trauma" OR "traumatic injury" OR "significant bleeding" OR "trauma-induced coagulopathy" OR "trauma-related hemorrhagic shock" OR "multiple trauma" OR "hemorrhagic" OR "shock" OR "Hemorrhage After Injury" OR "bleeding" OR "hemorrhagic shock")

Expresión de búsqueda por base de datos

PUBMED

("prehospital"[All Fields] OR "prehospitally"[All Fields] OR "pre-hospital"[All Fields] OR ("prehospital"[All Fields] OR "prehospitally"[All Fields]) AND ("administrable"[All Fields] OR "administrate"[All Fields] OR "administrated"[All Fields] OR "administrating"[All Fields] OR "administrations"[All Fields] OR "administred"[All Fields] OR "administered"[All Fields] OR "organization and administration"[Mesh Terms] OR ("organization"[All Fields] AND "administration"[All Fields]) OR "organization and administration"[All Fields] OR "administration"[All Fields])) OR (("emerge"[All Fields] OR "emerged"[All Fields] OR "emergence"[All Fields] OR "emergences"[All Fields] OR "emergencies"[Mesh Terms] OR "emergencies"[All Fields] OR "emergency"[All Fields] OR "emergent"[All Fields] OR "emergently"[All Fields] OR "emergents"[All

Fields] OR "emerges"[All Fields] OR "emerging"[All Fields]) AND ("medic"[All Fields] OR "medical"[All Fields] OR "medicalization"[Mesh Terms] OR "medicalization"[All Fields] OR "medicalizations"[All Fields] OR "medicalize"[All Fields] OR "medicalized"[All Fields] OR "medicalizes"[All Fields] OR "medicalizing"[All Fields] OR "medically"[All Fields] OR "medicals"[All Fields] OR "medicated"[All Fields] OR "medication s"[All Fields] OR "medics"[All Fields] OR "pharmaceutical preparations"[Mesh Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "medication"[All Fields] OR "medications"[All Fields]) AND "service*"[All Fields]) OR (("prehospital"[All Fields] OR "prehospitally"[All Fields]) AND "care"[All Fields]) OR (("prehospital"[All Fields] OR "prehospitally"[All Fields]) AND ("resuscitability"[All Fields] OR "resuscitate"[All Fields] OR "resuscitated"[All Fields] OR "resuscitates"[All Fields] OR "resuscitating"[All Fields] OR "resuscitation"[Mesh Terms] OR "resuscitation"[All Fields] OR "resuscitations"[All Fields] OR "resuscitative"[All Fields] OR "resuscitator"[All Fields] OR "resuscitators"[All Fields])) OR (("prehospital"[All Fields] OR "prehospitally"[All Fields]) AND ("biological transport"[Mesh Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "transport"[All Fields]) OR "biological transport"[All Fields] OR "transport"[All Fields] OR "membrane transport proteins"[Mesh Terms] OR ("membrane"[All Fields] AND "transport"[All Fields] AND "proteins"[All Fields]) OR "membrane transport proteins"[All Fields] OR "transporter"[All Fields] OR "transporters"[All Fields] OR "transportable"[All Fields] OR "transportation"[Mesh Terms] OR "transportation"[All Fields] OR "transportations"[All Fields] OR "transported"[All Fields] OR "transporter s"[All Fields] OR "transporting"[All Fields] OR "transports"[All Fields])) OR ("ambulance s"[All Fields] OR "ambulances"[Mesh Terms] OR "ambulances"[All Fields] OR "ambulance"[All Fields])) AND ("injuries"[Mesh Subheading] OR "injuries"[All Fields] OR "trauma"[All Fields] OR "wounds and injuries"[Mesh Terms] OR ("wounds"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "wounds and injuries"[All Fields] OR "trauma s"[All Fields] OR "traumas"[All Fields] OR ("sever"[All Fields] OR "severe"[All Fields] OR "severed"[All Fields] OR "severely"[All Fields] OR "severer"[All Fields] OR "severed"[All Fields] OR "severing"[All Fields] OR "severities"[All Fields] OR "severity"[All Fields] OR "severs"[All Fields]) AND ("injuries"[Mesh Subheading] OR "injuries"[All Fields] OR "trauma"[All Fields] OR "wounds and injuries"[Mesh

Terms] OR ("wounds"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "wounds and injuries"[All Fields] OR "trauma s"[All Fields] OR "traumas"[All Fields])) OR (("major"[All Fields] OR "majored"[All Fields] OR "majoring"[All Fields] OR "majorities"[All Fields] OR "majority"[All Fields] OR "majors"[All Fields]) AND ("injuries"[Mesh Subheading] OR "injuries"[All Fields] OR "trauma"[All Fields] OR "wounds and injuries"[Mesh Terms] OR ("wounds"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "wounds and injuries"[All Fields] OR "trauma s"[All Fields] OR "traumas"[All Fields])) OR ("wounds and injuries"[Mesh Terms] OR ("wounds"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "wounds and injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic injury"[All Fields]) OR (("significance"[All Fields] OR "significances"[All Fields] OR "significant"[All Fields] OR "significant"[All Fields]) AND ("bleedings"[All Fields] OR "hemorrhage"[Mesh Terms] OR "hemorrhage"[All Fields] OR "bleed"[All Fields] OR "bleeding"[All Fields] OR "bleeds"[All Fields])) OR ("trauma-induced"[All Fields] AND ("blood coagulation disorders"[Mesh Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "coagulation"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "blood coagulation disorders"[All Fields] OR "coagulopathies"[All Fields] OR "coagulopathy"[All Fields])) OR ("trauma-related"[All Fields] AND ("hemorrhagic shock"[All Fields] OR "shock, hemorrhagic"[Mesh Terms] OR ("shock"[All Fields] AND "hemorrhagic"[All Fields]) OR "hemorrhagic shock"[All Fields] OR ("hemorrhagic"[All Fields] AND "shock"[All Fields]))) OR ("multiple trauma"[Mesh Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "trauma"[All Fields]) OR "multiple trauma"[All Fields]) OR "hemorrhagic"[All Fields] OR ("shock"[Mesh Terms] OR "shock"[All Fields] OR "shocked"[All Fields] OR "shocking"[All Fields] OR "shocks"[All Fields]) OR (("blood"[Mesh Subheading] OR "blood"[All Fields] OR "blood"[Mesh Terms] OR "bloods"[All Fields] OR "hematology"[All Fields] OR "hematology"[Mesh Terms] OR "hematology"[All Fields] OR "hematoma"[All Fields] OR "hematoma"[Mesh Terms] OR "hematoma"[All Fields] OR "hemorrhage"[All Fields] OR "hemorrhage"[Mesh Terms] OR "hemorrhage"[All Fields] OR "hemorrhages"[All Fields] OR "hemorrhages"[All Fields] OR "hemorrhagic"[All Fields] OR "hemorrhaging"[All Fields] OR "hematologist"[All Fields] OR "hematomas"[All Fields] OR "hematomas"[All Fields] OR "hematoma s"[All Fields] OR "hematoma"[All Fields] OR "hemorrhaged"[All Fields] OR "hemorrhagic"[All Fields] OR "hemorrhagically"[All Fields] OR "hemorrhaging"[All

Fields]) AND "After"[All Fields] AND ("injurie"[All Fields] OR "injured"[All Fields] OR "injuries"[Mesh Subheading] OR "injuries"[All Fields] OR "wounds and injuries"[Mesh Terms] OR ("wounds"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "wounds and injuries"[All Fields] OR "injurious"[All Fields] OR "injury s"[All Fields] OR "injured"[All Fields] OR "injuries"[All Fields] OR "injury"[All Fields])) OR ("bleedings"[All Fields] OR "hemorrhage"[Mesh Terms] OR "hemorrhage"[All Fields] OR "bleed"[All Fields] OR "bleeding"[All Fields] OR "bleeds"[All Fields]) OR ("hemorrhagic shock"[All Fields] OR "shock, hemorrhagic"[Mesh Terms] OR ("shock"[All Fields] AND "hemorrhagic"[All Fields]) OR "hemorrhagic shock"[All Fields] OR ("hemorrhagic"[All Fields] AND "shock"[All Fields])) AND ("tranexamic acid"[Mesh Terms] OR ("tranexamic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "tranexamic acid"[All Fields] OR "TXA"[All Fields])

EMBASE

('emergency care'/exp OR 'acute care' OR 'acute medical care' OR 'emergency care' OR 'emergency health care' OR 'emergency medical care' OR 'patient care, prehospital' OR 'pre-hospital care' OR 'pre-hospital patient care' OR 'prehospital care' OR 'prehospital patient care') AND ('injury'/exp OR 'back injuries' OR 'back injury' OR 'back trauma' OR 'injuries' OR 'injuries, poisonings, and occupational diseases' OR 'injury' OR 'injury force' OR 'injury pattern' OR 'injury rate' OR 'major trauma' OR 'reinjuries' OR 'reinjury' OR 'sprains and strains' OR 'trauma' OR 'trauma mechanism' OR 'traumatic injury' OR 'traumatic lesion' OR 'wounds and injuries') AND ('tranexamic acid'/exp OR '4 amino methylcyclohexane carboxylate' OR '4 aminomethylcyclohexanecarbonic acid' OR '4 aminomethylcyclohexanecarboxylic acid' OR 'amcha' OR 'amca' OR 'amchafibrin' OR 'amikapron' OR 'aminomethyl cyclohexane carboxylic acid' OR 'aminomethyl cyclohexanecarboxylic acid' OR 'aminomethylcyclohexane carbonic acid' OR 'aminomethylcyclohexane carboxylic acid' OR 'aminomethylcyclohexanecarbonic acid' OR 'aminomethylcyclohexanecarboxylic acid' OR 'aminomethylcyclohexanocarboxylic acid' OR 'aminomethylcyclohexanoic acid' OR 'amstat' OR 'anexan' OR 'antivoff' OR 'anvitoff' OR 'caprilon (tranexamic acid)' OR 'cis 4

aminomethylcyclohexanecarboxylic acid' OR 'cis aminomethyl cyclohexanecarboxylic acid' OR 'cl 65336' OR 'cl65336' OR 'cyclocapron' OR 'cyclokapron' OR 'cyklo-f' OR 'cyklocapron' OR 'cyklokapron' OR 'espercil' OR 'exacyl' OR 'femstrual' OR 'fibrinon' OR 'frenolyse' OR 'hemostan' OR 'hexacapron' OR 'hexakapron' OR 'htb 003' OR 'htb003' OR 'hy 004' OR 'hy004' OR 'kalnex' OR 'lb 1148' OR 'lb1148' OR 'lysteda' OR 'menstralite' OR 'micranex' OR 'para aminomethylcyclohexane carboxylic acid' OR 'rikaparin' OR 'ronex' OR 'rp 18429' OR 'rp18429' OR 'spotof' OR 'statraxen' OR 'theranex' OR 'tramic' OR 'tranex' OR 'tranexam' OR 'tranexamic acid' OR 'tranexanic acid' OR 'tranexic' OR 'trans 1 aminomethylcyclohexane 4 carboxylic acid' OR 'trans 4 (aminomethyl) cyclohexane 1 carboxylic acid' OR 'trans 4 (aminomethyl) cyclohexane carbonic acid' OR 'trans 4 (aminomethyl) cyclohexanecarboxylic acid' OR 'trans 4 aminomethylcyclohexane 1 carboxylic acid' OR 'trans 4 aminomethylcyclohexane carboxylic acid' OR 'trans 4 aminomethylcyclohexanecarboxylic acid' OR 'trans achma' OR 'trans amcha' OR 'trans aminomethyl cyclohexane carboxylic acid' OR 'trans aminomethylcyclohexane carboxylic acid' OR 'trans aminomethylcyclohexanecarboxylic acid' OR 'transamin' OR 'transaminomethylcyclohexane carboxylic acid' OR 'transexamic acid' OR 'traxamic' OR 'trenaxin' OR 'trenolk' OR 'ugurol' OR 'unixam' OR 'xp 12b' OR 'xp12b')

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY (("tranexamic acid" OR "TXA") AND ("prehospital" OR "pre-hospital" OR "prehospital administration" OR "emergency medical service*" OR "prehospital care" OR "prehospital resuscitation" OR "Prehospital Transport" OR "ambulance") AND ("trauma" OR "severe trauma" OR "major trauma" OR "traumatic injury" OR "significant bleeding" OR "trauma-induced coagulopathy" OR "trauma-related hemorrhagic shock" OR "multiple trauma" OR "hemorrhagic" OR "shock" OR "Hemorrhage After Injury" OR "bleeding" OR "hemorrhagic shock"))

ANEXO 2

TABLAS DE EXTRACCIÓN DE DATOS

TABLA 2. TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA

AUTOR	ÁCIDO TRANEXÁMICO			PLACEBO		
	̄	DS	MUESTRA	̄	DS	MUESTRA
Guyette, et al (2020)	-	-	-	-	-	-
El-Menyar, et al (2020)	18	6.4	102	23	6.65	102
Neeki, et al (2018)	24	1.1	362	28	1.42	362
Shiraishi, et al (2017)	-	-	-	-	-	-
Wafaisade, et al (2016)	25	2.3	258	26	3.1	258

TABLA 3. MORTALIDAD A LAS 24 HORAS

AUTOR	ÁCIDO TRANEXÁMICO		PLACEBO	
	EVENTOS	MUESTRA	EVENTOS	MUESTRA
Guyette, et al (2020)	16	447	17	453
El-Menyar, et al (2020)	-	-	-	-
Neeki, et al (2018)	7	362	13	362
Shiraishi, et al (2017)	8	253	10	254
Wafaisade, et al (2016)	15	258	32	258

TABLA 4. MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS

AUTOR	ÁCIDO TRANEXÁMICO		PLACEBO	
	EVENTOS	MUESTRA	EVENTOS	MUESTRA
Guyette, et al (2020)	37	447	43	453
El-Menyar, et al (2020)	25	102	30	102
Neeki, et al (2018)	13	362	30	362
Shiraishi, et al (2017)	25	253	46	254
Wafaisade, et al (2016)	38	258	42	258

TABLA 5. EFECTOS ADVERSOS (TVP)

AUTOR	ÁCIDO TRANEXÁMICO		PLACEBO	
	EVENTOS	MUESTRA	EVENTOS	MUESTRA
Guyette, et al (2020)	12	447	7	453
EI-Menyar, et al (2020)	4	102	2	102
Neeki, et al (2018)	2	362	2	362
Shiraishi, et al (2017)	3	253	5	25
Wafaisade, et al (2016)	4	258	10	258