

Effect of tranexamic acid on thrombotic events and seizures in bleeding patients: a systematic review and meta-analysis. Murao S et al. Crit Care 2021; 25: 380

Amparo Carmena, Paula Mendieta, Ricardo Company, Nerea Mazaira, Miguel Ángel García. 29 – noviembre - 2021.

PREGUNTAS PARA EVALUACIÓN DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

A. ¿Son válidos los resultados de la revisión?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?.....SÍ

**Un tema debe estar definido en términos de: P (población), I (intervención), O (resultados "outcomes" considerados)*

Seguridad del tranexámico (TXA) en pacientes sangrantes

- P: pacientes sangrantes. Pacientes con sangrado traumático, quirúrgico, obstétrico, intracraneal o gastrointestinal.
- I: TXA a cualquier dosis versus placebo o no intervención.
- O: resultado primario: número de pacientes con eventos tromboticos (tromboembolismo venoso TEV, síndrome coronario agudo SCA, ictus/accidente isquémico transitorio AIT) y crisis convulsivas (seizures). También valoración de TEV, SCA e ictus/AIT por separado.

2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?.....SÍ

**El mejor tipo de estudios es el que: se dirige a la pregunta objeto de la revisión, y tiene un diseño apropiado para la pregunta.*

Ensayos clínicos aleatorizados, no observacionales ni series de casos.

La estrategia de búsqueda en MEDLINE fue:

**(tranexamic acid (mesh) OR tranexamic acid (tiab) OR TXA (tiab))*

**AND ((randomized controlled trial (pt) OR controlled clinical trial (pt) OR randomized (tiab) OR clinical trials as topic (mesh:noexp) OR randomly (tiab) OR trial (tiab)*

**NOT (animals (mh) NOT humans (mh)))*

(mesh es la palabra clave en Medline dentro del diccionario Tesauro; tiab quiere decir que la palabra estaba presente en título o en abstract del estudio; pt es publication type) Estas estrategias las confeccionan bibliotecarios que están entrenados en realizar estas búsquedas estandarizadas.

Las estrategias de las otras bases de datos fueron similares.

El protocolo de la revisión sistemática se registró en la web PROSPERO (desde hace unos años, para reducir el sesgo de publicación de estudios sin resultados positivos, se recomienda registrar los ensayos clínicos que empiezan en webs o registros como CLINICALTRIALS.GOV, y algo parecido con las revisiones sistemáticas y metaanálisis con la web PROSPERO). La RS y MA se llevó a cabo de forma estandarizada, siguiendo las recomendaciones del grupo PRISMA (Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). El protocolo del estudio se publicó con antelación (cita 15, BMJ).

Preguntas de detalle

3. ¿Estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?.....SÍ

**Busca: ¿qué bases de datos bibliográficas se han usado? ¿seguimiento de referencias? ¿contacto personal con expertos? ¿búsqueda también de estudios no publicados? ¿búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés?*

Búsquedas en varias bases de datos: MEDLINE (vía pubmed), EMBASE, Cochrane Register of Controlled Trials. From inception (desde el principio de las bases de datos, sin límite anterior de inclusión temporal) hasta el 1 junio 2020. ¡¡¡ NO HAN CONSULTADO LAS AMPLIAS BASES DE DATOS CHINAS!!! (los autores son japoneses)

Se realizó seguimiento de referencias (Reference lists).

No restricciones de tiempo ni de lenguaje en la búsqueda.

No describe contacto con expertos ni búsqueda de estudios no publicados (que hayan quedado registrados en CLINICALTRIALS.GOV, pero que no se hayan publicado sus resultados en revistas médicas).

4. ¿Los autores de la revisión han hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos?.....SÍ

**Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar el resultado de los estudios.*

Dos autores buscaron independientemente artículos para la inclusión en el trabajo según el título y el abstract, y revisaron los artículos que creyeron relevantes a texto completo. Desacuerdos entre revisores se solucionaron con un tercer revisor. Estos autores extrajeron información sobre características de los estudios: año de publicación, población en estudio, número de participantes, nombre de los comparadores, dosis del tratamiento, indicación del tratamiento, nombre y tipo de eventos adversos, e información para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios.

Los 2 revisores evaluaron la calidad de los estudios incluidos en la revisión con la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo (Risk of Bias RoB), versión 2, del programa REVMAN de la Colaboración Cochrane, con varios elementos: sesgo por aleatorización, sesgo por desviación

de las intervenciones planeadas, sesgo por datos perdidos, sesgo por medida del resultado (outcome) y sesgo por selección del resultado reportado. Los estudios con dudas de tener alto riesgo de sesgo en uno o más dominios de esta herramienta se calificaron como de alto riesgo de sesgo. Las siguientes figuras (porcentajes globales de artículos con bajo riesgo de sesgo, con alto y con riesgo de sesgo no claro; y desglose de estos mismos apartados en cada artículo incluido en la revisión) están incluidas en el Apéndice on-line del artículo.

Figure S1. Risk of bias item presented as percentages across all included studies.

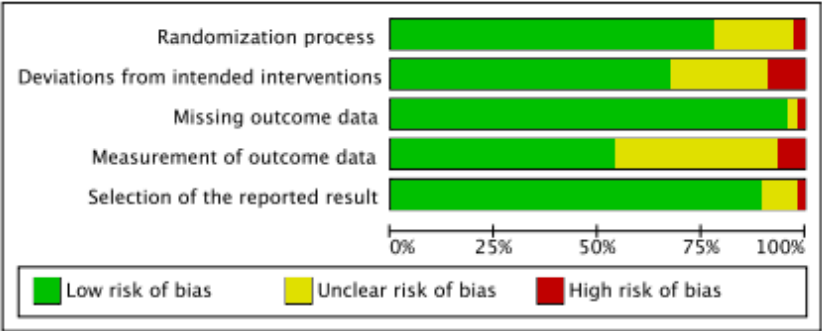
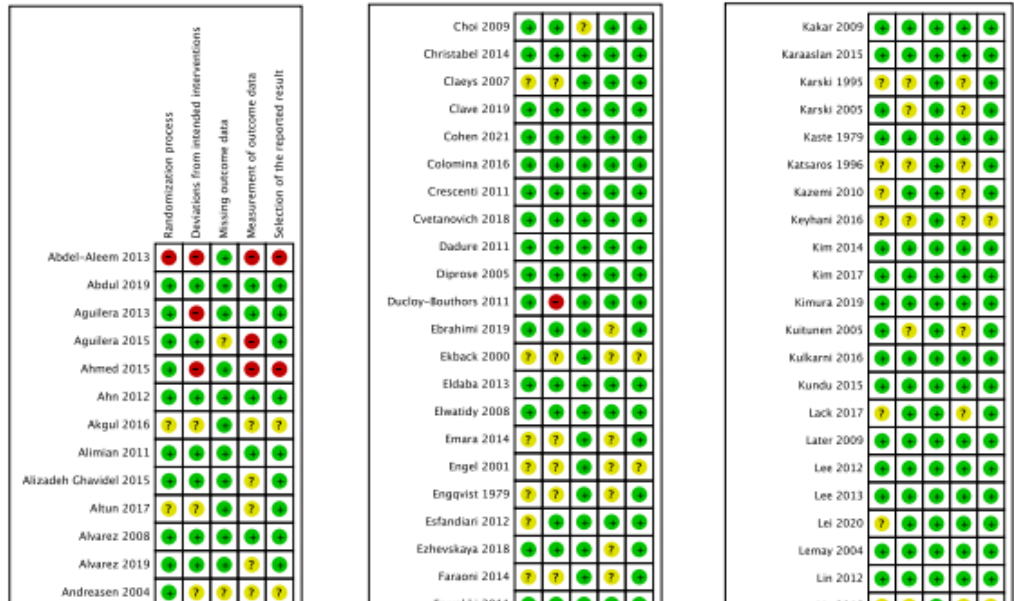


Figure S2. Risk of bias summary and graph.



5. Si se han combinado los resultados de la revisión, ¿era razonable hacerlo?.....SÍ

**Considera si: los resultados de los estudios eran similares entre sí; los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados; están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.*

Se evalúa la heterogeneidad estadística de los estudios con los gráficos de bosque (forest plots) y con el estadístico I^2 . Se realizó el metaanálisis con 2 modelos: de efectos fijos con el método de Mantel-Haenszel, y de efectos aleatorios con el método de DerSimonian y Laird, eligiendo la estimación más conservadora con un intervalo de confianza más amplia. Se plantearon de entrada análisis de subgrupos:

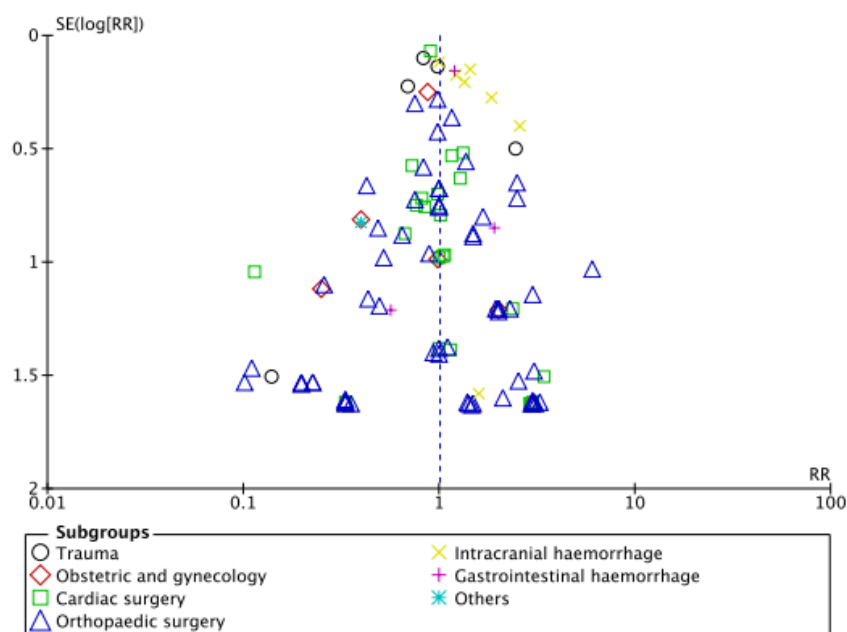
- Tipo de enfermedad subyacente: trauma, cirugía cardíaca, cirugía ortopédica, obstetricia y ginecología, hemorragia intracraneal espontánea, sangrado gastrointestinal;
- Dosis TXA ($\leq 2g$ o $> 2g$);
- Tamaño de la población (< 500 o ≥ 500 pacientes);
- Riesgo de sesgo (bajo o alto);
- Subanálisis adicional en niños.

También se desarrolló metarregresión para investigar la asociación entre la incidencia de eventos adversos y la dosis de TXA.

Se valora la heterogeneidad estadística con el Forest plot y con el test de JI CUADRADO (heterogeneidad si $< 0,1$) e I^2 ($> 50\%$, heterogeneidad significativa).

Para valorar el sesgo de publicación se confeccionó el gráfico de chimenea (funnel plot) (medida de precisión – tamaño muestral en eje Y, y medida del efecto en eje X) con representaciones de los log RR de los estudios (eje Y) en relación con sus errores estándar, y con los test de Begg y Egger.

Figure S3. Funnel plot of the thrombotic events.



Se evaluó la certeza global de la evidencia de cada resultado usando el enfoque GRADE.

B. ¿Cuáles son los resultados?

6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

**Considera: si tienes claros los resultados últimos de la revisión; ¿cuáles son? (numéricamente, si es apropiado); ¿cómo están expresados los resultados? (NNT, odds-ratio, etc)*

Plantea realizar un metaanálisis con modelo de efectos fijos con el método de Mantel – Haenszel, y uno de efectos aleatorios con el método de DerSimonian y Laird, y se describe la estimación más conservadora con el intervalo de confianza más amplio. También se realiza una metarregresión para evaluar la variación de los efectos según la dosis. Finalmente se valora la certeza / seguridad de la evidencia con el enfoque GRADE.

Figura 1, gráfico de flujo PRISMA. 9106 abstract con 2 registros adicionales identificados con búsqueda manual, que se concreta en 6761 documentos tras eliminar duplicados. Se excluyeron 6384 en base al título o abstract. 377 artículos se revisaron a texto completo, 143 se excluyeron por varios motivos, y al final se quedan con 234 ECAs que entran en el metaanálisis.

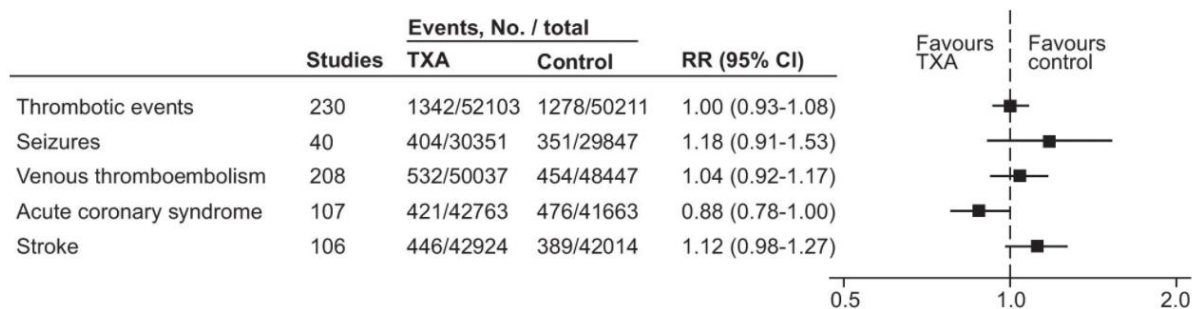
Descripción de estudios, figura 1 y tabla 1: 53% de cirugía ortopédica, 20% cirugía cardíaca, y porcentajes bajos (1 y 3%) de hemorragia gastrointestinal y pacientes traumatológicos incluidos TCE. Edad media 50-54 años. 96% estudios en adultos. 76,9% con dosis ≤ 2 g TXA/día. 98,3% de estudios miden algún evento trombótico (la mayoría, 88,9% del total, mide TEV, 45,7% SCA y 45,3% ictus), y 17,1% miden crisis convulsivas.

En total 109 ECAs se consideraron con bajo riesgo de sesgo: 224 con datos de bajo riesgo de sesgo por datos de resultados perdidos, y 125 por bajo riesgo de sesgo por medida del resultado.

7. ¿Cuán precisos son los resultados?

Busca o calcula los intervalos de confianza.

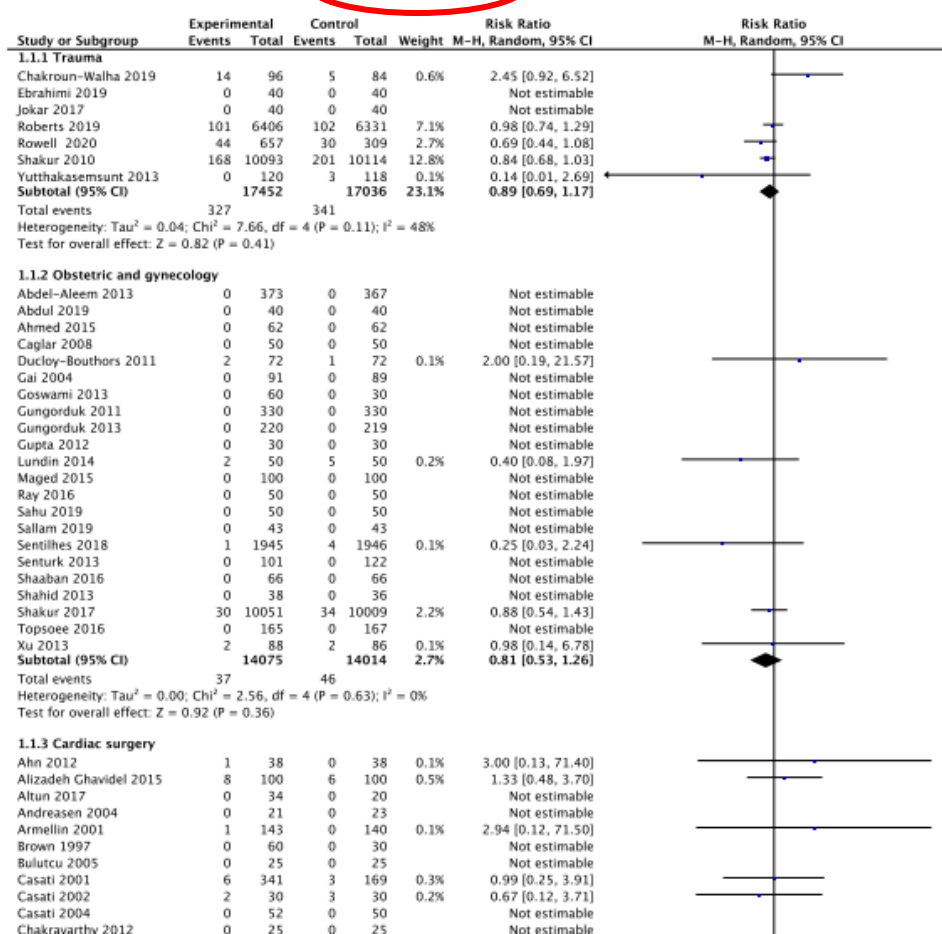
- No aumento del riesgo de eventos trombóticos: RR 1 (IC 95% 0,93 – 1,08), $I^2=0\%$ (baja heterogeneidad estadística), alta certeza de evidencia según GRADE.
- No aumento del riesgo de crisis convulsivas: RR 1,18 (0,91 – 1,53), $I^2=34\%$, moderada certeza GRADE
- No aumento del riesgo TEV: RR 1,04 (0,92 – 1,17), $I^2=0\%$
- No aumento del ictus: RR 1,12 (0,98 – 1,27), $I^2=0\%$
- Reducción del riesgo de SCA: RR 0,88 (0,78 – 1,00), $I^2=0\%$, con una RAR 0,2% y NNT puntual 500 (diferencia estadísticamente significativa pero clínicamente poco importante).



Forest plot comparing tranexamic acid and control for primary outcome. TXA, tranexamic acid. RR, risk ratio. CI, confidence interval

Figura de resumen de resultados. Los gráficos forest plot, muy complejos y grandes dado el gran número de estudios incluidos, están en el material adicional.

Figure S5. Forest plot of the thrombotic events: subgroup analysis by underlying disease.



Resultados consistentes, similares, al aplicar los modelos de efectos fijos y de efectos aleatorios.

No se observó sesgo de publicación (funnel plot ni tests de Begg o Egger) para eventos tromboticos ni para crisis convulsivas.

En pacientes sangrantes tratados con TXA no hay aumento del riesgo de eventos tromboticos (RR 1,00; IC 95% 0,93 – 1,08), ni de crisis convulsivas (RR 1,18; 0,91 – 1,53), ni de

tromboembolismo venoso (RR 1,04; 0,92 – 1,17), ni de SCA (RR 0,88; 0,78 – 1,00) ni ictus (1,12; 0,98 – 1,27).

Análisis de sensibilidad: no aumento de eventos trombóticos en pacientes trauma, obstétricos / gine, cirugía cardíaca y cirugía ortopédica. El riesgo de eventos trombóticos es algo mayor en el grupo TXA que en control en pacientes con hemorragia intracraneal espontánea (RR 1,33, IC 95% 1,09 – 1,63), con RAR 3,4% y un NNH estimado de 30 (IC 95% 18-77).

En la metarregresión de valoración del efecto de la dosis de TXA en la aparición de eventos adversos, no hay mayor riesgo en mayores dosis.

El riesgo de crisis convulsivas es mayor en el grupo TXA en cirugía cardíaca (4,20 (1,56 – 11,32)) y en los estudios de hemorragia gastrointestinal (1,73 (1,03 – 2,93)). Aunque en ambos casos, la baja RAR (0,5% y 0,3%) hace que las estimaciones de NNH sean altas (183 y 333) con amplios intervalos de confianza.

La valoración del RR de aparición de eventos trombóticos por separado, en función de la enferma subyacente, arroja 2 datos significativos estadísticamente: mayor riesgo de TEV en pacientes tratados con TXA con hemorragia gastrointestinal (1,89 (1,21 – 2,96), RAR 0,4% con NNT 235); y mayor riesgo de hemorragia intracraneal en enfermos tratados con TXA e ictus, con resultados más importantes (1,40 (1,05-1,86), RAR 2,5%, NNT 40 (23 – 167)

Valoración de la recomendación GRADE. Thrombotic events = suma de eventos trombóticos (incluidos SCA, ictus / AIT, tromboembolismo venoso).

Table 2 GRADE evidence profile: TXA for bleeding patients

From: [Effect of tranexamic acid on thrombotic events and seizures in bleeding patients: a systematic review and meta-analysis](#)

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	TXA	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Thrombotic events												
230	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	1342/52103 (2.5%)	1278/50211 (2.5%)	RR 1.00 (0.93 to 1.08)	0 fewer per 1000 (from 2 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Seizures												
40	Randomized trials	Not serious	Not serious ^b	Not serious	Serious ^a	None	404/30351 (1.3%)	351/29847 (1.1%)	RR 1.18 (0.91 to 1.53)	2 more per 1000 (from 1 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Seizures (dose > 2 g/day)												
7	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	55/8642 (0.6%)	24/8666 (0.3%)	RR 3.05 (1.01 to 9.20)	6 more per 1000 (from 0 fewer to 23 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Seizures (dose ≤ 2 g/day)												
33	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	349/21709 (1.6%)	327/21181 (1.5%)	RR 1.02 (0.88 to 1.19)	0 more per 1000 (from 2 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

a. Confidence interval includes effects suggesting benefit as well as no effect (downgraded by 1 level for imprecision)

b. Although there observed no inconsistency ($I^2 = 34\%$), clinical heterogeneity was suspected and further analysis was performed according to TXA dose GRADE, grading of recommendations, assessment, development and evaluation. TXA, tranexamic acid. RR, risk ratio. CI, confidence interval

C. ¿Los resultados son aplicables en tu medio?

8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?..... **A MEDIAS**

**Considera si: los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área; tu medio parece ser muy diferente al del estudio.*

La mayoría de resultados se obtienen a partir de estudios de pacientes sometidos a COT 53% y a cirugía cardiaca 20%. Parece haber pocos enfermos con perfil UCI – médica. La edad media es de 54 años, lejana de la mayoría de nuestros pacientes que suelen ser más añosos. El porcentaje de mujeres, 54%, es llamativo, mucho mayor que el porcentaje habitual de mujeres en estudios, por ejemplo, con cardiopatía isquémica, siempre menor del 50%. Tampoco conocemos las comorbilidades de los pacientes de los estudios.

9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?

A MEDIAS

- Se podrían haber valorado los TEP sintomáticos, además de la enfermedad tromboembólica venosa.
- No se describe mortalidad asociada al uso de TXA
- No se define con claridad a qué se refiere cuando habla de crisis epilépticas (no queda claro si es status epilepticus o una crisis parcial)
- No se valora una mayor o menor pérdida sanguínea con y sin TXA

MA de efectos secundarios, no de efecto terapéutico.

10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?.....Sí

Aunque no esté planeado en la revisión, ¿qué opinas?

El beneficio del tranexámico es importante, y el riesgo de inducir complicaciones es muy bajo. El precio es adecuado (en algún enlace de Internet: 6 amp, 3,86 euros).

The screenshot shows a web browser window with the URL <https://nomenclator.org/med/amchafibrin-500-mg-solucion-inyectable.1>. The page title is "Nomenclator.org". The main content area displays the product name "AMCHAFIBRIN 500 mg SOLUCION INYECTABLE, 6 ampollas de 5 ml." in bold. Below the name, it states the price: "Precio AMCHAFIBRIN 500 mg SOLUCION INYECTABLE, 6 ampollas de 5 ml: PVP 3.86 Euros, con aportación especial (26 de Noviembre de 2021)." The laboratory is listed as "MEDA PHARMA S.L." and the commercializer as "MYLAN PHARMACEUTICALS, S.L.". The classification details are: "Sistema de clasificación Anatómico, Terapéutica, Química (ATC) del medicamento: Grupo Anatómico principal: SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS. Grupo Terapéutico principal: ANTIHEMORRÁGICOS. Subgrupo Terapéutico Farmacológico: ANTIFIBRINOLÍTICOS. Subgrupo Químico-Terapéutico Farmacológico: Aminoácidos. Sustancia final: Ácido tranexámico." A cookie notice is visible at the bottom of the page.

El enfoque GRADE es una forma estructurada de valorar la utilidad de la evidencia disponible sobre un tema, valorando la calidad de la evidencia (la validez interna, cómo de “bien realizados” son los estudios) y la validez externa (aplicabilidad en nuestro paciente, valorar si los beneficios justifican los riesgos y los costes, y la teórica opinión del enfermo a la hora de aceptar o descartar el tratamiento propuesto).

The GRADE approach (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) is a method of assessing the certainty in evidence (also known as quality of evidence or confidence in effect estimates) and the strength of recommendations in health care.^[1] It provides a structured and transparent evaluation of the importance of outcomes of alternative management strategies, acknowledgment of patients and the public values and preferences, and comprehensive criteria for downgrading and upgrading certainty in evidence. It has important implications for those summarizing evidence for [systematic reviews](#), health technology assessments, and [clinical practice guidelines](#) as well as other decision makers.^[2]

□ **Background and history**

The GRADE began in the year 2000 as a collaboration of methodologists, guideline developers, biostatisticians, clinicians, public health scientists and other interested members. GRADE developed and implemented a common, transparent and sensible approach to grading the quality of evidence (also known as certainty in evidence or confidence in effect estimates) and strength of recommendations in healthcare^{[3][4]}

GRADE components

The GRADE approach separates recommendations following from an evaluation of the evidence as strong or weak. A recommendations to use, or not use an option (e.g. an intervention), should be based on the trade-offs between desirable consequences of following a recommendation on the one hand, and undesirable consequences on the other. If desirable consequences outweigh undesirable consequences, decision makers will recommend an option and vice versa. The uncertainty associated with the trade-off between the desirable and undesirable consequences will determine the strength of recommendations.^[5] The criteria that determine this balance of consequences are listed in Table 2. Furthermore, it provides decision-makers (e.g. clinicians, other health care providers, patients and policy makers) with a guide to using those recommendations in clinical practice, public health and policy. To achieve simplicity, the GRADE approach classifies the quality of evidence in one of four levels—high, moderate, low, and very low:

Quality of evidence

GRADE rates quality of evidence as follows:^{[6][7]}

High	There is a lot of confidence that the true effect lies close to that of the estimated effect.
------	---

Moderate	There is moderate confidence in the estimated effect: The true effect is likely to be close to the estimated effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	There is limited effect in the estimated effect: The true effect might be substantially different from the estimated effect.
Very low	There is very little confidence in the estimated effect: The true effect is likely to be substantially different from the estimated effect.

The GRADE working group has developed a software application that facilitates the use of the approach, allows the development of summary tables and contains the GRADE handbook. The software is free for non-profit organizations and is available online.^[8] The GRADE approach to assess the certainty in evidence is widely applicable, including to questions about diagnosis,^{[9][10]} prognosis,^{[11][12]} network meta-analysis^[13] and public health.^[14]

Strength of recommendation

Factors and criteria that determine the direction and strength of a recommendation:

Factor and criteria*	How the factor influences the direction and strength of a recommendation
Problem This factor can be integrated with the balance of the benefits and harms and burden.	The problem is determined by the importance and frequency of the health care issue that is addressed (burden of disease, prevalence or baseline risk). If the problem is of great importance a strong recommendation is more likely.
Values and preferences	This describes how important health outcomes are to those affected, how variable they are and if there is uncertainty about this. The less variability or uncertainty there is about values and preferences for the critical or important outcomes, the more likely is a strong recommendation.
Quality of the evidence	The confidence in any estimate of the criteria determining the direction and strength of the recommendation will determine if a strong or conditional recommendation is offered. However, the overall quality that is assigned to the recommendation is that of the evidence about effects on population-important outcomes. The higher the quality of evidence the more likely is a strong recommendation.
Benefits and harms and burden	This requires an evaluation of the absolute effects of both the benefits and harms and their importance. The greater the net benefit or net harm the more likely is a strong recommendation for or against the option.
Resource implications	This describes how resource intense an option is, if it is cost-effective and if there is incremental benefit. The more advantageous or clearly disadvantageous these resource

	implications are the more likely is a strong recommendation.
Equity This factor is often addressed under values preferences, and frequently also includes resource considerations	The greater the likelihood to reduce inequities or increase equity and the more accessible an option is, the more likely is a strong recommendation.
Acceptability This factor can be integrated with the balance of the benefits and harms and burden.	The greater the acceptability of an option to all or most stakeholders, the more likely is a strong recommendation.
Feasibility This factor includes considerations about values and preferences, and resource implications.	The greater the acceptability of an option to all or most stakeholders, the more likely is a strong recommendation.

- Factors for which overlap is described are often not shown separately in a decision table.