

**Evaluación de los antifibrinolíticos tópicos en cirugía cardíaca:
revisión sistemática, metaanálisis y análisis secuencial de ensayos**

Residente:

Jorge Leandro Pinilla Ojeda

Trabajo presentado como requisito para optar por el título de:

Especialista en Anestesiología

Fellow:

Andrés Felipe Herazo Cubillos

Trabajo presentado como requisito para optar por el título de:

Especialista en Anestesia Cardiotorácica

Bogotá – Colombia

2024

**Evaluación de los antifibrinolíticos tópicos en cirugía cardíaca:
revisión sistemática, metaanálisis y análisis secuencial de ensayos**

Autores

Jorge Pinilla-Ojeda

Andrés Felipe Herazo-Cubillos

Juan Sebastián Montoya-Beltrán

Laura Ramírez-Herrera

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Departamento de Anestesiología

Universidad del Rosario

Bogotá – Colombia

2024

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Evaluación de los antifibrinolíticos tópicos en cirugía cardíaca: revisión sistemática, metaanálisis y análisis secuencial de ensayos

Instituciones participantes: Universidad del Rosario – Fundación Cardioinfantil - LaCardio

Tipo de investigación: Metaanálisis

Residente: Jorge Leandro Pinilla Ojeda

Fellow: Andrés Felipe Herazo Cubillos

Investigadores: Juan Sebastián Montoya Beltrán, Laura Ramírez Herrera,

Asesor clínico o temático: Juan Sebastián Montoya Beltrán,

Asesor metodológico: Laura Ramírez Herrera

Tabla de contenido

1. Introducción	10
1.1. Planteamiento del problema	10
1.2. Justificación.....	11
2. Marco Teórico	12
2.1. Antifibrinolíticos.....	13
2.2. Enfermedad Renal.....	16
2.3. Convulsiones.....	16
2.4. Cirugía Cardíaca	18
2.5. Costos y desenlaces	19
2.6. LAAF tópicos	20
2.6.1. LAAF tópicos en cirugía cardíaca.....	20
3. Pregunta de investigación	22
4. Objetivos.....	23
4.1. Objetivo general.....	23
4.2. Objetivos específicos.....	23
5. Metodología.....	23
5.1. Tipos y diseños de estudio a incluir:	23
5.2. Población	24
5.3. Tamaño de muestra	24
5.4. Desenlaces.....	25
5.5. Criterios de selección.....	25
5.5.1. Criterios de inclusión de estudios.....	25
5.5.2. Criterios de exclusión	25
5.6. Variables	25

5.6.1.	Definición de Variables.....	25
5.7.	Plan de análisis.....	32
5.7.1.	Análisis de Subgrupos	33
5.7.2.	Proceso de recolección de la información	33
5.7.2.1.	Selección de estudios:	33
5.7.2.2.	Extracción y gestión de datos:	34
5.7.3.	Control de Sesgos y Error	34
5.7.4.	Análisis del grado de evidencia.....	34
5.7.5.	Análisis estadístico.....	34
6.	Aspectos éticos.....	36
7.	Administración del proyecto.....	38
7.1.	Cronograma	38
8.	Resultados.....	39
8.1.	Resultados de la búsqueda y características del estudio	39
8.2.	Resultado principal.....	44
8.2.1.	Pérdida sanguínea postoperatoria – Total reportado.....	44
8.2.2.	Pérdida sanguínea postoperatoria por dosificación de LAAF	44
8.2.3.	Pérdida de sangre postoperatoria con doble vía de administración	45
8.2.4.	Pérdida de sangre postoperatoria en CABG.....	45
8.2.5.	Pérdida de sangre postoperatoria por grupo de edad.....	45
8.2.6.	Pérdida de sangre postoperatoria – a las 12 y 24 horas	45
8.3.	Resultados secundarios	46
8.3.1.	Cambio en parámetros hematológicos.....	46
8.3.2.	Volumen y tasa de transfusión.....	46

8.3.3.	Tasa general de complicaciones.....	47
8.3.4.	Duración de la estancia	47
8.3.5.	Riesgo de sesgo en los estudios incluidos	47
8.4.	Sesgo de publicación.....	47
8.5.	Evaluación de Heterogeneidad y Análisis de Sensibilidad.....	48
8.6.	Análisis Secuencial de Ensayos (TSA)	48
8.7.	Calificación de las Recomendaciones, Evaluaciones, Desarrollo y Evaluaciones (GRADE).....	49
9.	Discusión.....	49
10.	Conclusiones.....	54
11.	Bibliografía.....	56
12.	Anexos.....	64
12.1.	Anexo 1. Estrategia de búsqueda	64
12.2.	Anexo 2. Diagrama de efectos.....	68
12.3.	Anexo 3. Diagrama de efectos del sangrado total informado con modelo de efectos fijos	69
12.4.	Anexo 4. Análisis de sensibilidad con los coeficientes de correlación de los puntajes de cambio.	70
12.5.	Anexo 5. Diagrama de efectos del sangrado total informado por dosis en un modelo de efectos fijos.....	74
12.6.	Anexo 6. Diagrama de efectos del sangrado total informado con el uso de bypass cardiopulmonar en un modelo de efectos fijos.	75
12.7.	Anexo 7. Diagrama de efectos del sangrado total informado por tiempo en un modelo de efectos fijos.	76
12.8.	Anexo 8. Diagrama de efectos del sangrado a las 24 horas informado en un modelo de efectos fijos.....	77

12.9. Anexo 9. Diagrama de efectos del sangrado a las 12 horas informado en un modelo de efectos fijos.....	77
12.10. Anexo 10. Diagrama de efectos de los cambios en los puntajes de hemoglobina informado en un modelo de efectos fijos asumiendo un coeficiente de correlación de 0.5.....	78
12.11. Anexo 11. Diagrama de efectos de cambio en hematocrito informado en un modelo de efectos fijos asumiendo un coeficiente de correlación de 0.5.....	78
12.12. Anexo 12. Diagrama de efectos de cambio en el conteo plaquetario informado en un modelo de efectos fijos asumiendo un coeficiente de correlación de 0.5.	79
12.13. Anexo 13. Diagrama de efectos de cambio del fibrinógeno informado en un modelo de efectos fijos asumiendo un coeficiente de correlación de 0.5.	79
12.14. Anexo 14. Diagrama de efectos de cambio del PTT informado en un modelo de efectos fijos asumiendo un coeficiente de correlación de 0.5.....	80
12.15. Anexo 15. Diagrama de efectos de cambio del INR informado en un modelo de efectos fijos asumiendo un coeficiente de correlación de 0.5.....	80
12.16. Anexo 16. Análisis de los resultados secundarios con un modelo de efectos aleatorios.....	81
12.17. Anexo 17. Diagrama de efectos de la estancia en la unidad de cuidados intensivos con un modelo de efectos aleatorios.	84
12.18. Anexo 18. Diagrama de efectos de la duración de la hospitalización con un modelo de efectos aleatorios.....	84
12.19. Anexo 19. Evaluación usando la herramienta RoB2 para estudios individuales.....	85
12.20. Anexo 20. Resumen de la evaluación con la herramienta RoB2.	86
12.21. Anexo 21. Evaluación de ROBINS-I en estudios individuales no aleatorizados.....	86

12.22.	Anexo 22. Resumen de la evaluación de ROBINS-I en estudios no aleatorizados.....	87
12.23.	Anexo 23. Representación gráfica de: (A) sesgo de publicación, (B) análisis secuencial de ensayos, (C) GOSH plot para el desenlace primario.....	87
12.24.	Anexo 24. Gráfico de diagnóstico de influencia de los estudios incluidos para el sangrado total reportado.....	88
12.25.	Anexo 25. Gráfico de diagnóstico de influencia de los estudios incluidos para el volumen de RBC transfundido.	89
12.26.	Anexo 26. Gráfico de Baujat de los estudios incluidos para el sangrado total reportado.	89
12.27.	Anexo 27. Gráfico de Baujat de los estudios incluidos para el volumen de PRBC transfundido.	90
	Anexo 28. Diagrama de efectos del análisis Leave-One-Out para el sangrado total reportado.	91
12.28.	Anexo 29. Diagrama de efectos del análisis Leave-One-Out para el volumen de PRBC transfundidos.....	92
12.30.	Anexo 31. Gráfico GOSH (representación gráfica de la heterogeneidad del estudio) para el volumen de glóbulos rojos transfundidos.	94
12.31.	Anexo 32. Grado de recomendaciones	95

Resumen

Introducción: Los antifibrinolíticos análogos de lisina (LAAF), como el ácido tranexámico (TXA) y el ácido épsilon-aminocaprónico (EACA), ayudan a reducir la pérdida de sangre en cirugía cardíaca de alto riesgo. Estos agentes inhiben la fibrinólisis, disminuyendo el sangrado y la necesidad de transfusiones, lo cual reduce el riesgo de infecciones, estancia hospitalaria prolongada, morbilidad y mortalidad. Aunque la administración intravenosa está respaldada, el uso tópico de LAAF podría mejorar la hemostasia, aunque la evidencia es limitada.

Métodos: Se realizaron búsquedas en Pubmed, Embase, MEDLINE, Cochrane CENTRAL y Clarivate WoS hasta el 31 de agosto de 2024, de estudios que compararan TXA o EACA tópicos con placebo en cirugía cardíaca. La extracción de datos se realizó independientemente, evaluando la calidad con RoB2/ROBINS-I. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios de derSimonian-Laird y análisis de sensibilidad y secuencial de pruebas.

Resultados: El metaanálisis incluyó 26 estudios con 2,624 pacientes, en su mayoría adultos, sometidos a bypass de arteria coronaria (CABG) y cirugías valvulares. El LAAF redujo la pérdida de sangre postoperatoria en 174 mL ($p < 0.00001$), el volumen de PRBC (DM -0.6 unidades, $p = 0.00006$) y los requerimientos de PFC (RR 0.69, $p = 0.03$). No hubo diferencias significativas en las tasas de complicaciones, aunque se observó alta heterogeneidad.

Conclusión: La administración tópica de LAAF disminuye la pérdida de sangre postoperatoria y los volúmenes de transfusión de PRBC y PFC sin aumentar el riesgo de complicaciones.

Registro: PROSPERO CRD42024579777

Palabras clave: Cirugía cardíaca, Ácido tranexámico, Ácido épsilon-aminocaprónico, Análogos de lisina, Tópico, Sangrado

1. Introducción

La cirugía cardíaca genera importantes alteraciones homeostáticas, especialmente cuando se utiliza el bypass cardiopulmonar, lo que provoca un aumento significativo del sangrado y una coagulopatía considerable¹⁻³. Desde hace algún tiempo, ha surgido un gran interés en reducir el sangrado y optimizar los recursos transfusionales, ya sea mediante la optimización de los valores de hemoglobina, permitiendo mayores pérdidas sanguíneas tolerables o empleando técnicas de ahorro de sangre como el Cell Saver o el uso de antifibrinolíticos⁴. Los antifibrinolíticos se utilizan dentro de las medidas farmacológicas para reducir el sangrado intraoperatorio. Diversos estudios demuestran que este grupo de medicamentos ha logrado reducir la tasa de sangrado y la necesidad de transfusiones⁴⁻⁹. En cirugía cardíaca, su uso es común, ya que los pacientes sometidos a estos procedimientos tienen un riesgo de sangrado del 50-60%, lo cual incrementa el requerimiento transfusional posterior y se asocia con un aumento en la tasa de infecciones, la estancia hospitalaria, la necesidad de reintervenciones y la mortalidad¹⁰⁻¹².

Actualmente, los antifibrinolíticos utilizados son análogos de la lisina (LAAF), entre los cuales se encuentran el ácido tranexámico (TXA) y el ácido épsilon-aminocapróico (EACA)⁶⁻⁸; el TXA es más potente y se asocia con reducciones significativas del sangrado. Existe otro antifibrinolítico con un mecanismo de acción diferente, que actúa como inhibidor de la proteasa, con mayor actividad antifibrinolítica, aunque diversos estudios han demostrado un aumento en las complicaciones renales y cardiovasculares, razón por la cual fue retirado del mercado. Sin embargo, aún se utiliza en Canadá para pacientes seleccionados con alto riesgo de sangrado en cirugía cardíaca^{3,13}.

1.1.Planteamiento del problema

Los procedimientos cardíacos generan una alta comorbilidad a corto y mediano plazo¹. En el postoperatorio quirúrgico, el requerimiento transfusional puede documentarse en el 50-60 % de los pacientes. Mantener estrategias adecuadas para reducir estos requerimientos transfusionales ha planteado grandes desafíos a nivel institucional, regional y mundial.

Por ello, el uso de antifibrinolíticos ha ido aumentando de forma progresiva. Inicialmente, el fármaco disponible fue la aprotinina (un inhibidor de proteasa), que debió retirarse del mercado debido a complicaciones cardiovasculares, renales, entre otras. Posteriormente, se introdujeron el TXA y el EACA. En la práctica actual, se recomienda el uso intravenoso de antifibrinolíticos en cirugía cardíaca, con la dosis ajustada según la función renal del paciente^{1,2,7}. Sin embargo, en cirugía cardíaca, el uso de dosis altas se asocia con un mayor riesgo de complicaciones, como la aparición de convulsiones, debido al mecanismo de antagonismo de glicina causado por los antifibrinolíticos análogos de la lisina^{14,15}. A partir de este hallazgo, se ha propuesto el uso de antifibrinolíticos por vía no intravenosa, basándose en la experiencia de uso tópico en cirugía ortopédica^{16,17}, cirugía plástica¹⁷ y de otorrinolaringología, entre otras^{8,18}.

El objetivo de este estudio fue analizar si el uso de TXA y EACA como solución para el lavado mediastinal reduce el sangrado postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, con una consecuente disminución en el requerimiento transfusional y en las principales complicaciones asociadas, como el aumento de la estancia hospitalaria, la necesidad de transfusiones y la mortalidad.

1.2. Justificación

El sangrado postoperatorio en cirugía cardíaca aumenta la necesidad de transfusiones, lo que implica una mayor estancia hospitalaria, costos y morbimortalidad para los pacientes.

Existen datos que indican que los pacientes que requieren reintervenciones y transfusiones en las primeras 24 horas posteriores a una cirugía cardíaca generan un gasto adicional de aproximadamente 11,000 dólares^{1,2,6,7}. Además, el programa de manejo de sangre del paciente (Patient Blood Management o PBM)^{2,19} señala que las transfusiones son una de las intervenciones actualmente más sobreutilizadas, con más del 50% de transfusiones inapropiadas, lo que contribuye al aumento de costos intrahospitalarios y a desenlaces no favorables, como los mencionados previamente².

El TXA endovenoso reduce el sangrado y la necesidad de transfusiones postoperatorias^{6,7}. Su aplicación tópica podría lograr una reducción igual o incluso mayor en estos desenlaces, con una probable menor incidencia de convulsiones postoperatorias.

2. Marco Teórico

Los procedimientos quirúrgicos y el traumatismo generan alteraciones en la homeostasis fisiológica de la coagulación sanguínea^{10-12,19}. Es conocido que el sangrado y el requerimiento transfusional son factores clave que contribuyen al aumento de infecciones, estancia hospitalaria, morbilidad y desenlaces no favorables en el postoperatorio¹.

Por ello, desde hace algunos años se han implementado estrategias para aumentar la tolerancia al sangrado, tales como la optimización preoperatoria de los niveles de hemoglobina para mejorar la tolerancia a las pérdidas permisibles, el uso de eritropoyetina en pacientes seleccionados y la hemodilución normovolémica, entre otros⁴.

También se han desarrollado estrategias para reducir el sangrado intraoperatorio, especialmente en cirugía cardíaca y en casos de trauma^{4,6,20}. El uso de LAAF, principalmente el TXA y el ácido EACA, son los principales fármacos utilizados con este propósito y han demostrado una mejoría en la mortalidad¹.

Desde 2011, el programa de PBM ha señalado que las transfusiones son una de las intervenciones con mayor sobreutilización en la actualidad, con más del 50 % de transfusiones inapropiadas^{1,2}. Esto conlleva un aumento de los costos intrahospitalarios y de desenlaces no favorables, como los ya mencionados. Este programa se basa en tres pilares principales: optimización de la hemoglobina, minimización de la pérdida sanguínea y mayor tolerancia a la anemia.

En cirugía cardíaca, los LAAF son los fármacos más comúnmente empleados para reducir el sangrado y el requerimiento transfusional postoperatorio^{3,6,7}.

2.1. Antifibrinolíticos

La fibrinólisis desempeña un papel fundamental en la homeostasis de la coagulación^{21,22}. Su activación ocurre principalmente mediante la conversión del plasminógeno inactivo en plasmina. Esta plasmina también puede generarse a través de la activación endotelial, el factor activador del plasminógeno y la activación mediada por calicreína. La inhibición de la fibrinólisis está regulada por el inhibidor del factor activador del plasminógeno, el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina y la alfa2-antiplasmina. Por lo tanto, en condiciones fisiológicas, siempre existen mecanismos reguladores de la coagulación que mantienen la homeostasis^{3,6}.

Después de una lesión tisular, ya sea por trauma o intervención quirúrgica, la fibrinólisis puede alterarse, lo que conduce a sangrados o coagulopatías²¹.

Los antifibrinolíticos inhiben la fibrinólisis y, cuando se usan de manera electiva, disminuyen el sangrado postoperatorio. Los principales antifibrinolíticos son la aprotinina, un inhibidor de proteasa, y los LAAF, como el TXA y el ácido EACA³.

La aprotinina, descubierta y aislada del pulmón bovino en 1936, se utilizó inicialmente para tratar la pancreatitis en 1960^{5,13}. En 1987, Royston y colaboradores la introdujeron en cirugía cardíaca, y en 1993 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) la aprobó para pacientes sometidos a cirugía cardíaca de alto riesgo¹³. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición amplia de proteasas, actuando sobre la tripsina, la calicreína y la elastasa. Además de su potente efecto antifibrinolítico, tiene un efecto antiinflamatorio, que disminuye la inflamación posterior a la circulación extracorpórea³.

Los LAAF de uso común más empleados, y su mecanismo de acción inhibe la fibrinólisis al prevenir la formación de plasmina. Estos análogos se unen al plasminógeno en el receptor de lisina, donde normalmente se uniría la fibrina para la formación de plasmina (Figura 1), con una vida media de 80-120 minutos³.

El TXA es al menos siete veces más potente que el EACA en la reducción del sangrado y del requerimiento transfusional. El TXA ahorra un promedio de 300 ml de sangre por paciente sometido a cirugía cardíaca, con un riesgo relativo de transfusión de aproximadamente el 32 %. Por su parte, el EACA ahorra un promedio de 200 ml de sangre por paciente, con una reducción en el riesgo transfusional cercana al 30 %³.

De lo anterior se concluye que los antifibrinolíticos disminuyen la cantidad de sangrado y el requerimiento transfusional, sin impactar significativamente la necesidad de reintervención y con un incremento bajo en eventos trombóticos.

El estudio CRASH-2²⁰, cuyo objetivo fue determinar el beneficio del TXA en pacientes politraumatizados, evidenció una reducción en la mortalidad con el uso de ácido tranexámico a una dosis de 1 gramo intravenoso durante las primeras tres horas posteriores al trauma, idealmente antes de la primera hora, seguido de una infusión de 1 gramo intravenoso durante ocho horas. No se observó un aumento en fenómenos embólicos, lo cual respalda firmemente el uso de TXA en pacientes con trauma para reducir la mortalidad.

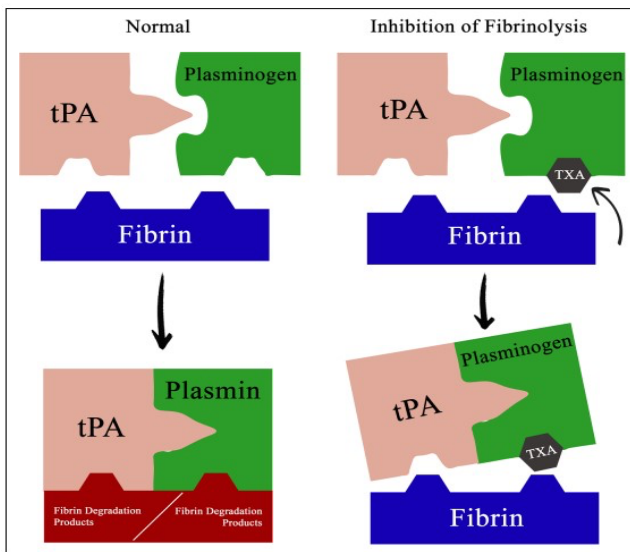


Figura 1. Mecanismo de acción de los antifibrinolíticos análogos de la lisina.

Los estudios iniciales mostraron un beneficio superior de la aprotinina en comparación con los LAAF, ya que demostró una mayor eficacia en la reducción del requerimiento

transfusional de glóbulos rojos y, a dosis altas, una menor incidencia de reintervenciones (8). Sin embargo, en 2008, la aprotinina fue retirada del mercado debido a estudios observacionales que señalaron un aumento en las complicaciones cardiovasculares, neurológicas y renales en comparación con LAAF^{5,23}.

El ensayo clínico BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial)⁵ documentó un aumento en la mortalidad con el uso de aprotinina, aunque presentó fallas metodológicas significativas. Como resultado, en 2012, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) levantó la restricción para el uso de aprotinina, recomendando su uso profiláctico en pacientes adultos con alto riesgo de hemorragia grave sometidos a cirugía cardíaca, en quienes se espera la necesidad de transfusión de al menos tres unidades de glóbulos rojos^{3,7}.

La activación de la fibrinólisis también depende del tipo de cirugía y de la extensión de la lesión tisular. Esta activación es mayor en procedimientos ortopédicos y articulares mayores, en comparación con otras cirugías no cardíacas. En tales procedimientos, se generan complejos trombina-antitrombina, que se liberan localmente junto con otros productos inflamatorios, los cuales viajan al pulmón y desencadenan un efecto procoagulante. Para restablecer la homeostasis, esto inicia un proceso de fibrinólisis^{21,22}.

En la literatura se describen diferentes protocolos de dosificación de TXA, con evidencia de su utilidad en una variedad de procedimientos quirúrgicos, tales como cirugía cardíaca, corrección de escoliosis, cirugía compleja de columna y reparación de craneosinostosis en pacientes pediátricos²⁴. También se recomienda su uso en casos de trauma¹⁶, como se ya se mencionó en el ensayo CRASH-2²⁰, y en hemorragias obstétricas²⁵. En estos escenarios, se indica un bolo de 1 gramo de TXA, seguido de una infusión de 1 gramo durante 8 horas. Existen esquemas de dosis “altas” y “bajas”; la mayoría de los estudios definen una dosis alta como aquella con un bolo >10 mg/kg y dosis baja cuando es menor de 10 mg/kg. Al comparar ambas dosis, no se observan diferencias significativas en el sangrado o en el requerimiento transfusional entre los dos grupos, aunque las dosis altas se asocian con un aumento en las convulsiones y en la lesión renal²².

La dosis de TXA necesaria para inhibir la fibrinólisis es de 10 – 15 mcg/ml in vitro^{26,27}. Para mantener concentraciones de TXA por encima de 20 mcg/ml, se recomienda una dosis de carga de 5.4 mg/kg y una velocidad de infusión de 5 mg/kg/hora en un bypass cardiopulmonar de 2.5 litros, ajustando según la función renal del paciente²⁶.

El EACA, aunque menos potente que el ácido tranexámico, actúa también como un análogo de la lisina. La inhibición de la fibrinólisis se logra a concentraciones de 130 mcg/ml, alcanzadas con una dosis de 100 mg/kg cada cuatro horas. Otro esquema consiste en una dosis de 150 mg/kg en la inducción, seguida de una infusión de 30 mg/kg/h, que mantiene niveles plasmáticos adecuados de manera constante.

2.2.Enfermedad Renal

La enfermedad renal afecta a más de 800 millones de personas en todo el mundo y se asocia con un mayor riesgo de sangrado intraoperatorio y aumento del requerimiento transfusional en el postoperatorio, lo cual incrementa la morbimortalidad²⁸.

El TXA se elimina principalmente por vía renal. Por lo tanto, los pacientes con enfermedad renal y una tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min (según la ecuación de Cockcroft-Gault) tienen un mayor riesgo de sufrir convulsiones. La principal recomendación es emplear LAAF con una tasa de filtración glomerular superior a 30 ml/min²⁹.

2.3.Convulsiones

Como se mencionó previamente, existen dos mecanismos de acción en los antifibrinolíticos. Uno de ellos es la inhibición de la proteasa, al cual pertenece la aprotinina, que fue retirada del mercado hace algún tiempo³.

La aparición de convulsiones genera aumento en la estancia hospitalaria y la mortalidad aproximadamente en un 2.5% en comparación en personas que no presentan episodios convulsivos. Varios estudios han documentado que existe mayor incidencia de convulsiones si se utilizan dosificaciones altas de antifibrinolíticos, adicional hay otros factores como: sexo

femenino, la edad avanzada, la mala salud general, disfunción renal, trastornos neurológicos o cardiovasculares previos, paro circulatorio hipotérmico profundo, tiempo prolongado de bypass cardiopulmonar o tiempo prolongado de pinzamiento aórtico. también tienen mayor riesgo que se relacionan con aparición de convulsiones^{14,15}.

Los LAAF pueden atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica y generar la aparición de estos efectos indeseados. Se ha documentado que en cirugía cardíaca posterior a suspender la infusión de TXA las concentraciones de este pueden aumentar o no tener ninguna disminución a nivel líquido cefalorraquídeo, lo contrario que sucede en el plasma que posterior a suspender la infusión aparece un descenso de las concentraciones plasmáticas. El mecanismo de aparición de las convulsiones se basa en la inhibición del receptor GABA-A y glicina, actuando como un antagonista competitivo, esto genera un desbalance a nivel cortical con predominio de neurotransmisores excitatorios y aparición de convulsiones^{3,14,15}.

La inhibición cerebral puede darse por 2 mecanismos: simpática y tónica. Las corrientes sinápticas son eventos rápidos y transitorios que se activan con concentraciones cercanas a la saturación del agonista, las corrientes tónicas se generan con concentraciones ambientales bajas del transmisor. La inhibición tónica es más frecuente al realizar modificaciones con la glicina, el ácido tranexámico al tener una estructura molecular similar a la glicina genera la inhibición de esta con la aparición de convulsiones. Al momento no existe un medicamento que sea análogo de la glicina, sin embargo, dado que es inhibición tónica los anestésicos son moduladores de los receptores de glicina, retirando el efecto del ácido tranexámico a nivel del sistema nervioso central³.

Dado lo comentado previamente, el momento en los cuales los pacientes presentan mayor incidencia de convulsiones, son las primeras horas en la unidad de cuidado intensivo, cuando aún existe concentración de TXA con poco efecto de anestésicos que podrían resolver este antagonismo inhibitorio. También se podría considerar el lorazepam para el tratamiento de las convulsiones, en lugar de otras benzodiazepinas que tienen una duración de acción más corta^{14,15}.

2.4.Cirugía Cardíaca

La cirugía cardíaca es un procedimiento con alto riesgo de sangrado, cerca del 50-60% de los pacientes requerirá transfusión intra o postoperatoria de hemoderivados alogénicos^{1,2,4,6}.

Hay varios factores que influyen en la incidencia de sangrado en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca los cuales son:

Cirugía mayor o que sea muy invasiva, uso pre e intraoperatorio de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, requerimiento de hipotermia, utilización de bypass cardiopulmonar.

En cuanto a características individuales de cada paciente que se relacionan con mayor tasa de sangrado son las siguientes:

Edad avanzada, anemia preoperatoria, alteración en la función plaquetaria, superficie corporal pequeña, sexo femenino, cirugía urgente, reintervención.

Los pacientes que presentan pérdida masiva de sangre, definida como: transfusión de por lo menos 5 unidades de glóbulos rojos durante el día de procedimiento. Se asocian con un aumento de 8 veces en la mortalidad, de acuerdo con un estudio que incluyó más de 9.000 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea¹.

En cirugía cardíaca de acuerdo con las recomendaciones del programa PBM, Asociación Europea de Cirugía cardíaca y Asociación Europea de anestesiología cardiorácica, el uso de antifibrinolíticos hace parte del enfoque esencial del tratamiento farmacológico^{1,2,6-8}.

En los procedimientos cardiovasculares se evidencian trastornos homeostáticos, principalmente con la utilización de bypass cardiopulmonar en la cual la sangre al pasar por las cánulas plásticas del bypass genera activación de la coagulación, lo que va a aumentar el consumo de factores con desequilibrio posterior en la homeostasis, facilitando al sangrado^{10-12,21}.

Adicional a la disminución de factores de coagulación, los niveles de fibrinógeno pueden disminuir hasta un 40%^{30,31}, las plaquetas se activan y disminuye su agregación¹⁰; Inicialmente en la circulación extracorpórea la cantidad total de trombina se disminuye dada la heparinización, sin embargo, de forma opuesta los niveles de trombina se elevan al final del bypass cardiopulmonar dada la mayor formación de coágulos dado el paso de la sangre por el circuito¹². La elevación del factor activador del plasminógeno puede permanecer elevado inclusive 2 horas posteriores al finalizar el bypass cardiopulmonar³².

Esta elevación de trombina favorece al aumento del factor activador del plasminógeno, que conlleva a la activación de fibrinólisis para mantener la homeostasis fisiológica^{21,22,27}. Sin embargo, dada la disminución de fibrinógeno, plaquetas y factores de coagulación con un aumento de fibrinólisis y aumento de plasmina, la cual va a alterar aún más la agregación plaquetaria, a través del receptor GPIb, lo que va a generar sangrado secundario a fibrinólisis aumentada en este grupo de pacientes¹. La elevación de fibrina y fibrinólisis simultánea conducirá a un estado hemorrágico conocido como coagulopatía de consumo^{6,21}.

Sería lógico creer que la cirugía cardiaca sin circulación extracorpórea tendría menor riesgo de sangrado postoperatorio secundario a fibrinólisis, dado que como se mencionó previamente hay otros factores que influyen en el sangrado posoperatorio en cirugía cardiaca. Con la cirugía cardiaca fuera de bomba igualmente se produce fibrinólisis, pero con menor severidad que la producida por el bypass cardiopulmonar, a las 24 horas postoperatorias se establece una generación de trombina y fibrinólisis igual que en la cirugía con bypass cardiopulmonar.

2.5. Costos y desenlaces

La hemorragia postoperatoria en cirugía cardiaca genera complicaciones graves tales como: graves, como sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal y muerte^{6,7,17}. Adicional mayor requerimiento de reintervención y por lo mencionado previamente mayor costo en recursos.

Aproximadamente un 3 a 5% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca requerirá un procedimiento de reintervención por sangrado. Aproximadamente el costo de un paciente con sangrado posoperatorio excesivo que se podría definir como requerimiento de reintervención por sangrado o sangrado > 800 mililitros en 4 horas en tubo torácico fue de: 11.266 dólares por paciente. La mortalidad aumenta en los pacientes con sangrado excesivo, aproximadamente un 22.4% de los pacientes con sangrado excesivo fallece en comparación con un 5.5% de pacientes con postoperatorio de cirugía cardíaca^{1,2}.

2.6.LAAF tópicos

En los últimos años ha surgido el interés en gran variedad de procedimiento quirúrgicos tales como: Plásticos y reconstructivos, otorrinolaringológicos, ortopédicos, entre otros, la utilización de ácido tranexámico tópico para favorecer la disminución de sangrado y formación de hematomas postoperatorios, sin diferencias en complicaciones en comparación con el grupo control de no utilización de LAAF tópicos¹⁷.

Los estudios en cirugías ortopédicas principalmente cadera y rodilla han documentado disminución en tasas de sangrado sin aumento en riesgo de tromboembolismo venoso profundo. lo que estaría a favor de la utilización de ácido tranexámico tópico en esta población quirúrgica^{16,33}.

2.6.1. LAAF tópicos en cirugía cardíaca

De acuerdo con lo mencionado previamente los pacientes en postoperatorio de cirugía cardíaca tienen mayor riesgo de complicaciones postoperatorias y mortalidad.

En Estados Unidos anualmente se consumen 15 millones de hemoderivados de forma anual y la cirugía cardíaca requiere al 10-15% de este recurso^{2,19}.

El programa PBM recomienda la administración de TXA con el fin de reducir el sangrado y la tasa transfusional, en pacientes con riesgo de sangrado moderado o alto, con un nivel de recomendación 1A con recomendación fuerte a favor de esta intervención^{1,2}.

El programa PBM aconseja la realización de la escala TRUST, la cual va a arrojar una puntuación y determinar un riesgo de sangrado. (tabla 1 y 2). También indican una

recomendación para el ajuste de TXA en pacientes con alteración en las pruebas de función renal. (Tabla 3)^{2,18}.

Tabla 1. Ítems evaluados escala TRUST

PREDICTOR PREOPERATORIO	VALOR
Hb < 13.5 g/dl	1
Peso < 77 Kg	1
Sexo femenino	1
Edad > 65 años	1
Cirugía no programada	1
Creatinina > 1.36 mg/dl	1
Cirugía no aislada	1
Cirugía cardíaca previa	1

Tabla 2. Riesgo de sangrado de acuerdo con puntuación.

RIESGO DE SANGRADO	PUNTUACIÓN TRUST	ESCALA	PROBABILIDAD DE TRANSFUSIÓN
BASAL	0		0-19%
BAJO	1		20-39%
INTERMEDIO	2		50-59%
ALTO	3		60-79%
MUY ALTO	4-8		80-100%

Tabla 3. Ajuste de dosis en alteración de la función renal.

FILTRADO GLOMERULAR (ml/min/1.73m ²)	DOSIS RECOMENDADA (mg/kg)	DE CARGA	DOSIS DE MANTENIMIENTO (mg/kg/h)
≥60	30		10
30-60	30		5
<30 o DIÁLISIS	30		5

3. Pregunta de investigación

¿El uso de antifibrinolíticos tópicos análogos de la lisina, en el campo quirúrgico disminuye el riesgo de sangrado postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca?

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Evaluar la eficacia del uso de LAAF tópico en reducción del sangrado postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

4.2. Objetivos específicos

- 4.2.1. Determinar si el uso de LAAF se asocia con mayor riesgo de lesión renal o convulsiones, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca
- 4.2.2. Establecer una relación entre el uso de LAAF y menos días de estancia en unidad de cuidados intensivos.
- 4.2.3. Establecer diferencias de sangrado postoperatorio en las primeras 24 horas en los grupos a estudiar.
- 4.2.4. Establecer mortalidad postoperatoria en pacientes a los cuales se indicó LAAF tópico versus placebo
- 4.2.5. Determinar el requerimiento transfusional de cada hemocomponente en el grupo intervención vs placebo.

5. Metodología

Esta revisión sistemática y metaanálisis se registró prospectivamente en el Registro Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO) bajo el número de protocolo CRD42024579777. El registro de datos, la realización del metaanálisis y la presentación de informes siguieron el Manual de Colaboración Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones³⁴ y las directrices de la Declaración de Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA)³⁵.

5.1. Tipos y diseños de estudio a incluir:

Mediante consultas estructuradas adaptadas a cada base de datos, se realizaron búsquedas electrónicas en las siguientes bases de datos hasta la fecha actual para identificar estudios relevantes:

- PubMed

- Ovid MEDLINE
- Embase
- Cochrane Central
- Índice de citas científicas (Web of Science)

A través de búsquedas de palabras clave, se buscaron en las siguientes bases de datos de ensayos clínicos para identificar protocolos en curso en curso con resultados completos o parciales reportados:

- ClinicalTrials.gov (www.ClinicalTrials.gov)
- Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud.

Los autores incluyeron estudios adicionales a partir del análisis de las referencias de los estudios incluidos, si cumplían los criterios de inclusión. Los autores también solicitaron solicitar asesoramiento de expertos para identificar estudios no publicados que sean relevantes para la consulta principal. No se incluyeron restricciones de idioma ni de edad. Se omitieron de la consideración los ensayos controlados aleatorios por grupos cruzados. Los estudios en animales y los ensayos no clínicos, como los experimentos in vitro y ex vivo, se excluyeron de la revisión.

5.2.Población

Se incluyeron estudios que involucraran participantes de todos los grupos de edad que se sometían a cirugía cardíaca, siempre que cumplieran con los criterios del grupo de intervención y del grupo control. Para mantener un enfoque pragmático, no se impuso ninguna definición específica de sangrado. Además, tanto las cirugías con bomba como las cirugías sin bomba se incluyeron dentro del análisis.

5.3.Tamaño de muestra

No se estimó tamaño de la muestra teniendo en cuenta que se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de todos los estudios publicados sobre el uso de LAAF tópico en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

5.4.Desenlaces

El desenlace principal a evaluar fue el sangrado postoperatorio. Los desenlaces secundarios influidos fueron: volumen de transfusión de glóbulos rojos (PRBC), volumen de transfusión de plaquetas, volumen de transfusión de plasma fresco congelado (FFP), cambio en los valores de estudios hematológicos, tasa de reintervención, convulsiones, evento cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, mortalidad por cualquier causa, arritmias, estancia en unidad de cuidados intensivos y estancia hospitalaria.

5.5.Criterios de selección

5.5.1. Criterios de inclusión de estudios

- Estudios aleatorizados controlados, sin grupo control no se incluyeron.
- Estudios observacionales que incluyeran el uso e LAAF tópico en pacientes sometidos a cirugía cardíaca
- Pacientes sometidos a cirugía cardíaca, independiente del procedimiento quirúrgico a realizar.
- Uso de LAAF tópicos versus placebo, independiente de su uso endovenoso.
- Uso de LAAF en cavidad mediastinal o paraesternal.
- Se incluyeron todos los estudios sin restricción de edad ni género.
- Se incluyeron estudios sin importar idioma en el cual se publicaron.

5.5.2. Criterios de exclusión

- Se excluyen grupos de pacientes a los cuales se les suministro aprotinina.
- Estudios que realicen comparación de LAAF tópicos contra utilización endovenosa únicamente.
- Estudios que no reporten los desenlaces de interés planteados en los objetivos del estudio.

5.6.Variables

5.6.1. Definición de Variables

Tabla 4. Definición de variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION	TIPO	ESCALA Y UNIDADES
De identificación del estudio			
Año de publicación	Año de publicación del estudio	Cuantitativa discreta	Número absoluto
País	País o países de origen de los datos publicados	Cualitativa	Adimensional
Idioma	Idioma del manuscrito recuperado	Cualitativa	Adimensional
Número de pacientes	Número de pacientes en grupo intervención y control	Cuantitativa discreta	n
LAAF Intervención	Antifibrinolítico análogo de lisina utilizado de manera tópica como intervención	Cualitativa	Adimensional TXA: 0 EACA: 1
Dosis LAAF	Dosis de LAAF tópico utilizada	Cuantitativa continua	TXA: Gramos EACA: Unidades internacionales

Control	Tipo de control utilizado de manera tópica	Cualitativo	Adimensional	No administración de LAAF: 0 Solución salina: 1
Volumen placebo	Volumen de solución salina utilizado en grupo control	Cuantitativo continuo	Mililitros (ml)	
Sitio de administración	Lugar anatómico de colocación del LAAF o placebo	Cualitativo	Adimensional	TXA: Pared torácica EACA: 1
Tipo de estudio	Diseño de estudio realizado	Cuantitativa discreta	Adimensional	RCT: 0 Observacional: 1
CPB	Utilización de bypass cardiopulmonar en la población de estudio	Cualitativa	Adimensional	0: Off-Pump 1: On-Pump 2: Ambos
Administración dual	Administración de LAAF endovenosa simultanea tanto a grupo intervención como grupo control	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: S

Tipo de cirugía	Tipo de cirugías incluidas en el estudio	Cualitativa	Politémica	0: CABG 1: Valvular 2: Congénitas 3: Otra
Desenlaces				
Sangrado postquirúrgico	Volumen de sangrado calculado individualmente por cada estudio	Cuantitativa continua	Mililitros + SD	
Tiempo reportado	Tiempo de sangrado reportado por cada estudio	Cuantitativa discreta	Horas	
Mortalidad	Numero de eventos en grupos de intervención y control	Cuantitativa discreta	Numero de eventos	
Re-exploración	Numero de eventos de Re-exploración por sangrado en grupos de intervención y control	Cuantitativa discreta	Numero de eventos	
Convulsiones	Numero de eventos de convulsiones en grupos de	Cuantitativa discreta	Numero de eventos	

	intervención y control		
Stroke	Numero de eventos de ACV/AIT en grupos de intervención y control	Cuantitativa discreta	Numero de eventos
Arritmias	Numero de eventos de arritmias de novo en grupos de intervención y control	Cuantitativa discreta	Numero de eventos
Infarto	Numero de eventos de infarto en grupos de intervención y control	Cuantitativa discreta	Numero de eventos
Estancia en UCI	Tiempo es estancia hospitalaria reportada en grupo intervención y control	Cuantitativa continua	Días + SD
Estancia Hospitalaria	Tiempo es estancia hospitalaria reportada en grupo	Cuantitativa continua	Días + SD

	intervención y control		
Hemoglobina	Score de cambio entre valor preoperatorio y postoperatorio en las primeras 24 horas en grupo intervención y control	Cuantitativa continua	Gramos / decilitro + SD
Hematocrito	Score de cambio entre valor preoperatorio y postoperatorio en las primeras 24 horas en grupo intervención y control	Cuantitativa continua	Porcentaje + SD
Fibrinógeno	Score de cambio entre valor preoperatorio y postoperatorio en las primeras 24 horas en grupo intervención y control	Cuantitativa continua	miligramos / decilitro + SD
Plaquetas	Score de cambio entre valor	Cuantitativa continua	Unidades/microlitro + SD

	preoperatorio y postoperatorio en las primeras 24 horas en grupo intervención y control		
PTT	Score de cambio entre valor preoperatorio y postoperatorio en las primeras 24 horas en grupo intervención y control	Cuantitativa continua	Segundos + SD
INR	Score de cambio entre valor preoperatorio y postoperatorio en las primeras 24 horas en grupo intervención y control	Cuantitativa continua	adimensional + SD
Volumen de transfusión de GRE	Volumen de transfusión requerido durante las primeras 24 horas en grupo	Cuantitativa continua	unidades + SD (1 Unidad = 300ml)

	intervención y control		
Requerimiento de transfusión GRE	Requerimiento de transfusión del hemoderivado en las primeras 24 horas en grupo intervención y control	Cuantitativa Ordinal	Numero de eventos
Requerimiento de transfusión PFC	Requerimiento de transfusión del hemoderivado en las primeras 24 horas en grupo intervención y control	Cuantitativa Ordinal	Numero de eventos
Requerimiento de transfusión PLT	Requerimiento de transfusión del hemoderivado en las primeras 24 horas en grupo intervención y control	Cuantitativa Ordinal	Numero de eventos

5.7. Plan de análisis

Se obtuvieron los datos de los estudios individuales utilizando cocientes de riesgo (HR) para preservar los datos de tiempo hasta el evento de los estudios individuales. Los efectos del

tratamiento para los puntos finales binarios se compararon utilizando cocientes de riesgo (HR) agrupados o razón de disparidad (OR) con intervalos de confianza del 95%. Para combinar resultados continuos de diferentes estudios, ajustando el peso de cada uno según el tamaño de su muestra y la variabilidad de sus datos, se utilizaron diferencias de medias ponderadas. La heterogeneidad se evaluó con la prueba Q de Cochran y las estadísticas I^2 ; los valores p inferiores a 0,10 e $I^2 > 25\%$ se considerarán significativos para la heterogeneidad. La decisión de utilizar un modelo de efectos aleatorios o de efectos fijos se tomó después de una evaluación crítica de todos los estudios incluidos. Se utilizará Review Manager 5.4 (Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca) para el análisis estadístico.

5.7.1. Análisis de Subgrupos

De acuerdo con la recolección de datos y si se encuentran disponibles al realizar la búsqueda se realizó el análisis de los siguientes subgrupos:

- Población adulta y pediátrica
- Pacientes sometidos a cirugía con bomba versus fuera de bomba
- Cirugía valvular o únicamente revascularización miocárdica (CABG)
- Cirugía para CABG (Única) o CABG + Cambio valvular (Combinaciones).
- Antifibrinolítico endovenoso y tópico o únicamente endovenoso

5.7.2. Proceso de recolección de la información

5.7.2.1. Selección de estudios:

Los autores de la revisión (JSM y JLP) examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes mediante la aplicación web y móvil Rayyan para revisiones sistemáticas © 2022 (www.rayyan.ai), clasificándolos como "incluidos" para los estudios elegibles o potencialmente elegibles, "tal vez" para los que tienen un potencial poco claro y "excluidos" para los que están fuera del alcance del metaanálisis. Para evaluar la reproducibilidad entre los evaluadores que seleccionaron los estudios se utilizó el porcentaje de acuerdo, los conflictos persistentes se resolvieron mediante discusión o decisión de un tercero (LRH). Se identificaron y excluyeron los duplicados, y se cotejaron varios informes del mismo estudio.

El proceso de selección se documentó con suficiente detalle para completar el diagrama de flujo PRISMA.

5.7.2.2.Extracción y gestión de datos:

Cuatro autores (JSM, LRH, AFH, JLP) utilizaron una plantilla de Microsoft Excel Versión 16.89.1, © 2024 Microsoft, para extraer información, incluyendo los métodos de estudio (tipo, período de seguimiento, retrospectivo/prospectivo, fuente y ubicación), datos demográficos de los participantes (número, edad, sexo), estado quirúrgico (emergente/electivo), complejidad quirúrgica, bypass cardiopulmonar y tiempos de pinzamiento aórtico (si están disponibles). Se utilizó la base de intención de tratar para la extracción de datos, a menos que se especificase lo contrario. Se buscaron resultados primarios y secundarios, con datos recopilados tanto ajustados como no ajustados, especificando las variables para las que se han ajustado los datos.

En caso de datos incompletos o faltantes, los investigadores (JSM, LRH, AFH, JLP) se comunicaron con los autores pertinentes para solicitar apéndices complementarios o datos faltantes o incompletos.

5.7.3. Control de Sesgos y Error

Dos investigadores independientes (JLP y AFH) evaluaron la calidad metodológica de cada estudio incluido utilizando la Herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo para ensayos controlados aleatorizados (RoB2)³⁶ y la Herramienta de Riesgo de Sesgo en Estudios No Aleatorizados de intervenciones (ROBINS-I)³⁷.

5.7.4. Análisis del grado de evidencia

La calidad de la evidencia se evaluó y presentó de acuerdo con las directrices GRADE (Evaluación, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones)^{38,39} y utilizando el software GRADEpro (Evidence Prime) versión 7.10.0.

5.7.5. Análisis estadístico

Los datos sobre el sangrado postoperatorio, el volumen de transfusión de glóbulos rojos, las puntuaciones de cambio de los parámetros hematológicos y la duración de la estancia se

consideraron como datos continuos y se calcularon como diferencias medias (DM) con un intervalo de confianza (IC) del 95%; la mortalidad por todas las causas, el infarto de miocardio, las arritmias de nueva aparición, el accidente cerebrovascular, las convulsiones, la reintervención y las tasas de transfusión se trataron como resultados binarios y se presentaron como razones de disparidad (OR) y razones de riesgo (RR) como medidas del tamaño del efecto.

El volumen de glóbulos rojos (PRBC) se convirtió en unidades cuando fue necesario, junto con su correspondiente desviación estándar. Para estimar los valores preoperatorios y postoperatorios a las 24 horas se calculó la puntuación de cambio. Las desviaciones estándar para la puntuación de cambio se calcularon utilizando los coeficientes de correlación de cada estudio. Si no estaban disponibles, se asumió un coeficiente de correlación de 0.5 y se exploró con un análisis de sensibilidad de coeficientes de correlación.

Los datos continuos extraídos que se informaron como medianas y rangos intercuartílicos (IQR) o valores máximos y mínimos se convirtieron en medias y desviaciones estándar (SD), analizados para distribución normal y asimetría utilizando los métodos de Luo⁴⁰ y Wan⁴¹ y se omitieron del análisis general en presencia de datos altamente distorsionados.

Consideramos valores de p de 0.05 como estadísticamente significativos, y planeamos utilizar un método de varianza inversa simple mediante el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird. Todos los análisis de sensibilidad se realizaron después del procesamiento de datos, teniendo en cuenta que los análisis de sensibilidad dependen de un marco de referencia (el resultado inicial procesado) para evaluar variaciones y confirmar la validez de los resultados.

Utilizamos la prueba Q de Cochran y las estadísticas I² para abordar la heterogeneidad, considerando valores de I² de menos del 10% como despreciables, de 10 a 39% bajos, de 40 a 59% moderados, de 60 a 89% altos y superiores al 90% como muy altos⁴².

Se realizó una evaluación de heterogeneidad, utilizando análisis de diagnóstico de influencia y gráficos de Baujat, con una evaluación de exclusión de uno por uno para los resultados primarios. Se planificó realizar gráficos GOSH (representación gráfica de la heterogeneidad) en caso de alta heterogeneidad. Para abordar el sesgo de publicación, se realizaron gráficos de embudo y para evaluar si había evidencia estadística de sesgo en los estudios sobre pérdida de sangre postoperatoria y volumen de glóbulos rojos transfundidos se utilizó la prueba de Egger.

Un análisis secuencial de ensayos del resultado total de la pérdida de sangre postoperatoria se planificó para utilizar la medida de efecto DM y un modelo de efectos aleatorios, estableciendo un IC convencional del 95%, para analizar y verificar si la evidencia acumulada es suficiente para respaldar las conclusiones, teniendo en cuenta el efecto global estimado y la variabilidad entre estudios. El análisis incorporó un límite convencional de dos lados con una tasa de error tipo I del 5%. Se establecieron límites de gasto alfa utilizando un tipo de límite de dos lados, manteniendo una tasa de error tipo I del 5% y una potencia estadística del 95%; para evaluar la solidez de la información, se graficó una curva secuencial de z-score acumulativa^{43,44}.

Todas las estadísticas y gráficos se realizaron utilizando Review Manager (Versión 7.2.0. The Cochrane Collaboration, 2024), el software R (versión 4.4.1, CRAN, 2024), RStudio (Posit Software, 2024) y el software TSA (Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research).

6. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008. Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”

La presente investigación está clasificada dentro de la categoría sin riesgo.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional. Se continuarán las directrices establecidas por la Fundación Cardioinfantil – LaCardio para este tipo de investigaciones, preservando los datos y manteniendo la anonimidad de la información.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

7. Administración del proyecto

7.1.Cronograma

Tabla 5. Cronograma

Actividad	Horario
Aprobación departamento de anestesia	Septiembre-octubre 2024
Recolección de datos	Septiembre 2024
Análisis de datos	Septiembre-octubre 2024
Publicación de resultados	Enero 2025
Redacción del artículo	Septiembre – diciembre 2024

7.2.Presupuesto

Tabla 6. Presupuesto

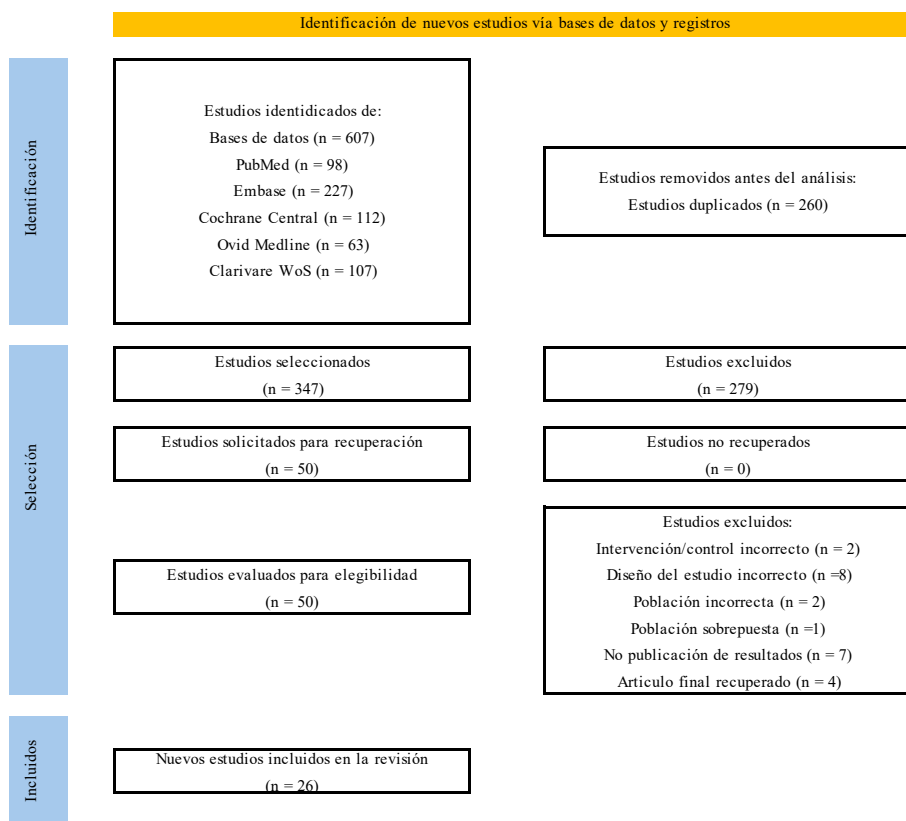
RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN		TOTAL
		INVESTIGADOR	
Personal	500,000		2,500,000
Software	200,000		200,000
Materiales y Suministros	50,000		50,000
Material Bibliográfico	1,000,000		1,000,000
Asesoría Epidemiológica	2,000,000		2,000,000
Servicios Técnicos	0		0
TOTAL	.		5,750,000

8. Resultados

8.1. Resultados de la búsqueda y características del estudio

Según la estrategia de búsqueda descrita (Anexo 1), se identificaron 607 resultados. Tras eliminar duplicados, se revisaron 50 estudios en texto completo, de los cuales se incluyeron 26 en el presente metaanálisis (Figura 2).

Figura 2. Identificación de estudios.



La Tabla 7 detalla las características de los 26 estudios incluidos^{13,45-69}, que examinaron a 2,624 pacientes. Veinticuatro estudios fueron en población adulta (2,496 pacientes), dos utilizaron EACA como antifibrinolítico (76 pacientes)^{50,51} y cinco fueron publicados originalmente en un idioma distinto del inglés^{13,46,50,51,58}, de los cuales tres contaban con traducción completa al inglés.

Tabla 7. Características de los estudios incluidos.

	Study type	Country	Language	N [LAAF/Ctr]	Age group	Intervention	Control	Dual - Route LAAF	CPB Status	Type of surgery
Abul-Azm et al. 2006 ⁴⁵	RCT	Egypt	English	100 [50/50]	Adult	TXA 2gr/100ml	Saline	No	On	CABG Valve
Aoki et al. 2012 ⁴⁶	NR	Japan	English Japanese	100 [50/50]	Adult	TXA 1gr/10ml spray	No LAAF	No	Off	CABG
Baraldi et al. 2011 ⁴⁷	NR	Italy	English	40 [20/20]	Adult	TXA	No LAAF	No	On	CABG Valve Others
Baric et al. 2007 ⁴⁹	RCT	Croatia	English	193 [97/96]	Adult	TXA 2,5gr/250ml	Saline	No	Both	CABG Valve Others
Baric et al. 2011 ⁴⁸	RCT	Croatia	English	40 [20/20]	Adult	TXA 2,5gr/250ml	Saline	No	On	CABG Valve

										Others
Breda et al. 2009 ⁵⁰	RCT	Brazil	English Portuguese	53 [25/28]	Adult	EACA 24gr/250ml	Saline	No	On	CABG
Chaudhary et al. 2018 ⁵³	RCT	Pakistan	English	100 [50/50]	Adult	TXA 2,5gr/50ml	Saline	No	On	CABG Valve
De Bonis et al. 2000 ⁵²	RCT	Italy	English	40 [20/20]	Adult	TXA 1gr/100ml	Saline	No	On	CABG
Fawzy et al. 2009 ⁵⁴	RCT	Canada Saudi Arabia	English	38 [19/19]	Adult	TXA 1gr/100ml	Saline	No	On	CABG
Gurian et al. 2013 ⁵¹	RCT	Brazil	English Portuguese	26 [14/12]	Adult	EACA 24gr/250ml	Saline	No	Off	CABG
Hatami et al. 2020 ⁵⁵	RCT	Iran	English	78 [39/39]	Peds	TXA [50mg/kg]/20ml	No LAAF	No	On	CHDS
Hosseini et al. 2014 ⁵⁶	RCT	Iran	English	71 [35/36]	Adult	TXA 1gr/100ml	Saline	No	Off	CABG
Kimenai et al. 2016 ⁵⁷	RCT	Netherlands	English	494 [245/504]	Adult	TXA 2gr/200ml	Saline	Yes	On	CABG Valve

							No LAA F			Othe rs
Kolbintsev et al. 2017 ⁵⁸	RCT	Russia	Russian	60 [28/32]	Adult	TXA 1gr/50 ml	No LAA F	Yes	On	CAB G Valv e Othe rs
Mahaffey et al. 2013 ^{59,70}	OBS	Canada	English	160 [80/80]	Adult	TXA 2gr/100 ml	No LAA F	Yes	On	CAB G
Mirmohammadsadeghi et al. 2018 ⁶⁰	RCT	Iran	English	125 [62/63]	Adult	TXA 1gr/100 ml	Saline	No	On	CAB G
Mirmohammadsadeghi et al. 2020 ⁶¹	RCT	Iran	English	55 [29/26]	Adult	TXA 0,2gr paste	Saline	No	On	CAB G
Nouraei et al. 2013 ⁶²	RCT	Iran	English	80 [40/40]	Adult	TXA 2gr/500 ml	Saline	No	On	CAB G
Patel et al. 2017 ⁶³	RCT	India	English	50 [25/25]	Peds	TXA [50mg/ kg]/20 ml	No LAA F	Yes	On	CHD S
Prokopchuk-Gau et al. 2012 ⁷¹	RCT	Canada	English	41 [23/18]	Adult	TXA 2gr/70 ml	Saline	Yes	On	CAB G

Rao et al. 2018 ⁶⁵	RCT	India	English	60 [30/30]	Adult	TXA 2gr/200 ml	Saline	No	On	CABG
Rostami et al. 2020 ⁶⁶	RCT	Iran	English	62 [31/31]	Adult	TXA 2gr/100 ml	Saline	Yes	On	CABG
Shah et al. 2015 ⁶⁷	RCT	Pakistan	English	100 [50/50]	Adult	TXA 2,5gr/2 50ml	Saline	No	On	CABG Valve
Spegar et al. 2011 ⁶⁸	RCT	Czechia	English	100 [49/51]	Adult	TXA 2,5gr/2 50ml	Saline	Yes	On	Valve Others
Taksaudom et al. 2016 ⁶⁹	RCT	Thailand	English	82 [41/41]	Peds >15 yo Adults	TXA 1gr/100 ml	Saline	Yes	On	CABG Valve Others
Yasim et al. 2005 ¹³	RCT	Türkiye	Turkish	20 [10/10]	Adults	TXA 1gr/100 ml	Saline	No	On	CABG Valve Others

Leyendas Tabla 7. § resúmenes de conferencias; LAAF: antifibrinolíticos análogos de lisina; CTR: control; CPB: circulación extracorpórea; RCT: ensayo controlado aleatorizado; NR: no aleatorizado; OBS: observacional; TXA: ácido tranexámico; EACA: ácido épsilon-aminocapróico; On: con bomba; Off: sin bomba; CABG: injerto de bypass de arteria

coronaria; CHDS: cirugía de enfermedades cardíacas congénitas; gr: gramos; ml: mililitros; kg: kilogramos.

Los estudios incluidos administraron LAAF de manera similar: 25 estudios lo diluyeron en una solución salina y uno lo agregó a una pasta de vancomicina. La mayoría aplicó el LAAF tópico después de la hemostasia durante el cierre externo.

Dado el enfoque pragmático de este metaanálisis, se incluyeron una gran variedad de procedimientos quirúrgicos: CABG, valvulares, procedimientos para corrección de enfermedad congénita cardíaca y procedimientos combinados, siendo los procedimientos de CABG y valvulares los más frecuentes.

8.2.Resultado principal

8.2.1. Pérdida sanguínea postoperatoria – Total reportado

El uso de LAAF se reportó en 24 estudios, se identificó una reducción promedio de 174 mL en comparación con solución salina o sin administración de LAAF (DM -173.99, IC95 -238.20 a -109.78, $p < 0.00001$) (Anexo 2A).

Al agrupar por tiempo total reportado para la medición del sangrado, se observaron diferencias estadísticamente significativas a las 18 horas (DM -98,69 IC95 -115.04 a -82.34, $p < 0.00001$) y a las 24 horas (DM -252,55 IC95 -369 a -135.8, $p < 0.00001$) con un modelo de efectos aleatorios y heterogeneidad moderada en las diferencias de subgrupo (Anexo 7). Un análisis de sensibilidad adicional con un modelo de efectos fijos mostró valores de reducción similares y significancia estadística adicional a las 48 horas y en la remoción del drenaje, aunque con menor relevancia clínica (Anexo 7).

8.2.2. Pérdida sanguínea postoperatoria por dosificación de LAAF

Al agrupar por dosis alta y baja, se incluyeron 23 estudios: 12 en el subgrupo de dosis baja (764 pacientes) y 11 en el subgrupo de dosis alta (1696 pacientes). No se encontraron diferencias significativas dependientes de la dosis de LAAF utilizada, la diferencia media en reducción del sangrado postoperatorio fue de -121 mL, a favor del grupo LAAF sin heterogeneidad entre subgrupos (Anexo 5).

8.2.3. Pérdida de sangre postoperatoria con doble vía de administración

Seis estudios que abarcan a 1,185 pacientes evaluaron el uso concomitante de TXA intravenoso y tópico, con la infusión intravenosa común en ambos grupos (intervención y control). La administración por doble vía (DM -71.76, IC95 -125.98 a -17.55, $p < 0.00001$) fue menos efectiva en reducir la pérdida de sangre postoperatoria en comparación con la administración solo tópica (DM -208.86, IC95 -305.48 a -112.4, $p < 0.00001$). Sin embargo, existe una alta heterogeneidad entre los subgrupos (Anexo 2B).

8.2.4. Pérdida de sangre postoperatoria en CABG

El efecto no fue significativo en la diferencia de medias (DM -159.05, IC95 -232.35 a 85.76, $p < 0.00001$) en 13 estudios que tratan exclusivamente con CABG, de los cuales 283 pacientes fueron procedimientos sin bomba; en este subgrupo, los pacientes sin bomba tuvieron una reducción más significativa (DM -194.25, IC95 -349.92 a -38.59, $p = 0.001$) que el grupo general de CABG, cuya significancia clínica aún debe determinarse (Anexo 6).

8.2.5. Pérdida de sangre postoperatoria por grupo de edad

No fue posible realizar un análisis conjunto de la población pediátrica. De los tres estudios que incluyeron a esta población, uno incluyó pacientes de 15 años o más y, por lo tanto, se analizó junto con los adultos para este metaanálisis⁶⁹, y otro reportó las tasas de sangrado por peso; por lo tanto, solo quedó un estudio para evaluar el subgrupo pediátrico.

Para el sangrado postoperatorio en adultos, se realizó un análisis de exclusión de un estudio, eliminando Hatami et al⁵⁵. como el único estudio pediátrico, lo cual aumentó la diferencia media general del sangrado postoperatorio en un 4% (DM -181.1, IC95 -250.95 a -111.25, $p < 0.00001$) y en el subgrupo de 48 horas en un 50%, dándole significancia estadística (DM -339.74, IC95 417.38 a -262.11, $p < 0.00001$).

8.2.6. Pérdida de sangre postoperatoria – a las 12 y 24 horas

Se agruparon siete estudios (1,328 pacientes) y dieciséis (1,200 pacientes) para analizar el sangrado a las 12 y 24 horas, respectivamente. Con un modelo de efectos aleatorios, tanto a

las 12 horas (DM -126.97, IC95 -218.31 a -35.63, $p < 0.00001$) como a las 24 horas (DM -180.41, IC95 -274.64 a -86.19, $p < 0.00001$) se observó una significancia estadística a pesar de la heterogeneidad. Al evaluarse mediante un modelo de efectos fijos, la diferencia de medias a las 24 horas es significativamente mayor, sugiriendo un efecto más marcado en este punto temporal (Anexo 2C) (Anexos 7-9).

8.3.Resultados secundarios

8.3.1. Cambio en parámetros hematológicos

La hemoglobina, hematocrito, plaquetas, tiempo de tromboplastina parcial (PTT) e índice internacional normalizado (INR) variaron entre los valores iniciales y postoperatorios (Anexo 4). Por lo tanto, se prefirió un análisis de cambio en los valores en lugar de los valores postoperatorios por sí solos. Al analizarse mediante un modelo de efectos aleatorios o fijos, ninguno de los parámetros mostró diferencias entre el grupo LAAF tópico y el grupo control. (Anexos 10-15).

De los siete estudios, dos mencionaron o permitieron el cálculo de los coeficientes de correlación de sus estudios^{56,59}; para el resto, se asumió un coeficiente de correlación de 0.5. Un análisis de sensibilidad adicional, que se realizó para evaluar la robustez y estabilidad de los resultados del metaanálisis frente a diferentes supuestos sobre el coeficiente de correlación no mostró diferencias relevantes en los puntajes de cambio con un modelo de efectos aleatorios, con coeficientes de correlación de 0.1 a 0.9 y un método de estimador de máxima verosimilitud restringido (Anexo 16).

8.3.2. Volumen y tasa de transfusión

No se observaron diferencias significativas en las razones de probabilidades o en las tasas de riesgo entre las tasas de transfusión de glóbulos rojos empaquetados en 5 estudios y plaquetas **en 3 estudios** cuando se analizaron mediante modelos de efectos fijos o aleatorios. Para la transfusión de plasma fresco congelado (FFP) realizado en 3 estudios, se observó un menor riesgo con el uso de LAAF tópico (RR 0.7, IC95: 0.49 a 0.99, $p = 0.05$). El análisis de sensibilidad con un modelo de efectos fijos en baja heterogeneidad mostró resultados similares (RR 0.69, IC95: 0.5 a 0.95, $p = 0.03$), lo que sugiere que el LAAF tópico reduce ligeramente el requerimiento de FFP.

A pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas en la tasa de transfusión de glóbulos rojos, se evidenció una reducción en el volumen de transfusión dentro de la población LAAF, requiriendo alrededor de 168 mL menos que el control (DM -0.6 unidades, IC95 -0.88 a -0.24, $p = 0.00006$) (Anexo 16).

8.3.3. Tasa general de complicaciones

Pocos estudios proporcionaron información sobre resultados severos como complicaciones neurológicas o eventos tromboticos; no se identificaron diferencias entre los grupos en cuanto a accidente cerebrovascular, convulsiones, infarto de miocardio, arritmias de nueva aparición o mortalidad por cualquier causa; sin embargo, la mayoría de los estudios carecían de potencia para determinar este subconjunto de resultados. (Anexo 2D).

8.3.4. Duración de la estancia

Los estudios incluidos reportaron escasamente la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y en el hospital, sin diferencias relevantes en la estancia en UCI (DM -0.18 días, IC95 0.36 a -0.01, $p = 0.06$). La hospitalización presentó una reducción estadísticamente significativa en el grupo LAAF. Sin embargo, este hallazgo se consideró clínicamente insignificante (DM -0.33 días, IC95 -0.62 a -0.04, $p < 0.0001$) (Anexos 17-18).

8.3.5. Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

El gráfico de riesgo de sesgo muestra el desempeño de cada estudio en cada dominio, con un riesgo bajo en la mayoría de los estudios; para los ensayos clínicos de alto riesgo, se realizó un análisis ROBINS-I según la herramienta RoB2 para evaluar el riesgo general de sesgo (Anexos 19-22).

8.4. Sesgo de publicación

El gráfico de embudo para el resultado primario de pérdida total de sangre postoperatoria no mostró ninguna asimetría aparente (Anexo 23A); la prueba de Egger tampoco indica la presencia de asimetría en el gráfico de embudo. La ausencia de asimetría aparente en el gráfico de embudo y los resultados negativos de la prueba de Egger indican que no hay

evidencia de sesgo de publicación o de otras formas de sesgo pequeño-estudio en el metaanálisis para el resultado primario de pérdida total de sangre postoperatoria. Esto tiene varias implicaciones: ausencia de sesgo de publicación, confianza en los resultados del metaanálisis y robustez del análisis.

8.5. Evaluación de Heterogeneidad y Análisis de Sensibilidad

La heterogeneidad en el resultado primario de pérdida de sangre postoperatoria se mantuvo alta, independientemente del análisis de subgrupos. Los diagnósticos de influencia y los gráficos de Baujat identificaron a Abul-Azm et al.⁴⁵ como el mayor valor atípico (Anexos 24-27); por lo tanto, se realizó un análisis de "dejar uno fuera" sin modificar significativamente la heterogeneidad general (Anexos 28,29). Se llevó a cabo un gráfico GOSH para evaluar múltiples simulaciones, revelando una agrupación en torno a una reducción neta de pérdida de sangre postoperatoria con una heterogeneidad alta persistente (Anexo 30,31). Estos hallazgos indican que la heterogeneidad se mantuvo de alta a muy alta en diversas combinaciones de estudios, aunque el efecto neto de reducción de pérdida de sangre postoperatoria se mantuvo (Anexo 23C).

8.6. Análisis Secuencial de Ensayos (TSA)

El TSA realizado sobre el resultado primario mostró evidencia de una reducción general en la pérdida de sangre postoperatoria en el grupo LAAF, con la curva de z acumulada alcanzando y superando la línea de tamaño de información requerido (RIS), con una potencia calculada al 95% y un error de tipo I del 5%, lo que sugiere una ventaja significativa de la administración tópica de LAAF. Al evaluar solo los ensayos de alta calidad y el ácido tranexámico, la curva-z superó la línea RIS, lo que indica suficientes datos muestrales para establecer diferencias significativas entre los grupos (Anexo 23B). Sin embargo, al evaluar la administración por vía doble, el efecto beneficioso no alcanzó la línea RIS, lo que sugiere que se necesitan más estudios para evaluar ese contexto.

8.7. Calificación de las Recomendaciones, Evaluaciones, Desarrollo y Evaluaciones (GRADE)

Evalúamos la certeza de la evidencia, considerando factores como la heterogeneidad, las limitaciones de los estudios y los intervalos de confianza. La pérdida total de sangre postoperatoria tuvo una evidencia de alta certeza, mientras que el volumen de transfusión de PRBC y la mortalidad por todas las causas se degradaron debido a la imprecisión, intervalos de confianza amplios e inconsistencia entre estudios. Resultados como la tasa de transfusión de FFP se calificaron como de certeza moderada, mientras que la tasa de transfusión de PRBC tuvo una certeza baja debido a una gran variabilidad en los estudios (Anexo 32). La principal razón para reducir la calificación de la evidencia en los resultados secundarios fue la falta de información sobre el resultado de interés, destacando la necesidad de una investigación exhaustiva y detallada.

9. Discusión

Este metaanálisis encontró que el uso de LAAF tópico reduce el sangrado postoperatorio y la necesidad de transfusión en pacientes sometidos a cirugía cardíaca; el volumen transfundido de PRBC y los requerimientos de FFP se alinearon con la literatura disponible^{8,72}, los resultados encontrados son similares a los descritos por Abrishani et al.⁷³, en donde se evidenció una reducción en el sangrado postoperatorio de 220 mL con el uso de LAAF tópicos y reducción en la tasa de transfusión de hemoderivados.

Desde la suspensión de la aprotinina como el antifibrinolítico más efectivo en cirugía cardíaca, el uso de LAAF se convirtió en el manejo estándar para este mecanismo farmacológico. El TXA, siendo el más conocido y utilizado en otros escenarios clínicos y quirúrgicos, es el fármaco de elección para reemplazar la aprotinina ahora discontinuada^{5,13,23,74}.

La evidencia emergente en cirugía cardíaca para la administración intravenosa de LAAF alcanzó mayores niveles de recomendación en las guías de práctica clínica^{6-8,22,30}; sin embargo, la aplicación tópica, aunque sugerida^{1,2}, seguía teniendo un nivel de evidencia más bajo e incertidumbre hasta 2021, a pesar del beneficio teórico adicional de una menor

absorción sistémica y, por lo tanto, menor riesgo de complicaciones tromboembólicas y neurológicas^{8,75}.

Durante la cirugía cardíaca, la actividad fibrinolítica aumenta debido a la activación de la coagulación causada principalmente por la circulación extracorpórea (CEC)^{8,11,12,21,22,75}. La activación de la vía fibrinolítica aún ocurre a pesar de los esfuerzos actuales para limitar el contacto de la sangre con el circuito; este efecto está presente incluso en ausencia de CEC, como en procedimientos sin bomba, aunque en menor medida.

El pericardio contiene altos niveles de activador tisular de plasminógeno que mantiene la fluidez a través de la cavidad en condiciones fisiológicas³². La manipulación quirúrgica y la exposición aumentan el efecto fibrinolítico, contribuyendo posiblemente a una mayor pérdida de sangre postoperatoria⁸.

La aplicación tópica de LAAF inhibiendo la conversión local de plasminógeno a plasmina promueve la estabilidad del coágulo. Según nuestros hallazgos, reduce el sangrado a una media de 174 ml con una menor absorción sistémica, reflejado en la ausencia de cambios en la tasa de complicaciones.

Se evidencia que el efecto reductor de sangrado se mantuvo significativo en los subgrupos hasta 24 horas después de la cirugía, independientemente del uso de CEC y de la dosificación aplicada en la cavidad. Dos razones principales pueden explicar la menor reducción de pérdida de sangre a las 12 horas: la primera es el efecto acumulativo del LAAF, que a las 12 horas puede estar en una fase inicial, donde la inhibición de la fibrinólisis puede no haber alcanzado su efecto máximo. En segundo lugar, los efectos de la anticoagulación y la coagulopatía generada por la circulación extracorpórea pueden tener un mayor impacto en las primeras horas postoperatorias; así, a medida que pasa el tiempo, los mecanismos de coagulación y estabilización del coágulo mejoran, lo que podría explicar una reducción más evidente del sangrado a las 24 horas.

Los hallazgos sugieren que la efectividad del LAAF tópico es independiente de alcanzar niveles terapéuticos en sangre y que su eficacia puede lograrse en concentraciones relativamente bajas. La administración de doble vía (tópica e intravenosa) fue menos efectiva que la administración tópica sola; sin embargo, no podemos proporcionar recomendaciones en este escenario debido a la baja proporción de estudios que abordaron este enfoque⁶¹.

En cuanto a la evaluación por tipo de procedimiento, los estudios que evaluaron exclusivamente CABG mostraron una reducción significativa en el sangrado postoperatorio (MD -159.05 ml, CI95 -232.35 ml a -85.76 ml), siendo la reducción más marcada en procedimientos sin bomba (MD 194.25 ml CI95 -349.92 ml a -38.59 ml, p 0.001). Esto puede explicarse considerando que, en los procedimientos con circulación extracorpórea, la coagulopatía es multifactorial y no solo mediada por la hiperfibrinólisis. En los procedimientos “Off-pump”, el sangrado postoperatorio, excluyendo las causas quirúrgicas, puede deberse en gran parte al efecto del activador tisular del plasminógeno presente en el pericardio en altos niveles^{55,63,69}

Interesantemente, la administración dual (por vía tópica e intravenosa) fue menos efectiva, con una reducción del sangrado de aproximadamente 71.76 ml, mientras que la administración tópica sola mostró una mayor reducción (208.86 ml). Esto sugiere que la aplicación tópica tiene un impacto más significativo en la hemostasia local, no es posible proporcionar recomendaciones en este escenario, ya que la información disponible abarcaba una baja proporción de los estudios examinados.

No se observó una reducción significativa estadísticamente en las puntuaciones de cambio hematológico o en las tasas de transfusión de PRBC o plaquetas. Sin embargo, una ligera disminución en el volumen de PRBC y en la transfusión de FFP resulta destacable. La menor exposición a donantes combinados, aunque sutil, puede brindar beneficios significativos en costos y calidad de atención. No obstante, es importante considerar que muchos de los estudios incluidos carecían de la potencia necesaria para reportar e identificar estos resultados con mayor certeza.

La administración tópica de LAAF es una intervención segura, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los grupos en cuanto a accidente cerebrovascular, convulsiones, infarto agudo de miocardio, arritmias de nueva aparición o mortalidad por cualquier causa. Es importante señalar que la evidencia sobre los efectos adversos sistémicos y locales es limitada. La aplicación tópica de estos agentes podría provocar la formación de adherencias pericárdicas, complicando futuros procedimientos en el tórax del paciente; sin embargo, ninguno de los estudios incluidos en este metaanálisis informó un aumento en las adherencias, lo que indica la necesidad de investigaciones adicionales y evaluaciones de resultados a largo plazo para considerar esta posible complicación.

A lo largo de nuestro metaanálisis, se observó una alta heterogeneidad, incluso después de múltiples análisis de subgrupos, análisis de sensibilidad, evaluación de "dejar uno fuera" y sin un sesgo de publicación significativo. Sin embargo, se esperaba este nivel de heterogeneidad basado en nuestra pregunta de investigación y enfoque pragmático ⁷⁶; la decisión de incluir tanto TXA como EACA, todos los tipos de cirugía cardíaca, restricciones de edad, y procedimientos con y sin bomba puede explicar la heterogeneidad observada. Debemos considerar que variables técnicas, quirúrgicas y clínicas, más allá de nuestro alcance, pueden influir en la heterogeneidad. La trazabilidad mediante gráficos GOSH permitió evaluar múltiples combinaciones de estudios, y nuestros hallazgos demostraron un efecto agrupado de todas las combinaciones posibles de estudios. La reducción en la pérdida de sangre postoperatoria se mantiene incluso cuando la heterogeneidad es alta, y un análisis secuencial de ensayos nos permitió proporcionar esta evaluación con suficiente potencia estadística.

La administración tópica de antifibrinolíticos ha sido una intervención especializada durante más de tres décadas. Muchos de los estudios incluidos tenían la aprotinina como uno de los brazos de intervención; sin embargo, tras su discontinuación, el TXA ocupó su lugar como el principal antifibrinolítico en uso. Nuestros hallazgos coinciden con metaanálisis previos que sugirieron la administración tópica de ácido tranexámico, como Abrishami et al. en 2009 ⁷³, Guo et al. en 2019⁷⁷ y Habbab et al. en 2020 ³². Nuestro objetivo era mejorar la evidencia disponible para el uso LAAF más allá de la administración intravenosa. Nuestro estudio

proporcionó lo que otros metaanálisis anteriores carecían: estadísticas de potencia y el número de pacientes necesarios para evaluar adecuadamente la pérdida de sangre postoperatoria con suficiente certeza del efecto deseado.

A diferencia de Zhi et al.⁷⁸, no logramos identificar puntuaciones favorables de cambio de plaquetas para este resultado secundario. Sin embargo, en cuanto a los parámetros de transfusión, nuestros hallazgos respaldan que la administración tópica puede reducir las transfusiones, en particular la de FFP, similar al efecto reportado por Tian et al.⁷⁹, aunque este involucró el uso intravenoso.

Este estudio presenta varias fortalezas. En primer lugar, 24 de los 26 estudios incluidos son ensayos controlados aleatorios (RCTs), lo que proporciona un alto nivel de evidencia y robustez, adicionalmente la calidad de los estudios valorada mediante las herramientas RoB2 y ROBINS-I mostró bajo riesgo de sesgo. La revisión abarca una amplia variedad de procedimientos quirúrgicos y puntos de seguridad. La evaluación mediante la prueba de Egger no indicó sesgo de publicación, lo que refuerza la certeza de los hallazgos del resultado primario.

Este metaanálisis tiene algunas limitaciones. Aunque era esperada, la alta heterogeneidad impregnó el análisis, lo que sugiere diferencias significativas en los diseños de los estudios, las poblaciones descritas y los procedimientos quirúrgicos realizados. Esta variabilidad puede dificultar hacer recomendaciones específicas en escenarios particulares. Aunque la mayoría de los estudios fueron RCTs, los tamaños de muestra fueron limitados en muchos casos, y algunos subgrupos tenían tamaños de muestra pequeños. Esta limitación puede reducir la capacidad para detectar diferencias significativas, especialmente al abordar resultados secundarios. Los protocolos de transfusión variaron entre los estudios, lo que podría haber influido en las tasas de transfusión y en los resultados de volumen. La ausencia de criterios de transfusión estandarizados hace que las comparaciones directas entre estudios sean un desafío. Algunos estudios no reportaron datos sobre complicaciones postoperatorias, lo cual limita la capacidad de analizar de manera exhaustiva la seguridad y los efectos adversos del LAAF; por lo tanto, nuestra certeza es significativamente menor y puede no

representar a la población general. Además, la duración del seguimiento postoperatorio varió entre los estudios incluidos, lo cual puede afectar la evaluación de resultados a largo plazo y complicaciones que podrían surgir más adelante, como la formación de adherencias o eventos trombóticos tardíos.

Existen muchas oportunidades para futuras investigaciones en escenarios más detallados, como el régimen de dosificación óptimo que equilibre eficacia y seguridad, particularmente considerando los posibles riesgos asociados con dosis altas, pacientes con alto riesgo de sangrado y cierre esternal diferido, y técnicas de administración novedosas, como la pasta de pared torácica propuesta por Mirmohammadsadeghi et al.⁶¹. Desde el punto de vista de los autores, es de suma importancia mejorar la evidencia disponible, particularmente el efecto de la administración por vía doble, dado que el uso intravenoso se ha convertido en un requisito en algunas instituciones, y nuestra recomendación para el uso rutinario de LAAF tópico.

Este metaanálisis respalda el uso de LAAF tópico, particularmente TXA, como una estrategia efectiva para reducir el sangrado postoperatorio en cirugía cardíaca sin aumentar el riesgo de complicaciones mayores. Dada la reducción consistente en la pérdida de sangre y el volumen de transfusión, se debe considerar el uso rutinario de LAAF tópico, especialmente en procedimientos de CABG off-pump. Sin embargo, los equipos individuales deben evaluar esta recomendación en función de su práctica habitual.

10. Conclusiones

La administración tópica de LAAF representa una valiosa herramienta para el manejo del sangrado en cirugía cardíaca, ofreciendo un enfoque específico para reducir la pérdida de sangre mientras se minimizan los riesgos asociados con la transfusión. Este metaanálisis proporciona un resumen de la evidencia disponible respalda el uso rutinario de LAAF tópico en la práctica clínica para disminuir el sangrado postoperatorio, lo que podría influir en las guías de hemorragia postoperatoria para pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Los estudios futuros deberían centrarse en estandarizar los protocolos de dosificación, realizar

seguimientos postoperatorios a largo plazo y explorar el uso de LAAF en diversos entornos quirúrgicos, especialmente en pacientes con alto riesgo de hemorragia, pediatría y administración de doble vía.

11. Bibliografía

1. Klein A, Agarwal S, Cholley B, et al. A review of European guidelines for patient blood management with a particular emphasis on antifibrinolytic drug administration for cardiac surgery. *J Clin Anesth.* 2022;78. doi:10.1016/j.jclinane.2022.110654
2. Tibi P, McClure RS, Huang J, et al. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(9):2569-2591. doi:10.1053/j.jvca.2021.03.011
3. Levy JH, Koster A, Quinones QJ, Milling TJ, Key NS. Antifibrinolytic Therapy and Perioperative Considerations. *Anesthesiology.* 2018;128(3):657-670. doi:10.1097/ALN.0000000000001997
4. Yousuf MS, Samad K, Ahmed SS, Siddiqui KM, Ullah H. Cardiac Surgery and Blood-Saving Techniques: An Update. *Cureus.* Published online January 13, 2022. doi:10.7759/cureus.21222
5. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, et al. A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(22):2319-2331. doi:10.1056/NEJMoa0802395
6. Dhir A. Antifibrinolytics in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2013;16(2):117-125. doi:10.4103/0971-9784.109749
7. Aggarwal NK, Subramanian A. Antifibrinolytics and cardiac surgery: The past, the present, and the future. *Ann Card Anaesth.* 2020;23(2):193-199. doi:10.4103/aca.ACA_205_18
8. Gerstein NS, Brierley JK, Windsor J, et al. Antifibrinolytic Agents in Cardiac and Noncardiac Surgery: A Comprehensive Overview and Update. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(6):2183-2205. doi:10.1053/j.jvca.2017.02.029
9. Brown JR, Birkmeyer NJO, O'Connor GT. Meta-Analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Outcomes of Antifibrinolytic Agents in Cardiac Surgery. *Circulation.* 2007;115(22):2801-2813. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671222
10. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Ii EAH, Slichter SJ. *Mechanism of Abnormal Bleeding in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass: Acquired Transient*

- Platelet Dysfunction Associated With Selective α -Granule Release*. Vol 56.; 1980.
<http://ashpublications.org/blood/article-pdf/56/5/824/583320/824.pdf>
11. Boisclair M, Lane D, Philippou H, et al. Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass [see comments]. *Blood*. 1993;82(11):3350-3357. doi:10.1182/blood.V82.11.3350.3350
 12. Khuri SF, Alan Wolfe J, Josa M, et al. Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104(1):94-107. doi:10.1016/S0022-5223(19)34841-X
 13. Yasim A, Aşık R, Atahan E. Effects of topical applications of aprotinin and tranexamic acid on blood loss after open heart surgery. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2005;5(1):36-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755701>
 14. Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, Dionne S, Dagenais F. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. *Annals of Thoracic Surgery*. 2012;93(1):148-154. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.07.085
 15. Lecker I, Wang DS, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol*. 2016;79(1):18-26. doi:10.1002/ana.24558
 16. Wong J, George RB, Hanley CM, Saliba C, Yee DA, Jerath A. Tranexamic acid: current use in obstetrics, major orthopedic, and trauma surgery. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2021;68(6):894-917. doi:10.1007/s12630-021-01967-7
 17. Wheeler DR, Bucci F, Vaccari S, di Giuli R, Vinci V, Klinger M. Topical Tranexamic Acid: Risks, Benefits and Novel Complications in Aesthetic Plastic Surgery. *Aesthetic Plast Surg*. 2023;47(6):2880-2888. doi:10.1007/s00266-023-03346-7
 18. Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(21):1986-1997. doi:10.1056/NEJMoa2201171

19. Erdoes G, Faraoni D, Koster A, Steiner ME, Ghadimi K, Levy JH. Perioperative Considerations in Management of the Severely Bleeding Coagulopathic Patient. *Anesthesiology*. 2023;138(5):535-560. doi:10.1097/ALN.0000000000004520
20. Olldashi F, Kerçi M, Zhurda T, et al. 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. *The Lancet*. 2010;376(9734):23-32. doi:10.1016/S0140-6736(10)60835-5
21. Hunt BJ, Parratt RN, Segal HC, Sheikh S, Kallis P, Yacoub M. Activation of Coagulation and Fibrinolysis During Cardiothoracic Operations. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(3):712-718. doi:10.1016/S0003-4975(97)01345-3
22. Besser V, Albert A, Sixt SU, et al. Fibrinolysis and the Influence of Tranexamic Acid Dosing in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(10):2664-2673. doi:10.1053/j.jvca.2020.03.040
23. Ray WA, Stein CM. The Aprotinin Story — Is BART the Final Chapter? *New England Journal of Medicine*. 2008;358(22):2398-2400. doi:10.1056/nejme0803514
24. Firdaus KM, Andriyanto L, Muhammad AJ, Bisri T. Tranexamic Acid: Safeguarding Children with Craniosynostosis from Bleeding. A Review Article. *The Cleft Palate Craniofacial Journal*. Published online March 14, 2024. doi:10.1177/10556656241239527
25. Shakur H, Roberts I, Fawole B, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10084):2105-2116. doi:10.1016/S0140-6736(17)30638-4
26. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, et al. Plasma Tranexamic Acid Concentrations During Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg*. 2001;92(5):1131-1136. doi:10.1097/00000539-200105000-00010
27. Picetti R, Shakur-Still H, Medcalf RL, Standing JF, Roberts I. What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2019;30(1):1-10. doi:10.1097/MBC.0000000000000789

28. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020;395(10225):709-733. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3
29. Liu CW, Anih J, Lebedeva V, et al. Kidney disease in trials of perioperative tranexamic acid. *J Clin Anesth*. 2024;94:111417. doi:10.1016/j.jclinane.2024.111417
30. Murphy GJ, Mango E, Lucchetti V, et al. A randomized trial of tranexamic acid in combination with cell salvage plus a meta-analysis of randomized trials evaluating tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(3):475-480.e8. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.01.064
31. Ayaganov D, Kuanyshbek A, Vakhrushev I, Li T. Prospective, Randomized Study of Fibrinogen Concentrate Versus Cryoprecipitate for Correcting Hypofibrinogenemia in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024;38(1):80-85. doi:10.1053/j.jvca.2023.10.031
32. Habbab LM, Semelhago L, Lamy A. Topical Use of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(03):212-218. doi:10.1055/s-0039-1691748
33. Porter SB, White LJ, Osagiede O, Robards CB, Spaulding AC. Tranexamic Acid Administration Is Not Associated With an Increase in Complications in High-Risk Patients Undergoing Primary Total Knee or Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Case-Control Study of 38,220 Patients. *Journal of Arthroplasty*. 2020;35(1):45-51.e3. doi:10.1016/j.arth.2019.08.015
34. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. 2024. Accessed September 17, 2024. www.training.cochrane.org/handbook.
35. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
36. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898

37. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
38. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
39. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-1051. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE
40. Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res*. 2018;27(6):1785-1805. doi:10.1177/0962280216669183
41. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. *Estimating the Sample Mean and Standard Deviation from the Sample Size, Median, Range and/or Interquartile Range*. Vol 14.; 2014. <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/14/135>
42. Schober P, Mascha EJ, Vetter TR. Statistics from A (Agreement) to Z (z Score): A Guide to Interpreting Common Measures of Association, Agreement, Diagnostic Accuracy, Effect Size, Heterogeneity, and Reliability in Medical Research. *Anesth Analg*. 2021;133(6):1633-1641. doi:10.1213/ANE.0000000000005773
43. Kang H. Trial sequential analysis: novel approach for meta-analysis. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2021;16(2):138-150. doi:10.17085/apm.21038
44. Wetterslev J, Jakobsen JC, Gluud C. Trial Sequential Analysis in systematic reviews with meta-analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17(1):39. doi:10.1186/s12874-017-0315-7
45. Abul-Azm A, Abdullah KM. Effect of topical tranexamic acid in open heart surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23(5):380-384. doi:10.1017/S0265021505001894
46. Aoki M, Okawa Y, Goto Y, Ogawa S, Baba H. Local administration of tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2012;20(6):658-662. doi:10.1177/0218492312441472
47. Baraldi C, Carelli M, Rinaldi F, Scolletta S. Use of tranexamic acid to reduce mediastinal bleeding after cardiac surgery. *Heart Surgery Forum*. 2011;(14):S86-S87.

48. Baric D, Unic C, Rudez I, et al. Systemic usage of tranexamic acid is superior to topical: Randomized placebo-controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(Supplement 1):S1-S177. doi:10.1510/icvts.2011.0000S1
49. Baric D, Biocina B, Unic D, et al. Topical use of antifibrinolytic agents reduces postoperative bleeding: a double-blind, prospective, randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(3):366-371; discussion 371. doi:10.1016/j.ejcts.2006.12.003
50. Breda JR, Gurian DB, Breda ASCR, et al. Topical use of antifibrinolytic agent to reduce postoperative bleeding after coronary artery bypass surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(3):341-345. doi:10.1590/s0102-76382009000400013
51. Gurian DB, Meneghini A, Abreu LC de, et al. A randomized trial of the topical effect of antifibrinolytic epsilon aminocaproic Acid on coronary artery bypass surgery without cardiopulmonary bypass. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(6):615-620. doi:10.1177/1076029613476338
52. De Bonis M, Cavaliere F, Alessandrini F, et al. Topical use of tranexamic acid in coronary artery bypass operations: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(3):575-580. doi:10.1016/s0022-5223(00)70139-5
53. Chaudhary FA, Pervaz Z, Ilyas S, Niaz MN. Topical use of tranexamic acid in open heart surgery. *J Pak Med Assoc.* 2018;68(4):538-542. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29808041>
54. Fawzy H, Elmistekawy E, Bonneau D, Latter D, Errett L. Can local application of Tranexamic acid reduce post-coronary bypass surgery blood loss? A randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg.* 2009;4:25. doi:10.1186/1749-8090-4-25
55. Hatami F, Valizadeh N, Salehi F, Hosseinzadeh Maleki M. Topical versus low-dose systemic tranexamic acid in pediatric cardiac surgery: A randomized clinical study. *J Card Surg.* 2020;35(12):3368-3373. doi:10.1111/jocs.15082
56. Hosseini H, Rahimianfar A, Abdollahi M, et al. Evaluations of topical application of tranexamic acid on post-operative blood loss in off-pump coronary artery bypass surgery. *Saudi J Anaesth.* 2014;8(2):224. doi:10.4103/1658-354X.130724

57. Kimenai DM, Gerritse BM, Lucas C, et al. Effectiveness of pericardial lavage with or without tranexamic acid in cardiac surgery patients receiving intravenous tranexamic acid: a randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(6):1124-1131. doi:10.1093/ejcts/ezw214
58. Kolbintsev SI, Yavorovskiy AG, Zyulyaeva TP, Dymova O V. VALUE OF LOCAL ADMINISTRATION OF TRANEXAMIC ACID IN CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2017;14(3):10-17. doi:10.21292/2078-5658-2017-14-3-10-17
59. Mahaffey R, Wang L, Hamilton A, Phelan R, Arellano R. A retrospective analysis of blood loss with combined topical and intravenous tranexamic acid after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(1):18-22. doi:10.1053/j.jvca.2012.08.004
60. Mirmohammadsadeghi A, Mirmohammadsadeghi M, Kheiri M. Does topical tranexamic acid reduce postcoronary artery bypass graft bleeding? *Journal of Research in Medical Sciences.* 2018;23(1):6. doi:10.4103/jrms.JRMS_218_17
61. Mirmohammadsadeghi A, Asadollahi H. Comparing Vancomycin-Tranexamic Acid Paste to Vancomycin- Normal Saline Paste in Reducing Post Coronary Artery Bypass Graft Surgery Bleeding. *Int Cardiovasc Res J.* 2020;13(4). Accessed October 29, 2024. <https://brieflands.com/articles/ircrj-103103>
62. Nouraei M, BARADARI AG, Ghafari R, Habibi MR, Zeydi AE, Sharifi N. Decreasing blood loss and the need for transfusion after CABG surgery: a double-blind randomized clinical trial of topical tranexamic acid. *Turk J Med Sci.* 2013;43(2):273-278. doi:10.3906/sag-1206-37
63. Patel J, Prajapati M, Patel H, Gandhi H, Deodhar S, Pandya H. Topical and low-dose intravenous tranexamic acid in cyanotic cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2017;25(2):118-122. doi:10.1177/0218492316688416
64. Prokopchuk-Gauk O, Rosin MW, Mycyk TR, Lim HJ, Brose K. Dual-route tranexamic acid to reduce blood loss in coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth.* 2016;63(9):1110-1111. doi:10.1007/s12630-016-0684-0

65. Rampure Vittal Rao A, Anakapalli M. CAN TOPICAL TRANEXAMIC ACID APPLICATION ON PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY REDUCE POSTOPERATIVE BLOOD LOSS. *J Evol Med Dent Sci.* 2018;7(05):571-573. doi:10.14260/jemds/2018/130
66. Rostami A, Hoseini A, Kamali A. The effect of tranexamic acid in reducing postoperative hemorrhage in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Saudi J Anaesth.* 2020;14(4):431. doi:10.4103/sja.SJA_800_19
67. Ali Shah MU, Asghar MI, Siddiqi R, Chaudhri MS, Janjua AM, Iqbal A. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative bleeding in open-heart surgery: myth or fact? *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015;25(3):161-165. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25772953>
68. Spegar J, Vanek T, Snircova J. Local and systemic application of tranexamic acid in heart valve surgery: a prospective, randomized, double blind LOST study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(3):S6-S7. doi:10.1053/j.jvca.2011.03.027
69. Taksaudom N, Siwachat S, Tantraworasin A. Additional effects of topical tranexamic acid in on-pump cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2017;25(1):24-30. doi:10.1177/0218492316683759
70. Mahaffey RH, Wang L, Hamilton A, Payne DM, Arellano R. IV plus topical tranexamic acid reduces post-CABG blood loss. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie.* 2011;58(S1):1-170. doi:10.1007/s12630-011-9586-3
71. Prokopchuk-Gauk O, Rosin M, Mycyk T, Lim H, Brose K. Topical Application of Tranexamic Acid to Reduce Post-Operative Bleeding in Coronary Artery Bypass Surgery. *Blood.* 2012;120(21):3432-3432. doi:10.1182/blood.V120.21.3432.3432
72. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(2):136-148. doi:10.1056/NEJMoa1606424
73. Abrishami A, Chung F, Wong J. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2009;56(3):202-212. doi:10.1007/s12630-008-9038-x

74. Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, et al. *Mortality Associated With Aprotinin During 5 Years Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery*. www.jama.com
75. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. In: Henry DA, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2011:CD001886. doi:10.1002/14651858.CD001886.pub3
76. Higgins JPT. Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol*. 2008;37(5):1158-1160. doi:10.1093/ije/dyn204
77. Guo J, Gao X, Ma Y, et al. Different dose regimes and administration methods of tranexamic acid in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized trials. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1). doi:10.1186/s12871-019-0772-0
78. Zou ZY, He LX, Yao YT. The effects of tranexamic acid on platelets in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2024;57(2):235-247. doi:10.1007/s11239-023-02905-8
79. Tian L, Li X, He L, Ji H, Yao Y. Hemostatic effects of tranexamic acid in cardiac surgical patients with antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. *Perioperative Medicine*. 2024;13(1):58. doi:10.1186/s13741-024-00418-3

12. Anexos

12.1. Anexo 1. Estrategia de búsqueda

PUBMED

("Cardiac surgery" OR "Open-Heart" OR CABG OR Revascularization OR "Cardiovascular surgery" OR "Heart surgery" OR "Cardiac procedures" OR Bypass OR "On-pump" OR "Offpump" OR "Valve replacement" OR "Valve repair" OR "Valve procedure" OR "Valvuloplasty" OR "Valve Surgery" OR "Aortic replacement" OR "Aortic repair" OR "Aortic procedure" OR "Aortic graft" OR "Aortic Valvuloplasty" OR "Aortic Surgery" OR "aorta replacement" OR "aorta repair" OR "aorta procedure" OR "aorta Surgery" OR "Pulmonary artery replacement" OR "Pulmonary artery repair" OR "Pulmonary artery procedure" OR "Pulmonary artery graft" OR "Pulmonary artery Valvuloplasty" OR

"Pulmonary artery Surgery" OR "Mitral replacement" OR "Mitral repair" OR "Mitral procedure" OR "Mitral Valvuloplasty" OR "Mitral Surgery" OR "Tricuspid replacement" OR "Tricuspid repair" OR "Tricuspid procedure" OR "Tricuspid Valvuloplasty" OR "Tricuspid Surgery" OR "Aneurysm repair" OR "Aneurysm graft" OR "Aneurysm Surgery" OR "Cardiac Transplant" OR "Heart Transplant" OR Myectomy OR "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND (("Aminocaproic Acid"[Mesh] OR "Aminocaproic Acid" OR EACA OR ACA OR "Tranexamic Acid"[Mesh] OR "Tranexamic Acid" OR TXA OR AMCA) AND ("Administration, Topical"[Mesh] OR Topical OR Local)).

EMBASE

('cardiac surgery' OR 'open-heart' OR 'cabg' OR 'revascularization' OR 'cardiovascular surgery' OR 'heart surgery' OR 'cardiac procedures' OR 'bypass' OR 'on-pump' OR 'off-pump' OR 'valve replacement' OR 'valve repair' OR 'valve procedure' OR 'valvuloplasty' OR 'valve surgery' OR 'aortic replacement' OR 'aortic repair' OR 'aortic procedure' OR 'aortic graft' OR 'aortic valvuloplasty' OR 'aortic surgery' OR 'aorta replacement' OR 'aorta repair' OR 'aorta procedure' OR 'aorta surgery' OR 'pulmonary artery replacement' OR 'pulmonary artery repair' OR 'pulmonary artery procedure' OR 'pulmonary artery graft' OR 'pulmonary artery valvuloplasty' OR 'pulmonary artery surgery' OR 'mitral replacement' OR 'mitral repair' OR 'mitral procedure' OR 'mitral valvuloplasty' OR 'mitral surgery' OR 'tricuspid replacement' OR 'tricuspid repair' OR 'tricuspid procedure' OR 'tricuspid valvuloplasty' OR 'tricuspid surgery' OR 'aneurysm repair' OR 'aneurysm graft' OR 'aneurysm surgery' OR 'cardiac transplant' OR 'heart transplant' OR 'myectomy' OR 'heart surgery'/exp OR 'cardiopulmonary bypass'/exp) AND (('aminocaproic acid'/exp OR 'aminocaproic acid' OR 'eaca' OR 'aca' OR 'tranexamic acid'/exp OR 'tranexamic acid' OR 'txa' OR 'amca') AND ('topical drug administration'/exp OR 'topical' OR 'local')).

COCHRANE CENTRAL

("cardiac surgery" OR "open-heart" OR "cabg" OR "revascularization" OR "cardiovascular surgery" OR "heart surgery" OR "cardiac procedures" OR "bypass" OR "on-pump" OR "offpump" OR "valve replacement" OR "valve repair" OR "valve procedure" OR

"valvuloplasty" OR "valve surgery" OR "aortic replacement" OR "aortic repair" OR "aortic procedure" OR "aortic graft" OR "aortic valvuloplasty" OR "aortic surgery" OR "aorta replacement" OR "aorta repair" OR "aorta procedure" OR "aorta surgery" OR "pulmonary artery replacement" OR "pulmonary artery repair" OR "pulmonary artery procedure" OR "pulmonary artery graft" OR "pulmonary artery valvuloplasty" OR "pulmonary artery surgery" OR "mitral replacement" OR "mitral repair" OR "mitral procedure" OR "mitral valvuloplasty" OR "mitral surgery" OR "tricuspid replacement" OR "tricuspid repair" OR "tricuspid procedure" OR "tricuspid valvuloplasty" OR "tricuspid surgery" OR "aneurysm repair" OR "aneurysm graft" OR "aneurysm surgery" OR "cardiac transplant" OR "heart transplant" OR "myectomy" OR "cardiac surgical procedures" OR "cardiopulmonary bypass") AND (("aminocaproic acid" OR "eaca" OR "aca" OR "tranexamic acid" OR "txa" OR "amca") AND ("topical drug administration" OR "topical" OR "local")).

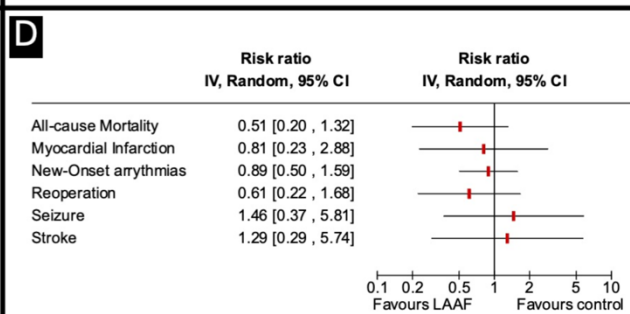
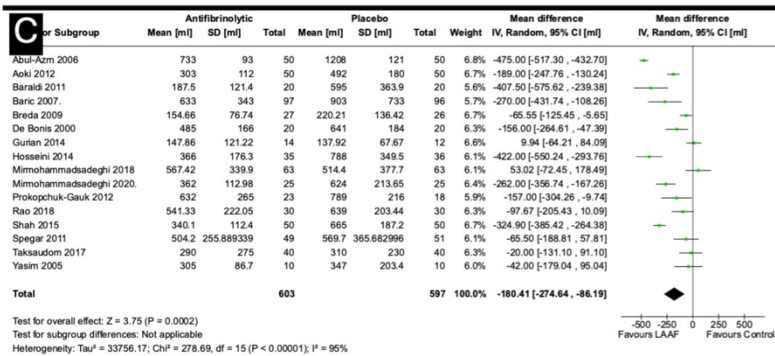
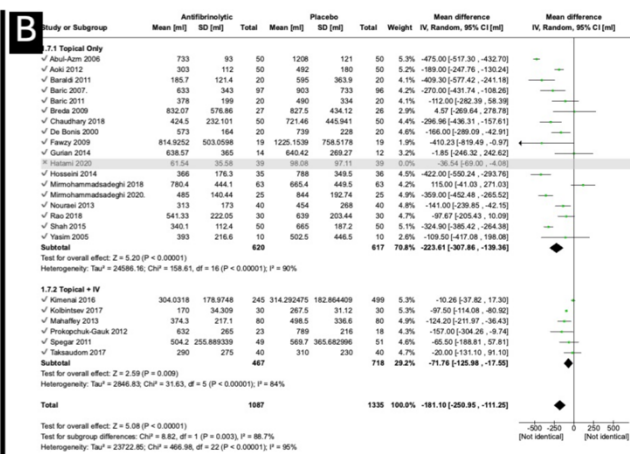
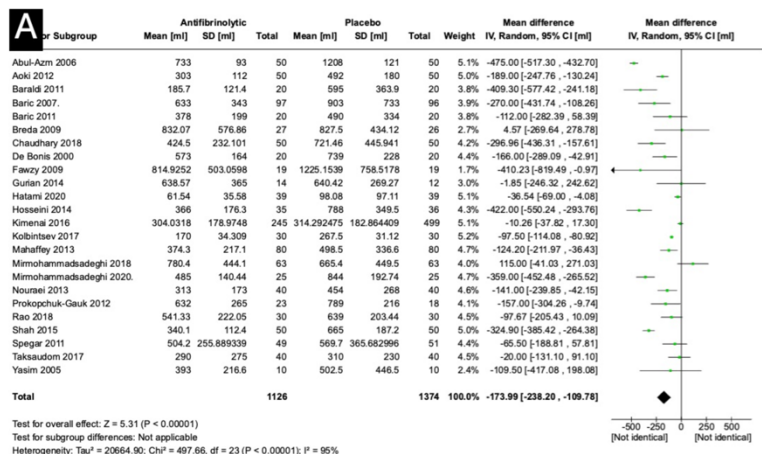
WEB OF SCIENCE

TS=("cardiac surgery" OR "open-heart" OR "CABG" OR "revascularization" OR "cardiovascular surgery" OR "heart surgery" OR "cardiac procedures" OR "bypass" OR "onpump" OR "off-pump" OR "valve replacement" OR "valve repair" OR "valve procedure" OR "valvuloplasty" OR "valve surgery" OR "aortic replacement" OR "aortic repair" OR "aortic procedure" OR "aortic graft" OR "aortic valvuloplasty" OR "aortic surgery" OR "aorta replacement" OR "aorta repair" OR "aorta procedure" OR "aorta surgery" OR "pulmonary artery replacement" OR "pulmonary artery repair" OR "pulmonary artery procedure" OR "pulmonary artery graft" OR "pulmonary artery valvuloplasty" OR "pulmonary artery surgery" OR "mitral replacement" OR "mitral repair" OR "mitral procedure" OR "mitral valvuloplasty" OR "mitral surgery" OR "tricuspid replacement" OR "tricuspid repair" OR "tricuspid procedure" OR "tricuspid valvuloplasty" OR "tricuspid surgery" OR "aneurysm repair" OR "aneurysm graft" OR "aneurysm surgery" OR "cardiac transplant" OR "heart transplant" OR "myectomy" OR "cardiac surgical procedures" OR "cardiopulmonary bypass") AND TS=("aminocaproic acid" OR "EACA" OR "ACA" OR "tranexamic acid" OR "TXA" OR "AMCA") AND TS=("topical drug administration" OR "topical" OR "local").

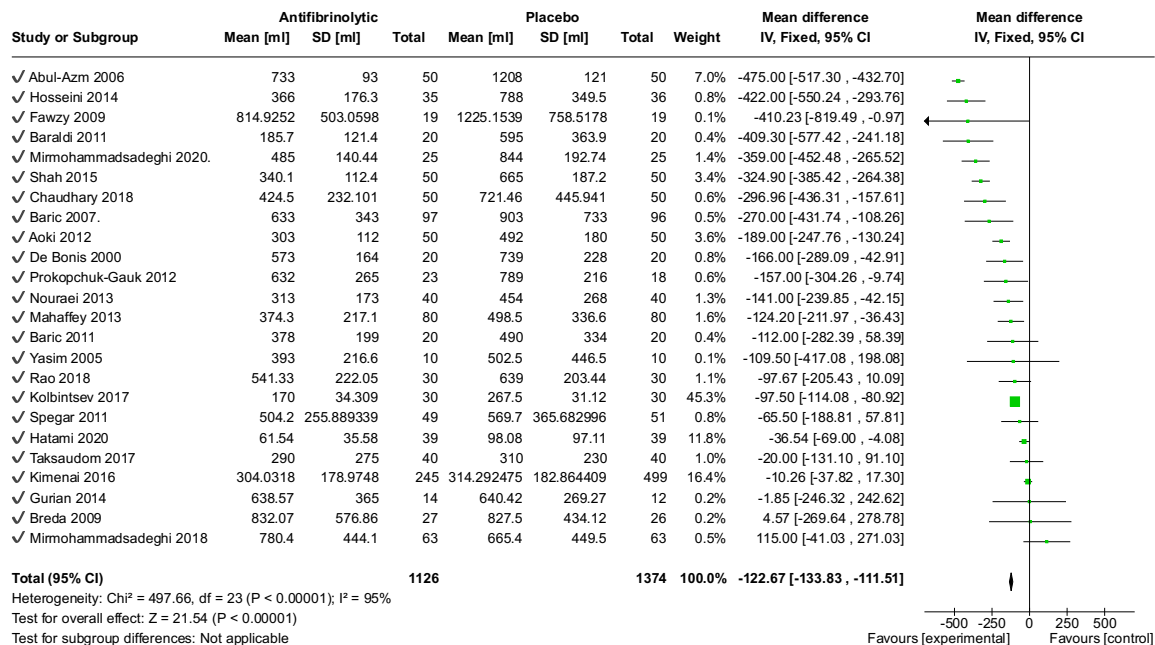
OVID MEDLINE

(exp Cardiac Surgical Procedures/ OR exp Heart Surgery/ OR "Cardiac surgery".mp. OR "Open-Heart".mp. OR CABG.mp. OR Revascularization.mp. OR "Cardiovascular surgery".mp. OR "Heart surgery".mp. OR "Cardiac procedures".mp. OR Bypass.mp. OR "Onpump".mp. OR "Off-pump".mp. OR "Valve replacement".mp. OR "Valve repair".mp. OR "Valve procedure".mp. OR "Valvuloplasty".mp. OR "Valve Surgery".mp. OR "Aortic replacement".mp. OR "Aortic repair".mp. OR "Aortic procedure".mp. OR "Aortic graft".mp. OR "Aortic Valvuloplasty".mp. OR "Aortic Surgery".mp. OR "aorta replacement".mp. OR "aorta repair".mp. OR "aorta procedure".mp. OR "aorta Surgery".mp. OR "Pulmonary artery replacement".mp. OR "Pulmonary artery repair".mp. OR "Pulmonary artery procedure".mp. OR "Pulmonary artery graft".mp. OR "Pulmonary artery Valvuloplasty".mp. OR "Pulmonary artery Surgery".mp. OR "Mitral replacement".mp. OR "Mitral repair".mp. OR "Mitral procedure".mp. OR "Mitral Valvuloplasty".mp. OR "Mitral Surgery".mp. OR "Tricuspid replacement".mp. OR "Tricuspid repair".mp. OR "Tricuspid procedure".mp. OR "Tricuspid Valvuloplasty".mp. OR "Tricuspid Surgery".mp. OR "Aneurysm repair".mp. OR "Aneurysm graft".mp. OR "Aneurysm Surgery".mp. OR "Cardiac Transplant".mp. OR "Heart Transplant".mp. OR Myectomy.mp.) AND (exp Aminocaproic Acid/ OR "Aminocaproic Acid".mp. OR EACA.mp. OR ACA.mp. OR exp Tranexamic Acid/ OR "Tranexamic Acid".mp. OR TXA.mp. OR AMCA.mp.) AND (exp Administration, Topical/ OR Topical.mp. OR Local.mp.).

12.2. Anexo 2. Diagrama de efectos.



12.3. Anexo 3. Diagrama de efectos del sangrado total informado con modelo de efectos fijos



12.4. Anexo 4. Análisis de sensibilidad con los coeficientes de correlación de los puntajes de cambio.

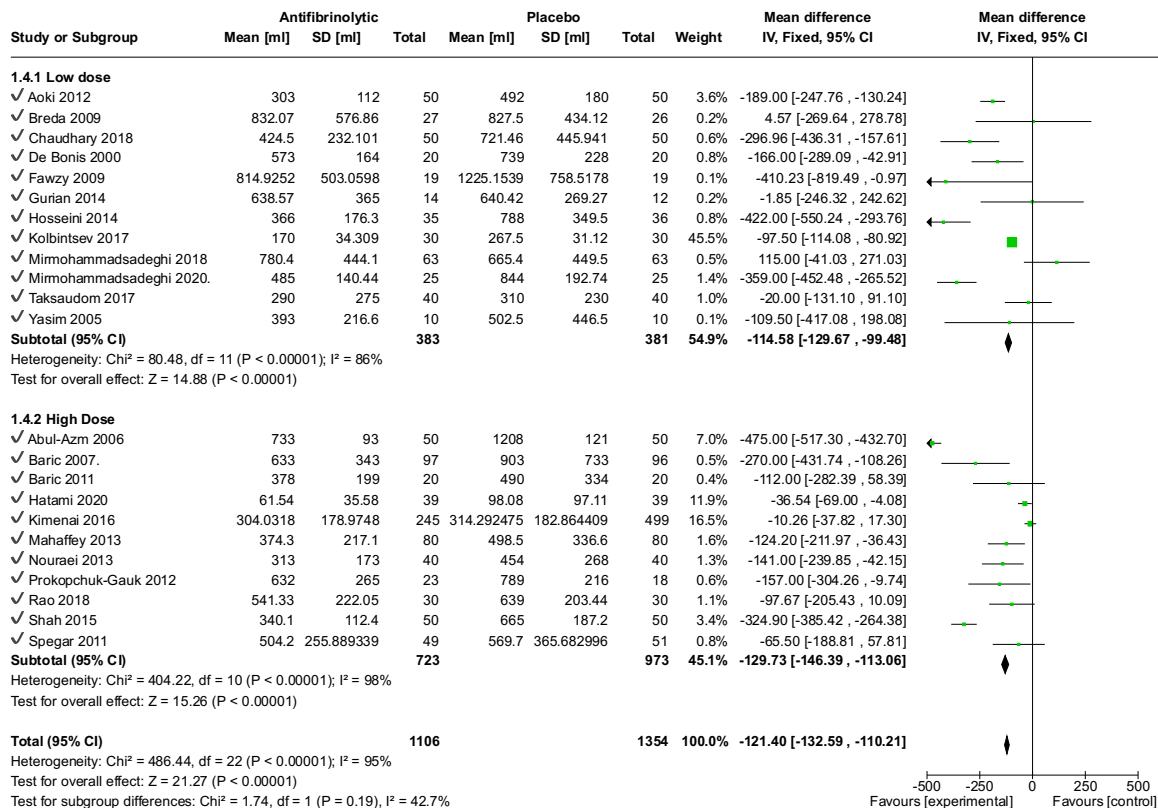
OVERALL ANALYSIS							
RANDOM-EFFECTS MODEL (REML)							
OUTCOME	CORRELATION	ESTIMATED	IC95%	p-VALUE	I ²	Q df	p-VALUE
ME	COEFFICIENT	ED MD					VALUE
Hemoglobin Change Score (gr/dL)	0,1	-0,0068	(-0,2472 - 0,2337)	0,2337	0,9561	0%	0,6710
	0,2	-0,0035	(-0,2308 - 0,2238)	0,2238	0,9760	0%	0,6112
	0,3	0,0002	(-0,2131 - 0,2135)	0,2135	0,9987	0%	0,5388
	0,4	0,0044	(-0,1939 - 0,2027)	0,2027	0,9655	0%	0,4519
	0,5	0,0094	(-0,1726 - 0,1913)	0,1913	0,9197	9.9%	0,3502
	0,6	0,0107	(-0,1712 - 0,1925)	0,1925	0,9084	21.9%	0,2352
	0,7	-0,0033	(-0,2086 - 0,2020)	0,2020	0,9751	34.9%	0,1196
	0,8	-0,0221	(-0,2403 - 0,1960)	0,1960	0,8424	49.4%	0,0316
	0,9	-0,0470	(-0,2761 - 0,1821)	0,1821	0,6878	66.6%	0,0009
Hematocrit Change Score (%)	0,1	-0,2520	(-1,0902 - 0,5861)	0,5861	0,5557	0%	0,4369
	0,2	-0,2375	(-1,0619 - 0,5869)	0,5869	0,5723	10.9%	0,3423
	0,3	-0,2241	(-1,0333 - 0,5850)	0,5850	0,5872	21.7%	0,2436

	0,4	-0.2115	(-1.0043 - 0.581)	0.601	32.5	0.1482
			3	1	%	
	0,5	-0.2000	(-0.9753 - 0.575)	0.613	43.3	0.0695
			3	2	%	
	0,6	-0.1898	(-0.9465 - 0.567)	0.623	54.2	0.0203
			0	1	%	
	0,7	-0.1818	(-0.9193 - 0.555)	0.629	65.0	0.0023
			7	0	%	
	0,8	-0.1760	(-0.8942 - 0.542)	0.630	76.0	< 0.0001
			1	9	%	
	0,9	-0.1734	(-0.8732 - 0.526)	0.627	87.0	< 0.0001
			4	2	%	
Platelets Change Score (x 10³/μL)	0,1	-4.8671	(- 4.645)	0.315	53.0	0.0191
			14.3793	1	9	%
	0,2	-10.2097	(- 4.892)	0.185	57.9	0.0083
			25.3115	1	2	%
	0,3	-12.6102	(- 4.715)	0.153	62.7	0.0028
			29.9358	4	7	%
	0,4	-14.4544	(- 4.621)	0.137	67.6	0.0006
			33.5307	9	5	%
	0,5	-15.8828	(- 4.504)	0.126	72.4	< 0.0001
		36.2704	8	8	%	
0,6	-17.0942	(- 4.378)	0.118	77.3	< 0.0001	
		38.5666	3	7	%	
0,7	-18.1649	(- 4.247)	0.112	82.2	< 0.0001	
		40.5770	1	2	%	
0,8	-19.1356	(- 4.113)	0.106	87.1	< 0.0001	
		42.3848	6	7	%	
0,9	-20.0301	(- 3.978)	0.102	92.1	< 0.0001	
		44.0390	9	0	%	

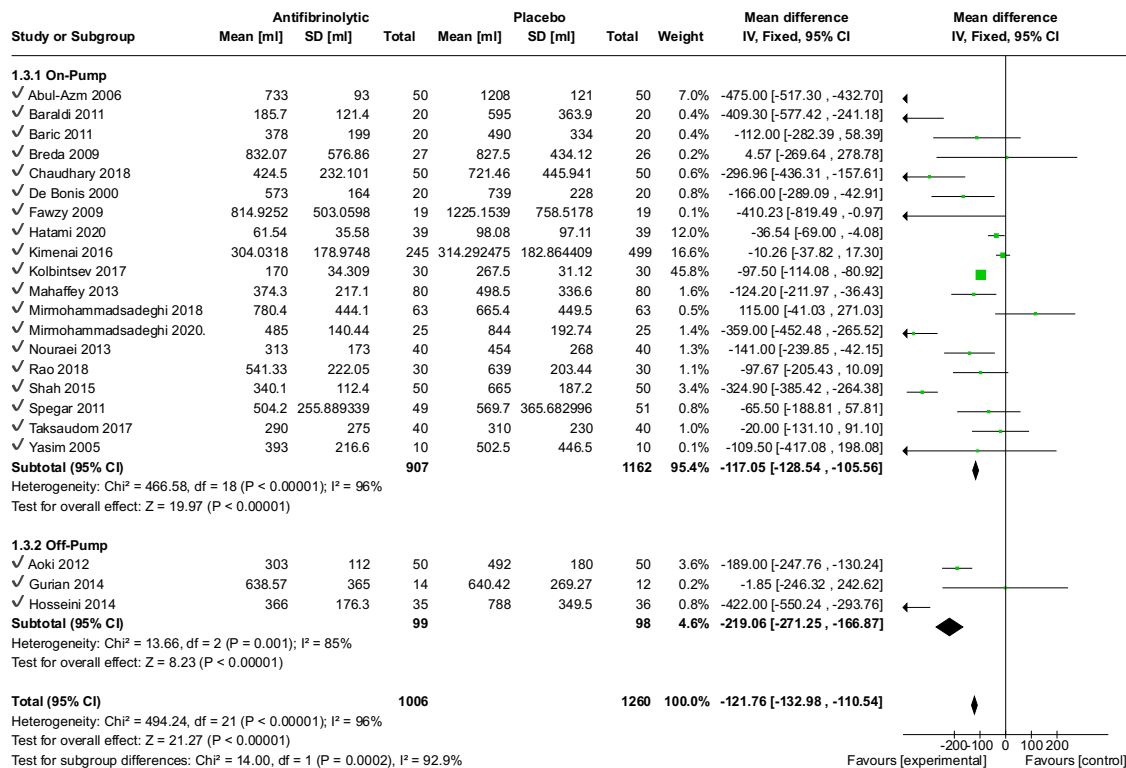
Fibrinogen Change Score (mg/dL)	0,1	4.4837	(- 32.87 23.9079 - 53)	0.756 9	61.4 %	0.0164
	0,2	4.5845	(- 33.44 24.2784 - 75)	0.755 6	65.5 %	0.0080
	0,3	4.6407	(- 33.94 24.6613 - 28)	0.756 2	69.5 %	0.0031
	0,4	4.6495	(- 34.36 25.0629 - 18)	0.759 1	73.6 %	0.0009
	0,5	4.6061	(- 34.70 25.4909 - 32)	0.764 2	77.7 %	0.0002
	0,6	4.5030	(- 34.96 25.9572 - 31)	0.772 0	81.7 %	< 0.0001
	0,7	4.3284	(- 35.13 26.4773 - 41)	0.783 0	85.8 %	< 0.0001
	0,8	4.0660	(- 35.20 27.0738 - 57)	0.798 0	90.0 %	< 0.0001
	0,9	3.6920	(- 35.16 27.7789 - 30)	0.818 1	94.2 %	< 0.0001
PTT Change Score (sec)	0,1	3.1546	(-2.9789 - 9.288 1)	0.313 4	75.4 %	< 0.0001
	0,2	3.1448	(-2.9737 - 9.263 3)	0.313 8	76.2 %	< 0.0001
	0,3	3.1330	(-2.9684 - 9.234 5)	0.314 2	76.9 %	< 0.0001
	0,4	3.1192	(-2.9630 - 9.201 4)	0.314 8	77.8 %	< 0.0001
	0,5	3.1031	(-3.1031 - 9.163 6)	0.315 6	78.6 %	< 0.0001
	0,6	3.0845	(-2.9518 - 9.120 9)	0.316 6	79.5 %	< 0.0001

INR Change Score	0,7	3.0629	(-2.9464 - 9.072)	0.317 8	80.5 %	< 0.0001
	0,8	3.0382	(-2.9414 - 9.017)	0.319 3	81.6 %	< 0.0001
	0,9	3.0095	(-2.9366 - 8.955)	0.321 2	82.9 %	< 0.0001
	0,1	-0.0488	(-0.1243 - 0.026)	0.205 0	65.3 %	0.0033
	0,2	-0.0486	(-0.1238 - 0.026)	0.206 2	68.6 %	0.0013
	0,3	-0.0477	(-0.1229 - 0.027)	0.213 7	71.6 %	0.0004
	0,4	-0.0469	(0.1220 - 0.028)	0.220 3	75.0 %	< 0.0001
	0,5	-0.0459	(-0.1209 - 0.029)	0.230 0	78.7 %	< 0.0001
	0,6	-0.0448	(-0.1198 - 0.030)	0.240 8	82.4 %	< 0.0001
0,7	-0.0436	(-0.1185 - 0.031)	0.253 6	86.2 %	< 0.0001	
0,8	-0.0422	(-0.1170 - 0.032)	0.268 5	90.3 %	< 0.0001	
0,9	-0.0407	(-0.1153 - 0.034)	0.285 6	94.8 %	< 0.0001	

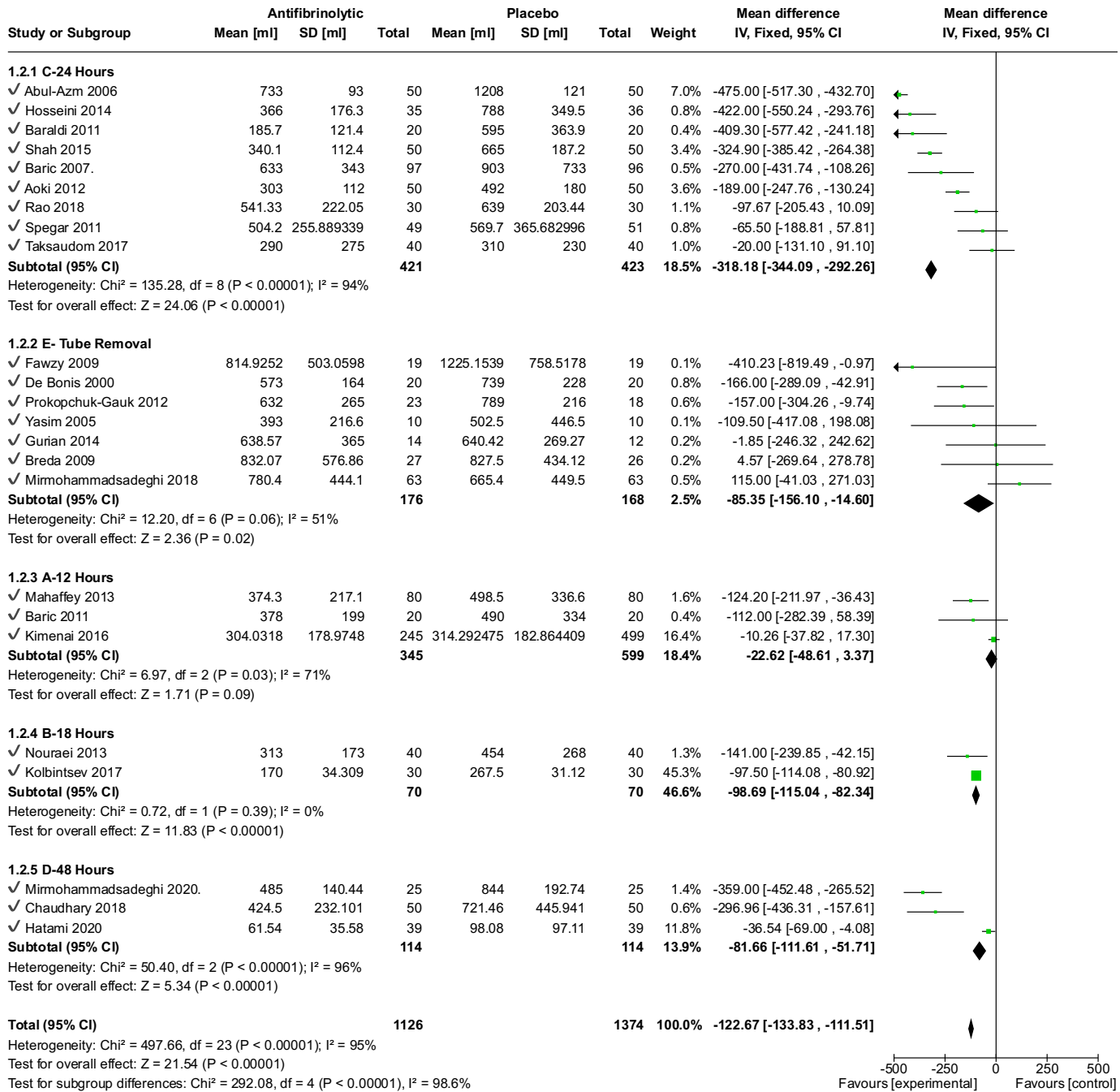
12.5. Anexo 5. Diagrama de efectos del sangrado total informado por dosis en un modelo de efectos fijos.



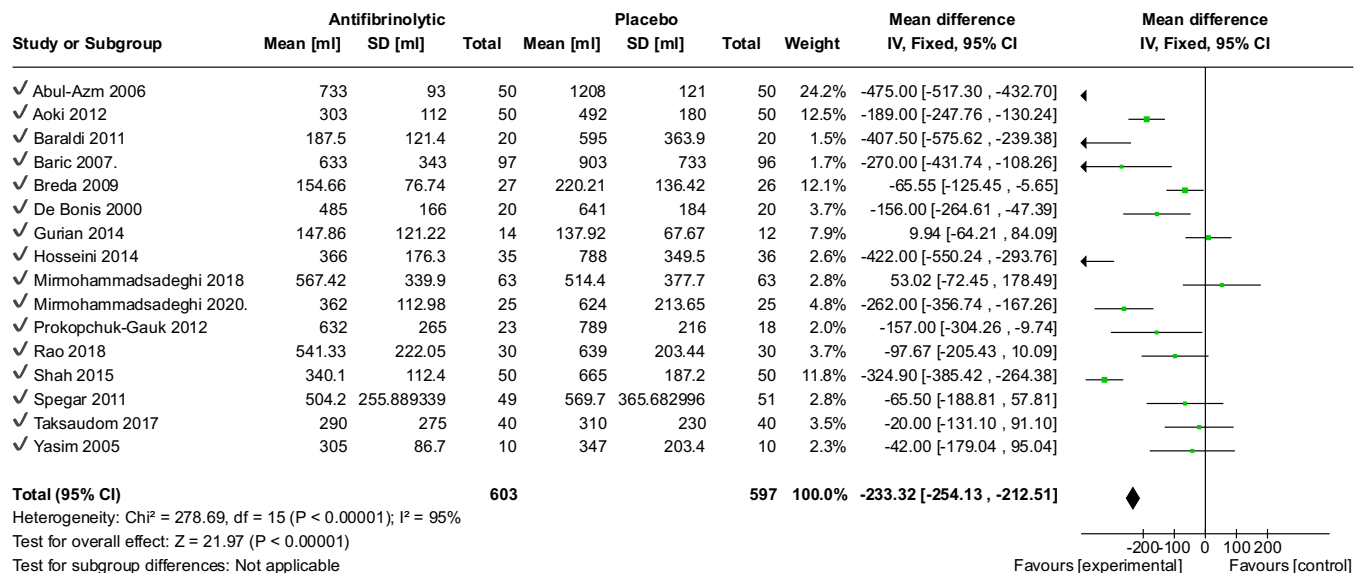
12.6. Anexo 6. Diagrama de efectos del sangrado total informado con el uso de bypass cardiopulmonar en un modelo de efectos fijos.



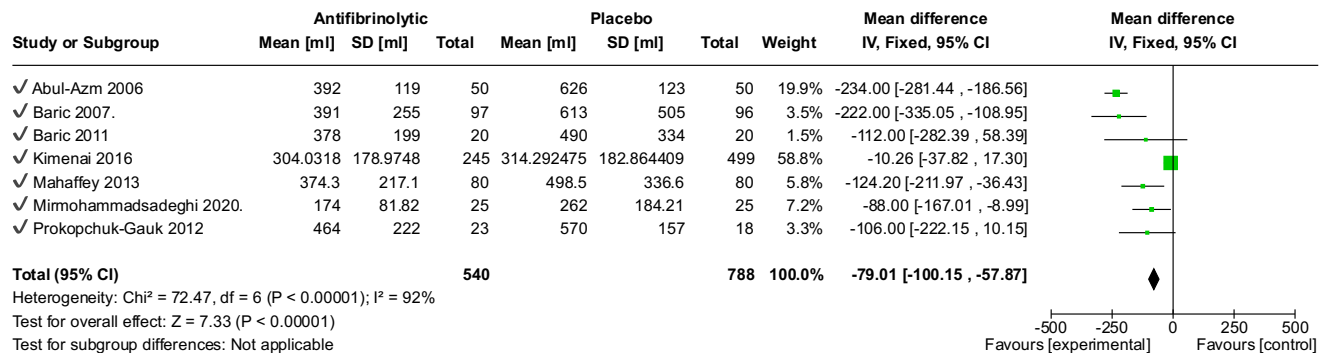
12.7. Anexo 7. Diagrama de efectos del sangrado total informado por tiempo en un modelo de efectos fijos.



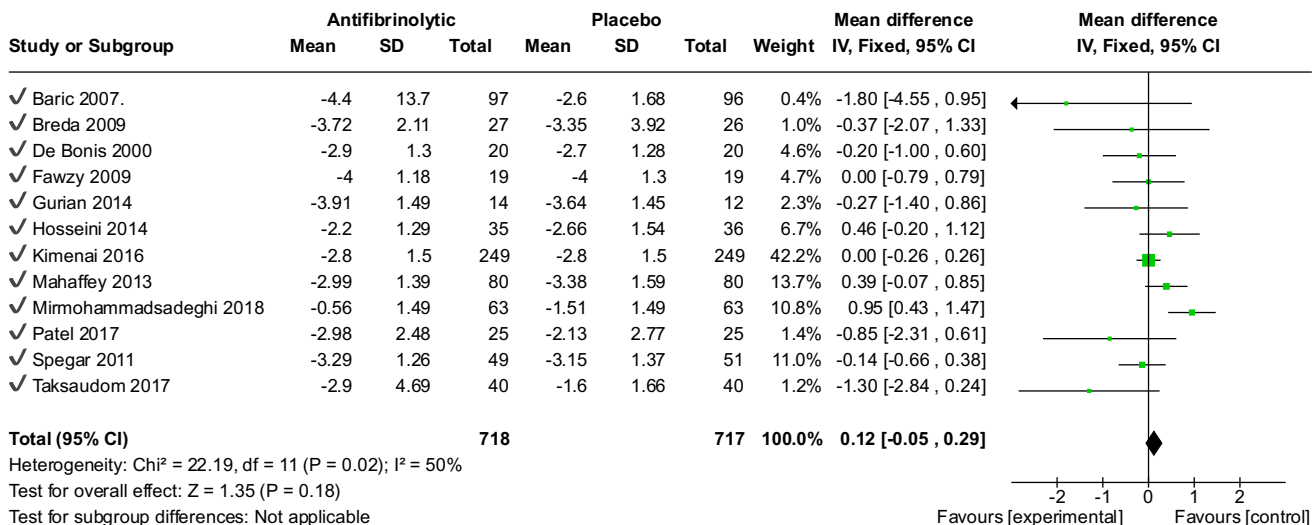
12.8. Anexo 8. Diagrama de efectos del sangrado a las 24 horas informado en un modelo de efectos fijos.



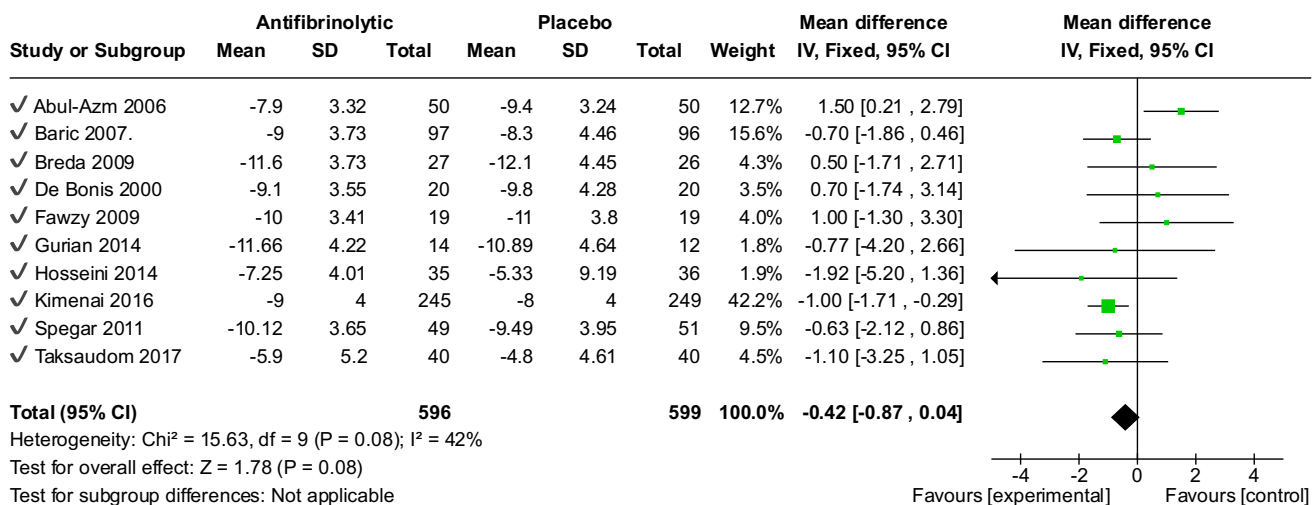
12.9. Anexo 9. Diagrama de efectos del sangrado a las 12 horas informado en un modelo de efectos fijos.



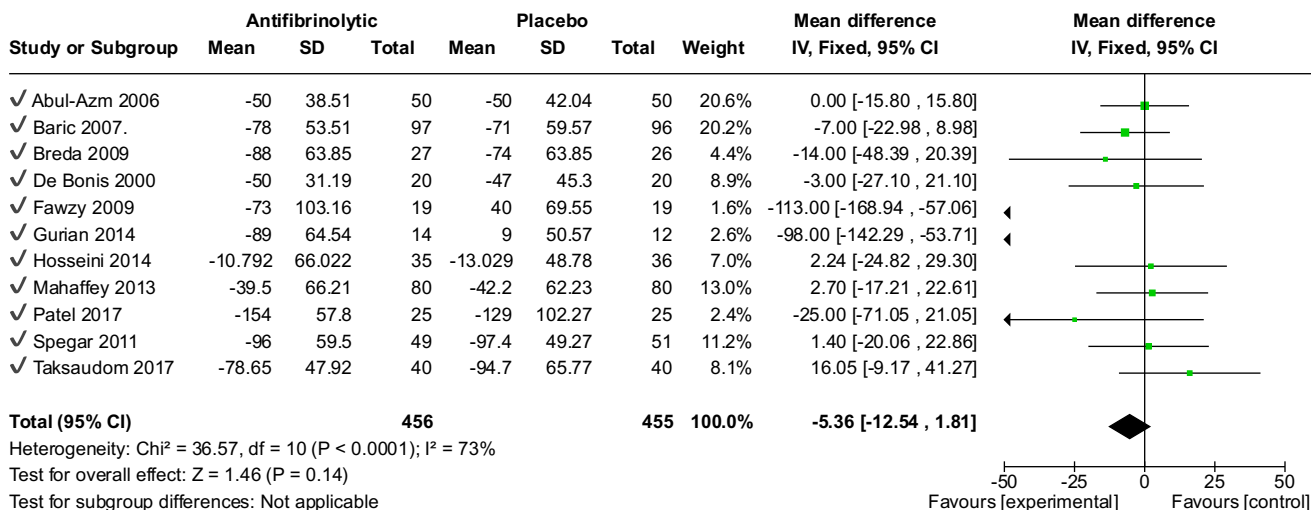
12.10. Anexo 10. Diagrama de efectos de los cambios en los puntajes de hemoglobina informado en un modelo de efectos fijos asumiendo un coeficiente de correlación de 0.5.



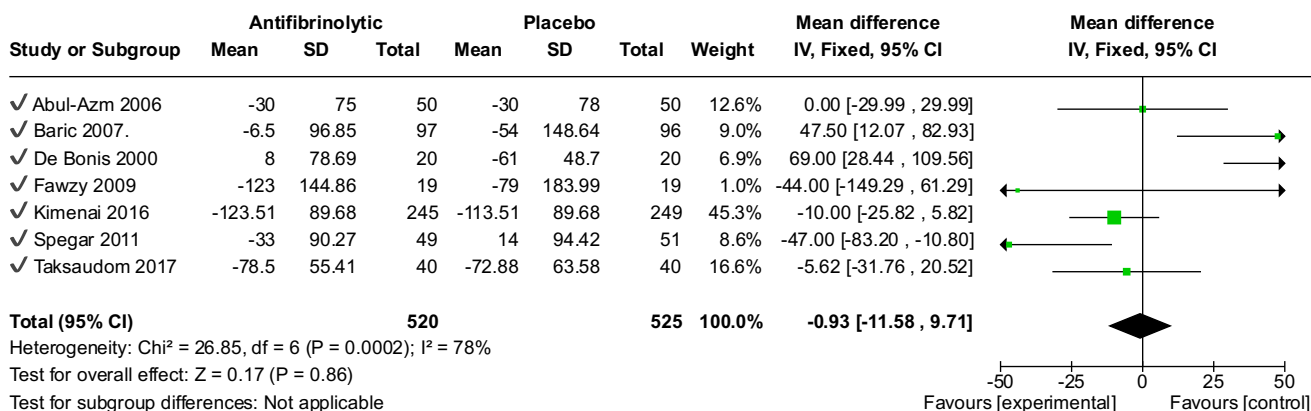
12.11. Anexo 11. Diagrama de efectos de cambio en hematocrito informado en un modelo de efectos fijos asumiendo un coeficiente de correlación de 0.5.



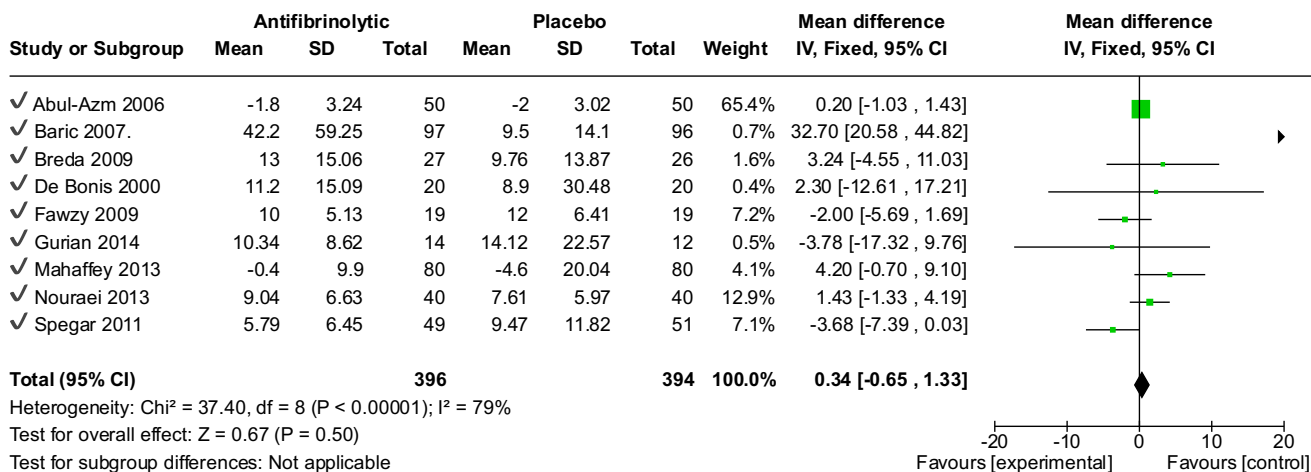
12.12. Anexo 12. Diagrama de efectos de cambio en el conteo plaquetario informado en un modelo de efectos fijos asumiendo un coeficiente de correlación de 0.5.



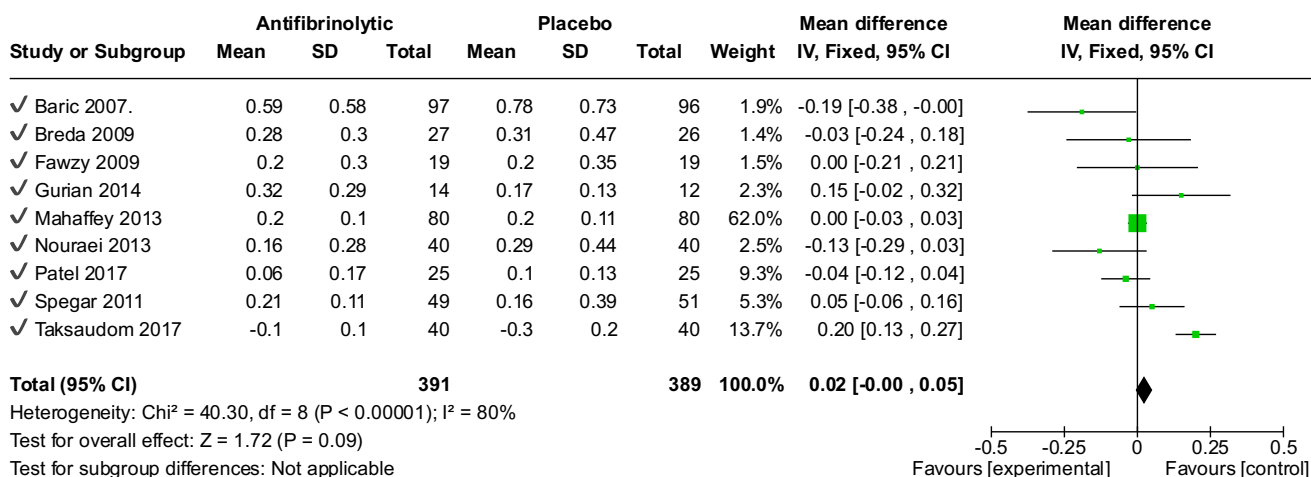
12.13. Anexo 13. Diagrama de efectos de cambio del fibrinógeno informado en un modelo de efectos fijos asumiendo un coeficiente de correlación de 0.5.



12.14. Anexo 14. Diagrama de efectos de cambio del PTT informado en un modelo de efectos fijos asumiendo un coeficiente de correlación de 0.5.



12.15. Anexo 15. Diagrama de efectos de cambio del INR informado en un modelo de efectos fijos asumiendo un coeficiente de correlación de 0.5.

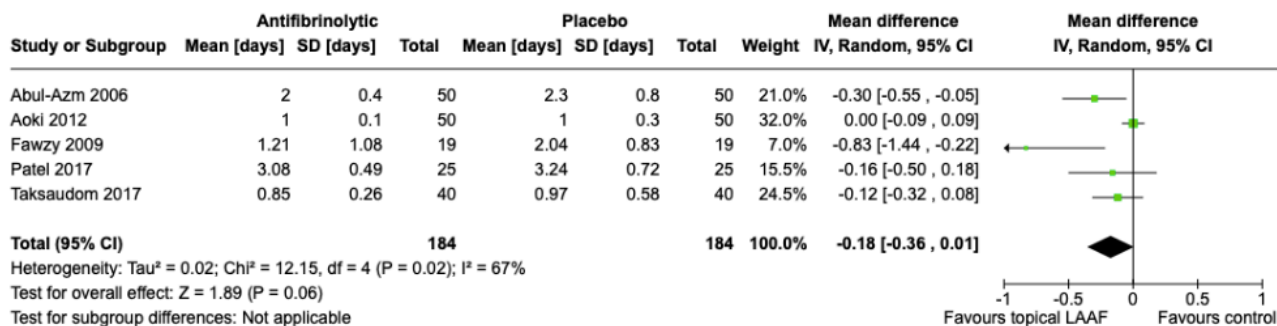


12.16. Anexo 16. Análisis de los resultados secundarios con un modelo de efectos aleatorios.

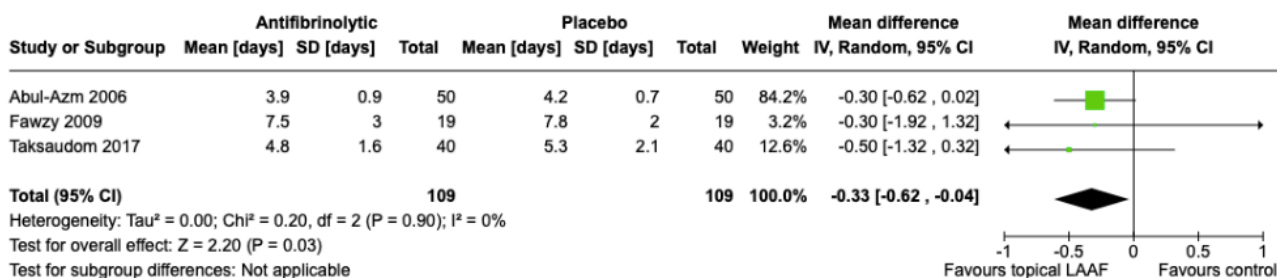
OUTCOME	STUDI ES	n	MD/O R	CI95	p- VALUE	I²	Qdf p- VALUE
Change Scores (MD)							
Hemoglobin [g/dL]	12	143 5	0.07	[-0.22, 0.37]	0.63	50 %	0.02
Hematocrit [%]	10	119 5	-0.22	[-0.93, 0.48]	0.53	42 %	0.08
Platelets [x 10 ³]	11	911	-12.82	[-27.63, 2.00]	0.09	73 %	<0.0001
Fibrinogen [mg/dL]	7	104 5	4.66	[-21.13, 30.45]	0.72	78 %	0.0002
PTT change [sec]	9	790	1.82	[-1.35, 5.00]	0.26	79 %	<0.0001
INR change	9	780	0.01	[-0.06, 0.09]	0.74	80 %	<0.0001
Transfusion (MD)							
PRBC [units]	16	187 9	-0.56	[-0.88, - 0.24]	0.0006	86 %	<0.0001
Length of stay (MD)							
ICU [days]	5	368	-0.18	[-0.36, 0.01]	0.06	67 %	0.02

Hospital [days]	3	218	-0.62	[-0.62, -0.04]	0.03	0%	0.9
Transfusion rate (OR)							
PRBC	5	115 7	1.01	[0.79, 1.30]	0.93	0	0.6
Platelets	3	280	0.74	[0.38, 1.42]	0.36	0	0.66
FFP	3	280	0.65	[0.26, 1.62]	0.11	55	0.36
Complications (OR)							
Reexploration	15	174 4	0.58	[0.20, 1.69]	0.32	41	0.12
Stroke	4	954	1.3	[0.29, 5.85]	0.74	0	0.55
Seizure	6	113 2	1.46	[0.35, 6.13]	0.61	3	0.38
Myocardial infarction	4	280	0.81	[0.23, 2.9]	0.75	0	0.61
New onset arrhythmias	2	180	0.87	[0.42, 1.81]	0.71	0	0.78
All-cause mortality	9	136 5	0.5	[0.19, 1.34]	0.17	0	0.77

12.17. Anexo 17. Diagrama de efectos de la estancia en la unidad de cuidados intensivos con un modelo de efectos aleatorios.






12.18. Anexo 18. Diagrama de efectos de la duración de la hospitalización con un modelo de efectos aleatorios.



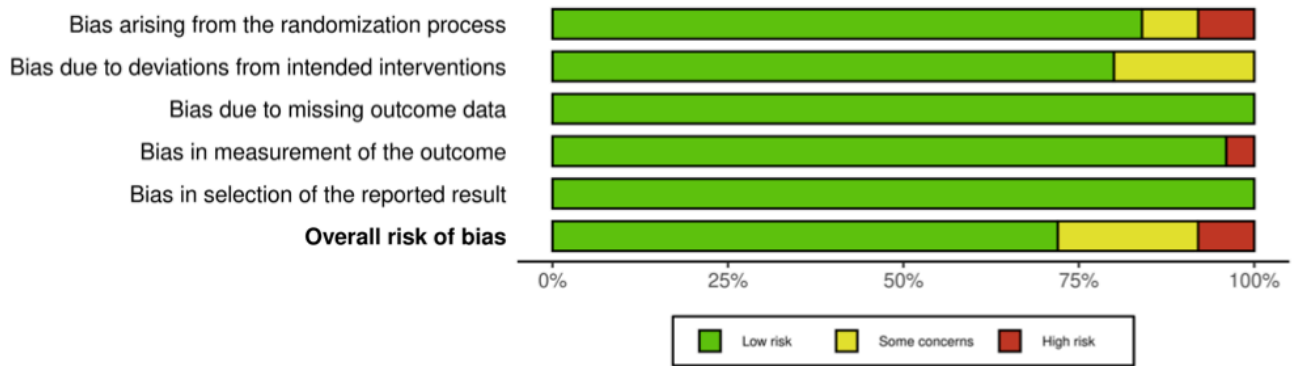
12.19. Anexo 19. Evaluación usando la herramienta RoB2 para estudios individuales.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Abul-Azm 2006	+	+	+	+	+	+
Aoki 2012	X	-	+	+	+	X
Baraldi 2011	X	-	+	X	+	X
Baric 2007	+	+	+	+	+	+
Baric 2011	+	+	+	+	+	+
Breda 2009	+	+	+	+	+	+
Chaudhary 2018	+	+	+	+	+	+
De Bonis 2000	+	+	+	+	+	+
Fawzy 2009	+	+	+	+	+	+
Gurian 2013	+	+	+	+	+	+
Hassani 2012	+	+	-	+	-	-
Hatami 2020	+	-	+	+	+	-
Hosseini 2014	+	+	+	+	+	+
Kimenai 2016	+	+	+	+	+	+
Kolbintsev 2017	+	-	+	+	+	-
Mirmohammadsadeghi 2018	+	+	+	+	+	+
Mirmohammadsadeghi 2020	+	+	+	+	+	+
Nouraei 2013	+	+	+	+	+	+
Patel 2017	+	+	+	+	+	+
Prokopchuk-Gauk 2012	+	+	+	+	+	+
Rao 2018	+	+	+	+	+	+
Rostami 2020	+	+	+	+	+	+
Shah 2015	+	+	+	+	+	+
Spegar 2011	+	+	+	+	+	+
Taksaudom 2017	+	+	+	+	+	+
Yasim 2005	+	-	+	+	+	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

12.20. Anexo 20. Resumen de la evaluación con la herramienta RoB2.



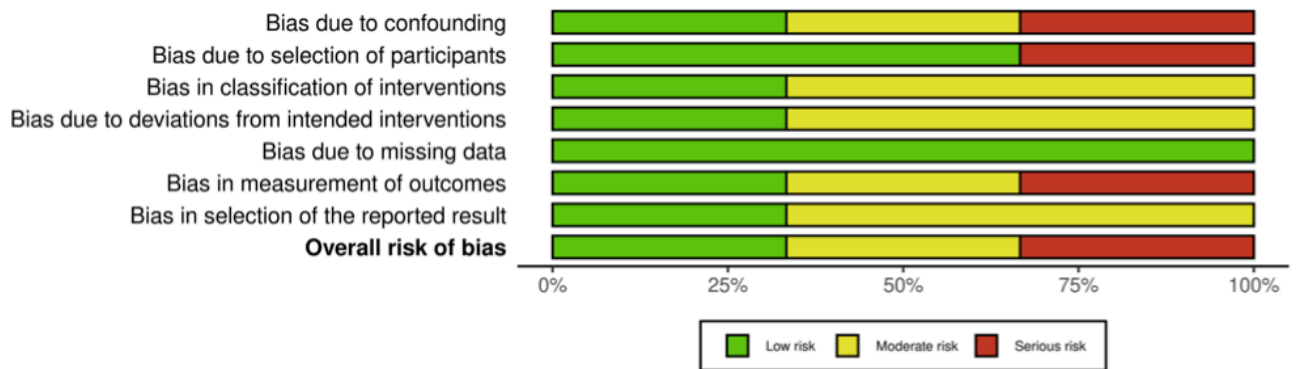
12.21. Anexo 21. Evaluación de ROBINS-I en estudios individuales no aleatorizados.

		Risk of bias domains							Overall
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Study	Aoki 2012	+	+	+	+	+	+	+	+
	Baraldi 2011	X	X	-	-	+	X	-	X
	Mahaffey 2013	-	+	-	-	+	-	-	-

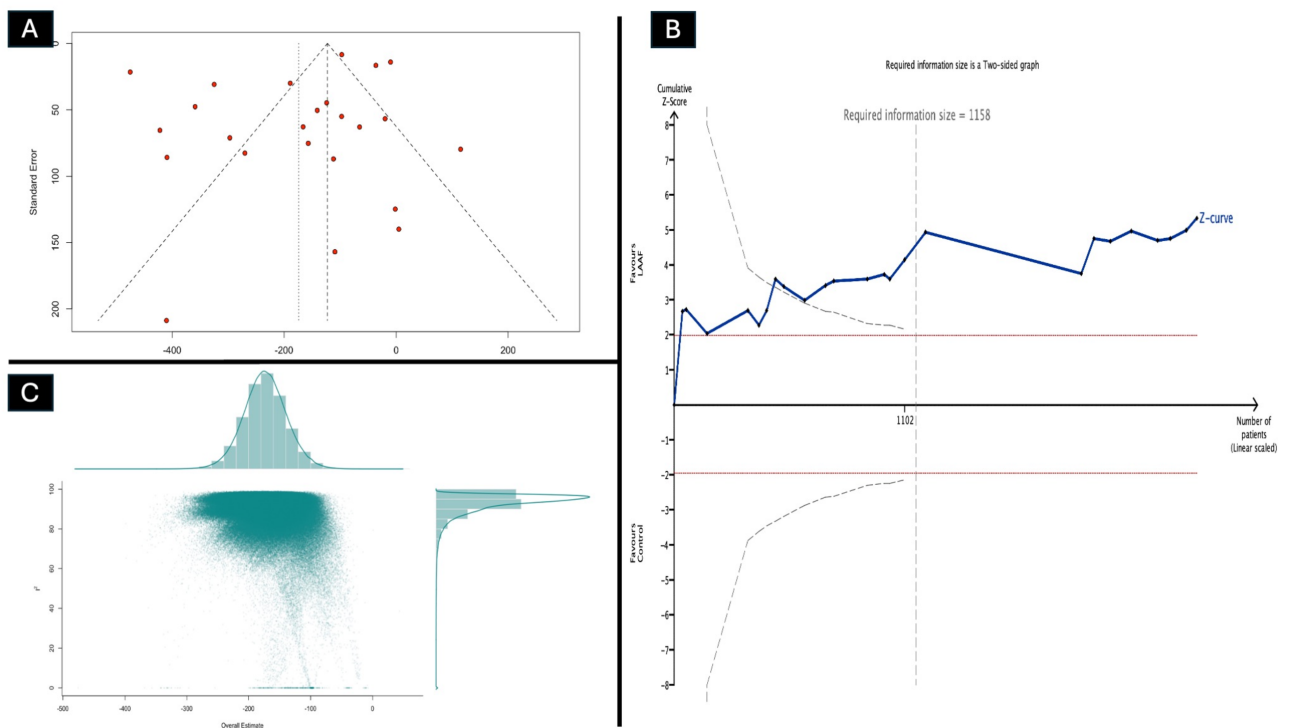
Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X Serious
- Moderate
+ Low

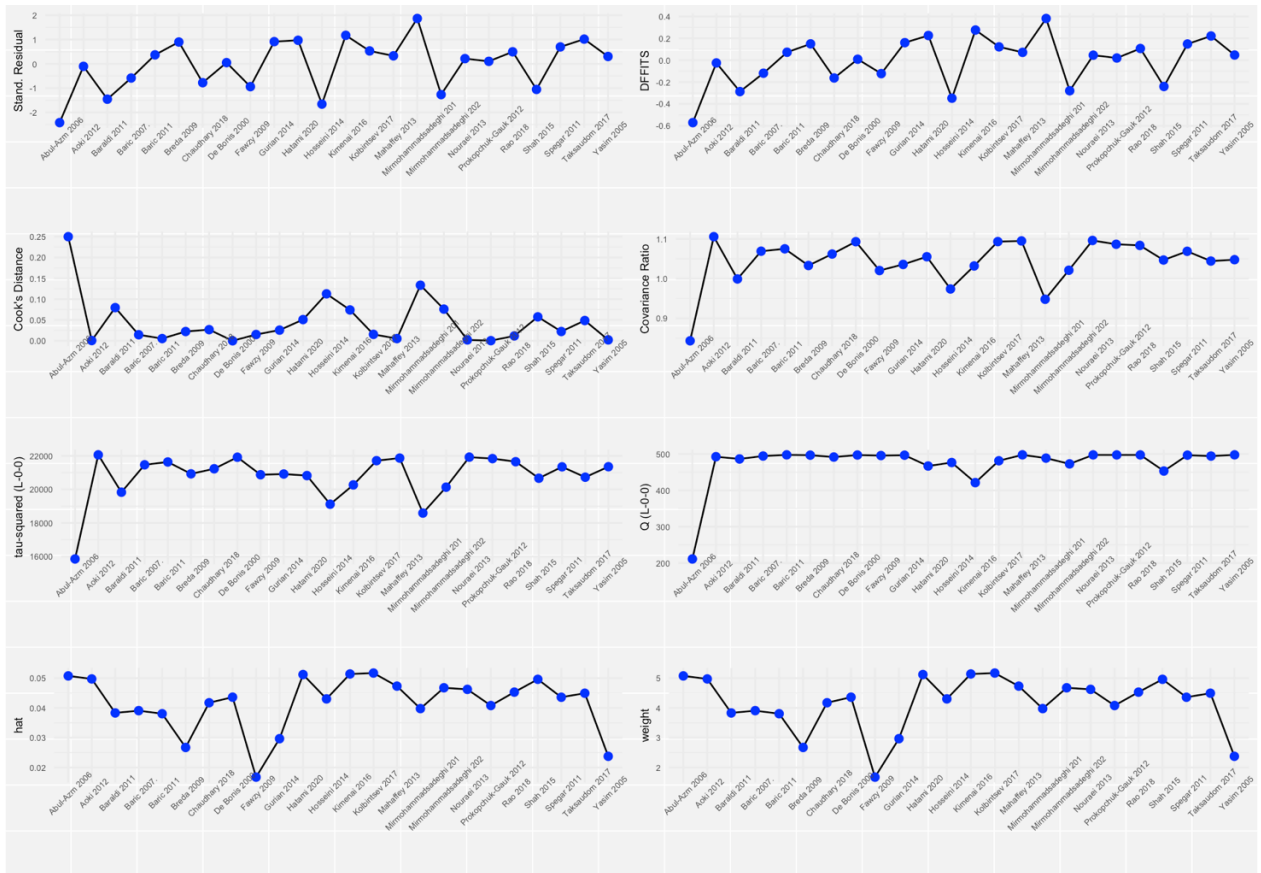
12.22. Anexo 22. Resumen de la evaluación de ROBINS-I en estudios no aleatorizados.



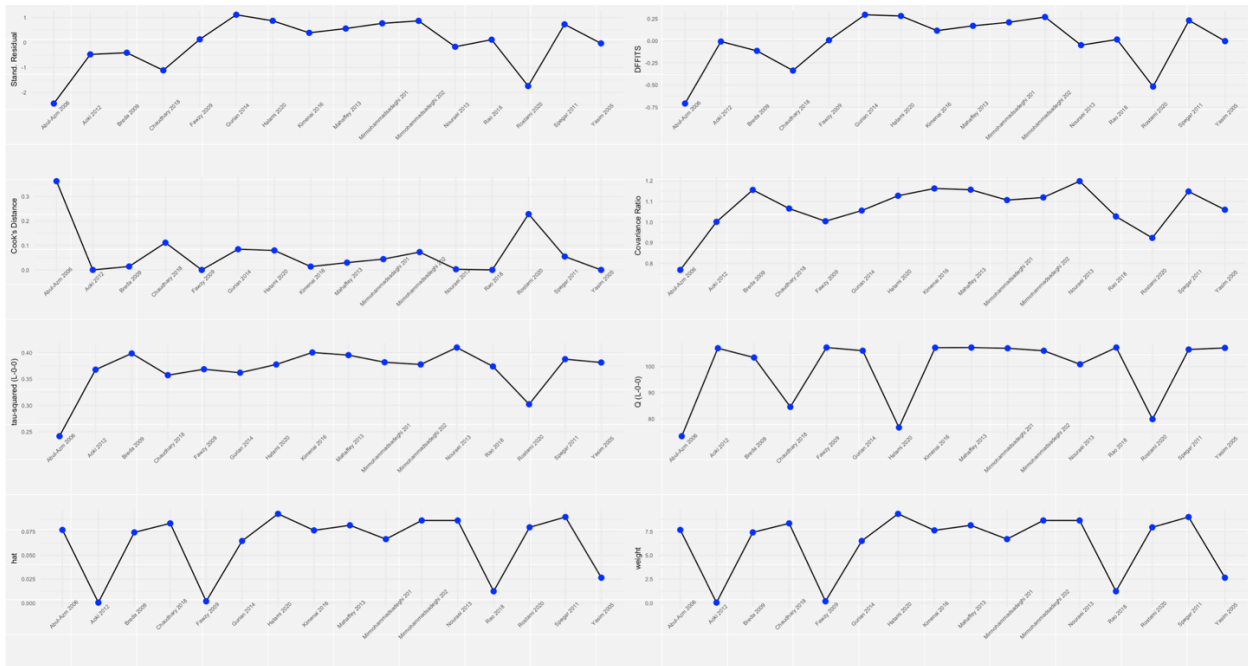
12.23. Anexo 23. Representación gráfica de: (A) sesgo de publicación, (B) análisis secuencial de ensayos, (C) GOSH plot para el desenlace primario.



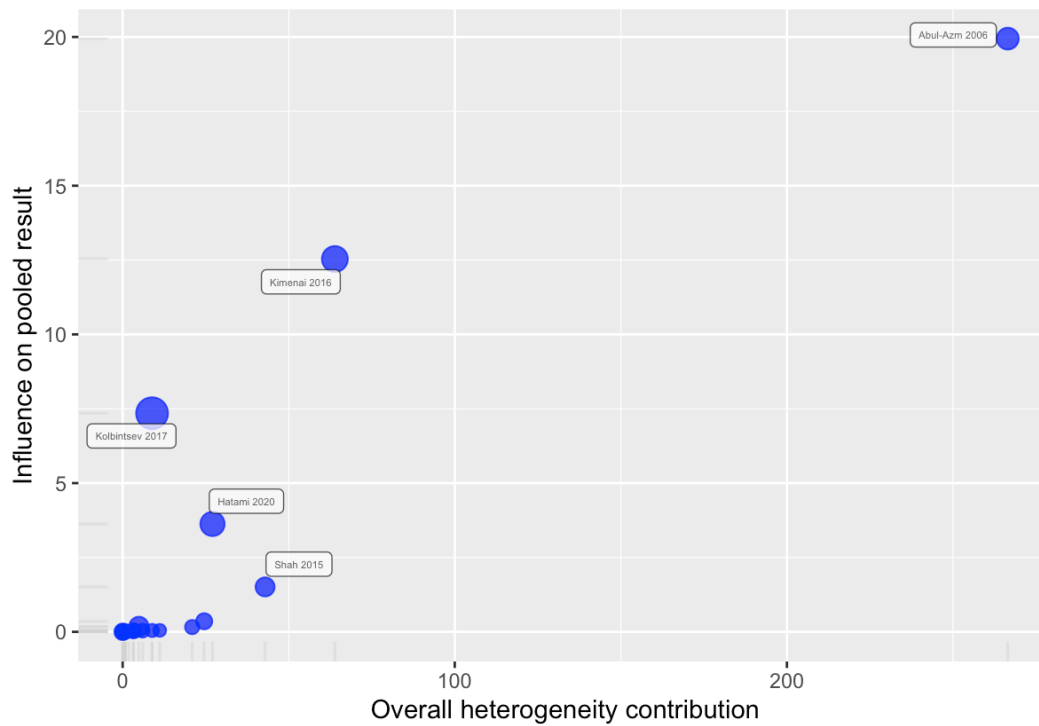
12.24. Anexo 24. Gráfico de diagnóstico de influencia de los estudios incluidos para el sangrado total reportado.



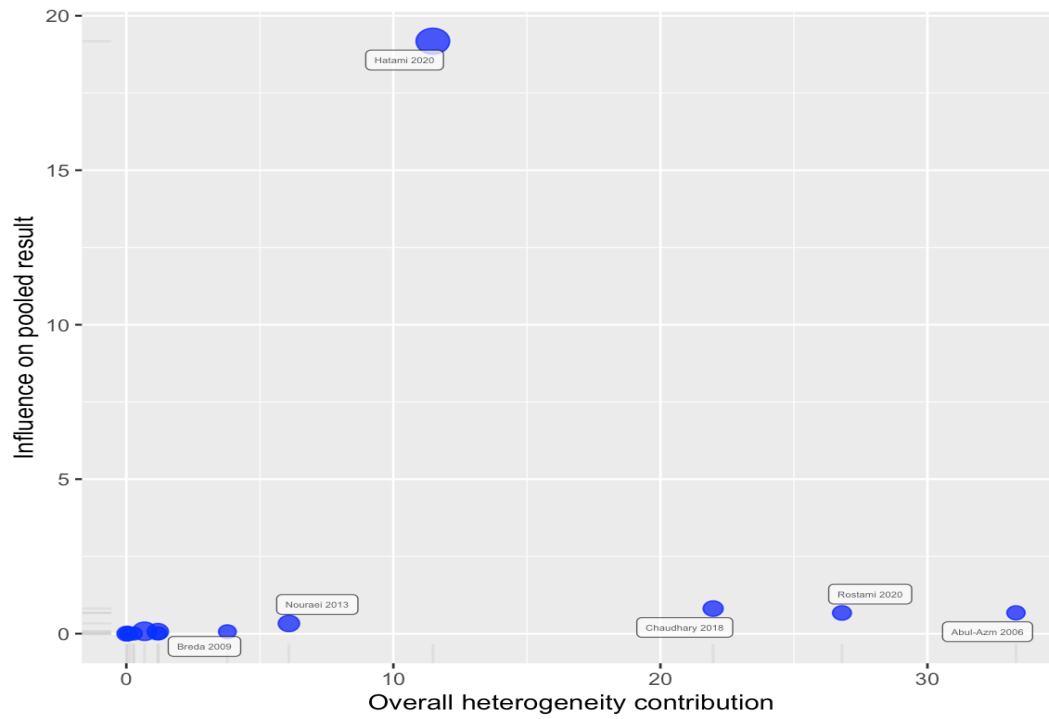
12.25. Anexo 25. Gráfico de diagnóstico de influencia de los estudios incluidos para el volumen de RBC transfundido.



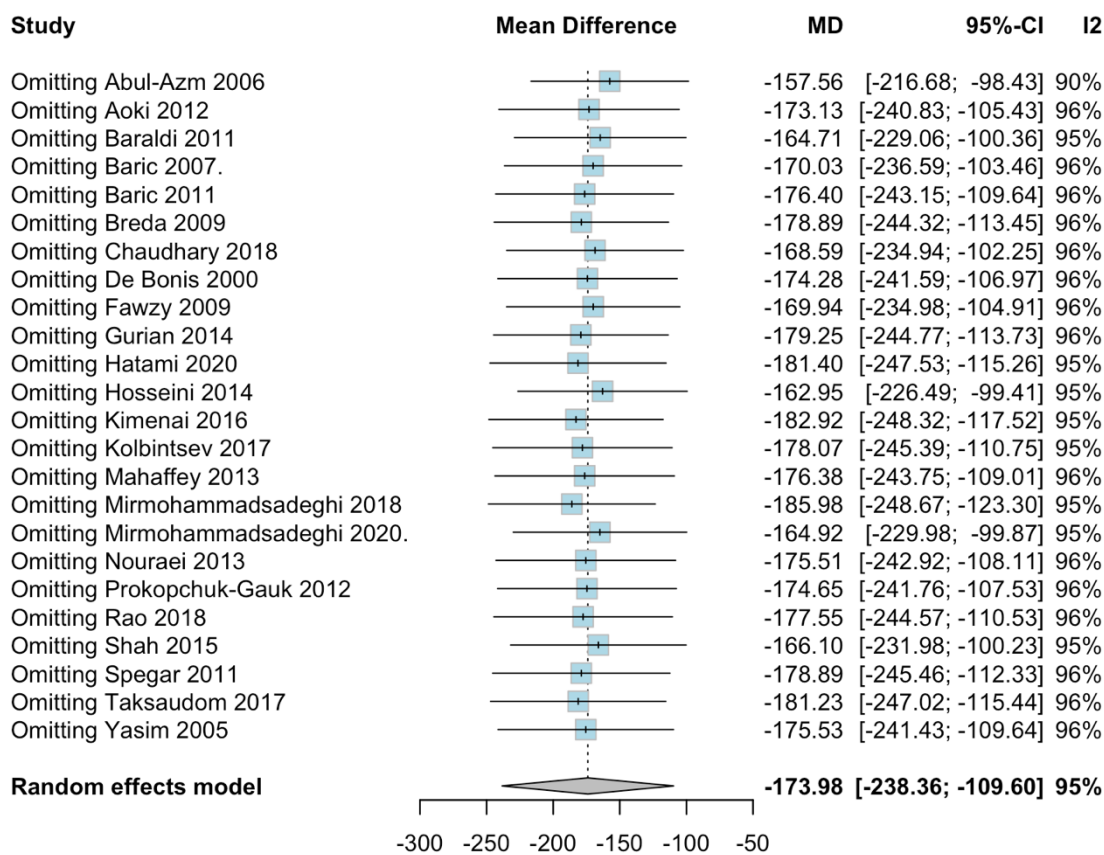
12.26. Anexo 26. Gráfico de Baujat de los estudios incluidos para el sangrado total reportado.



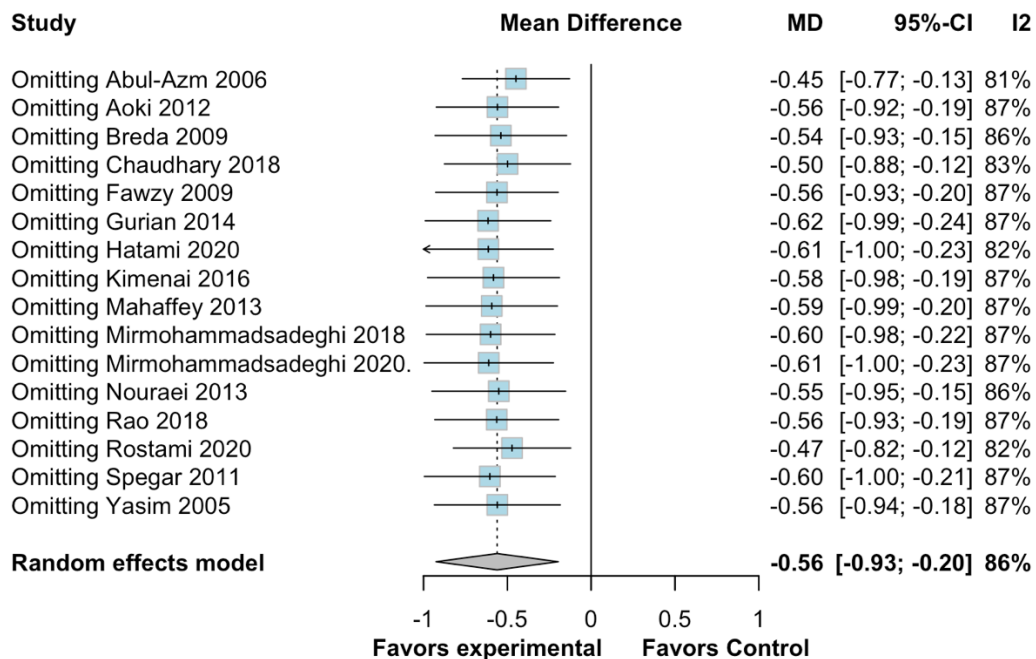
12.27. Anexo 27. Gráfico de Baujat de los estudios incluidos para el volumen de PRBC transfundido.



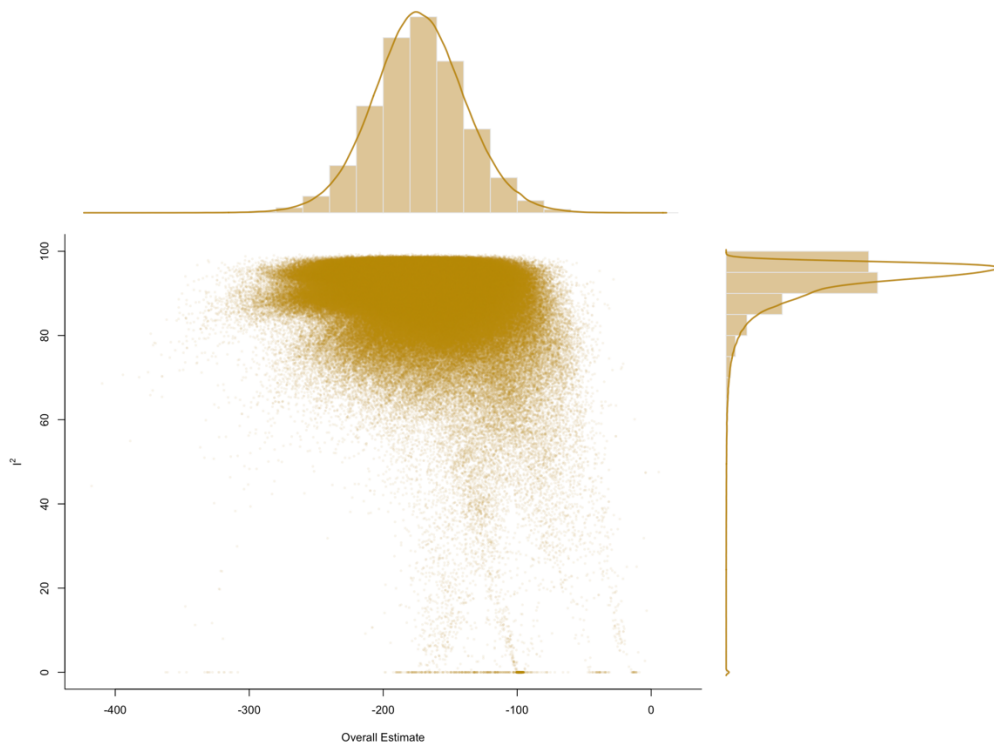
Anexo 28. Diagrama de efectos del análisis Leave-One-Out para el sangrado total reportado.



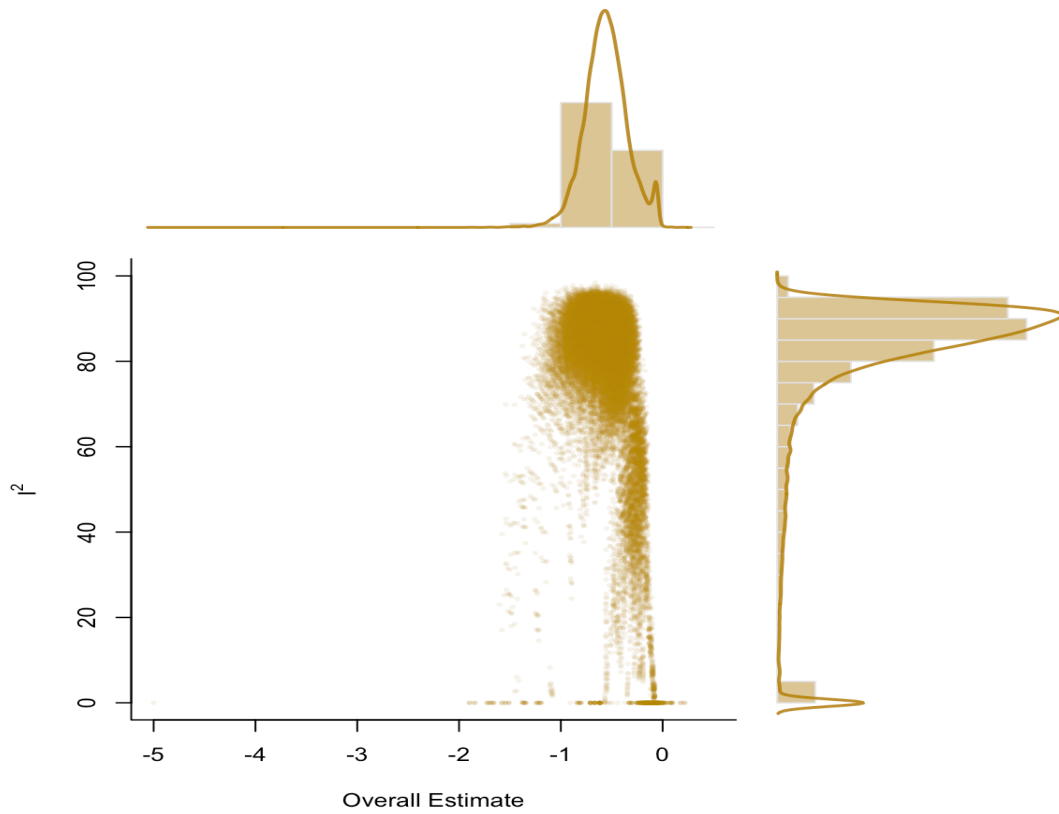
12.28. Anexo 29. Diagrama de efectos del análisis Leave-One-Out para el volumen de PRBC transfundidos.



12.29. Anexo 30. Gráfico GOSH (representación gráfica de la heterogeneidad del estudio) para el sangrado total informado.



12.30. Anexo 31. Gráfico GOSH (representación gráfica de la heterogeneidad del estudio) para el volumen de glóbulos rojos transfundidos.



12.31. Anexo 32. Grado de recomendaciones

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Topical LAAF				
Total postoperative blood loss (Chest tube drainage) follow-up: range 3 hours to 48 hours		MD 173.99 ml lower (238.2 lower to 109.78 lower)	-	2500 (22 RCTs) ^a	⊕⊕⊕⊕ High ^b	Topical AAF results in a reduction in total postoperative blood loss.
Reexploration	37 per 1,000	22 per 1,000 (8 to 61)	RR 0.59 (0.21 to 1.65)	1744 (13 RCTs) ^a	⊕⊕○○○ Low ^{c,d}	Topical LAAF may not reduce reexploration.
PRBC Transfusion volume follow-up: 24 hours		MD 0.56 units fewer (0.88 fewer to 0.24 fewer)	-	1879 (14 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ Moderate ^{e,f}	The evidence suggests that topical LAAF results in a slight reduction in PRBC transfused volume.
PRBC Transfusion rate follow-up: 24 hours	433 per 1,000	451 per 1,000 (399 to 507)	RR 1.04 (0.92 to 1.17)	1157 (5 RCTs)	⊕○○○○ Very low ^{f,g}	Topical LAAF may have little to no effect on the PRBC transfusion rate, but the evidence is very uncertain.

FFP Transfusion rate follow-up: 24 hours	348 per 1,000	243 per 1,000 (170 to 344)	RR 0.70 (0.49 to 0.99)	280 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^f g	Topical LAAF likely results in a reduction in the FFP transfusion rate.
Seizure	6 per 1,000	8 per 1,000 (2 to 34)	RR 1.46 (0.37 to 5.85)	1132 (6 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{d,g}	Topical LAAF may have little to no effect on seizure
All-Cause Mortality	20 per 1,000	10 per 1,000 (4 to 26)	RR 0.51 (0.20 to 1.34)	1365 (9 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{d,h}	Topical LAAF may result in little to no difference in all-cause mortality.

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; **MD:** mean difference; **RR:** risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Two additional non-randomized studies evaluated with ROBINS-I

b. Very high heterogeneity, GOSH plotting suggests persistent high heterogeneity in clustered simulations; downgraded by one point.

c. Moderate heterogeneity

d. Wide 95%CI

- e. High heterogeneity
- f. Different transfusion cut-offs or transfusion protocols established
 - g. Large number of studies did not report the outcome
 - h. Multiple possible confounders



“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”