

Efectos del ácido tranexámico sobre la muerte, eventos vasculares oclusivos y transfusión de sangre en pacientes traumatizados con hemorragia significativa (CRASH –2): estudio aleatorizado, controlado con placebo

*Colaboradores del estudio CRASH-2**

Resumen

Antecedentes

El ácido tranexámico puede reducir el sangrado en pacientes sometidos a una cirugía electiva. Se evaluó el efecto de la administración temprana de un tratamiento de corta duración de ácido tranexámico sobre la mortalidad, eventos oclusivos vasculares y la recepción de transfusiones sanguíneas en pacientes traumatizados.

Métodos

Este estudio aleatorizado y controlado se llevó a cabo en 274 hospitales de 40 países. Se asignó de manera aleatoria a veinte mil doscientos once (20.211) pacientes traumatizados adultos con o en riesgo de presentar un sangrado significativo, dentro de las 8 horas de producida la lesión ya sea a ácido tranexámico (dosis de carga de 1g en 10 min, luego infusión de 1g en 8 h) o placebo correspondiente. Se equilibró la aleatorización por centro, con una secuencia de asignación basada en un tamaño de bloque de ocho, mediante un generador computarizado de números aleatorios. La asignación del tratamiento permaneció enmascarada tanto para los participantes como para el personal del estudio (investigadores del sitio y personal del centro que coordina el estudio). El principal criterio de valoración fue la muerte en el hospital dentro de las 4 semanas luego de la lesión y se describió mediante las siguientes categorías: sangrado, oclusión vascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y embolia pulmonar), falla multiorgánica, trauma craneoencefálico y otros. Todos los análisis se realizaron por intención de tratamiento. Este estudio ha sido registrado como ISRCTN86750102, Clinicaltrials.gov NCT00375258 y Registro de Ensayos Clínicos de Sudáfrica DOH-27-0607-1919.

Hallazgos

Diez mil noventa y seis (10.096) pacientes fueron asignados a ácido tranexámico y 10.115 a placebo, de los cuales, se analizó 10.060 y 10.067, respectivamente. La mortalidad por todas las causas se redujo significativamente con ácido tranexámico (1.463[14,5%] del grupo de ácido tranexámico frente a 1.613 [16,0%] del grupo de placebo; riesgo relativo 0,91, CI (*Intervalo de Confianza*) de 95% 0,85-0,97; p = 0,0035). El riesgo de muerte debido al sangrado se redujo significativamente (489[4,9%] frente a 574 [5,7%]; riesgo relativo 0,85, CI de 95% 0,76-0,96; p = 0,0077).

Interpretación

El ácido tranexámico redujo de manera segura el riesgo de muerte en pacientes traumatizados con sangrado en este estudio. En base a estos resultados, el uso de ácido tranexámico debería ser considerado en pacientes traumatizados con sangrado.

Financiamiento

Programa de Evaluación de Tecnología para la Salud (NIHR) del Reino Unido, Pfizer, Fundación BUPA y Fundación Caritativa J P Moulton.

Introducción

Las lesiones se encuentran entre las principales causas de muerte a nivel mundial.^{1,2} Cada año, más de un millón de personas muere como resultado de lesiones que se producen como resultado de accidentes de tránsito alrededor del mundo. Las lesiones que son resultado de accidentes de tránsito constituyen la novena causa principal de muerte en el mundo, y se augura que dichas lesiones se conviertan en la tercera causa principal de muerte y discapacidad para el año 2020. Cerca de 1,6 millones de personas mueren anualmente como resultado de actos intencionales de violencia interpersonal, colectiva o dirigida hacia sí mismas. Más del 90% de las muertes por trauma ocurren en países de bajos o medianos ingresos.² La hemorragia es la responsable de cerca de un tercio de las muertes por trauma en los hospitales y también puede contribuir a las muertes por falla multiorgánica.³

El sistema hemostático ayuda a mantener la circulación luego de una lesión vascular severa, cuyo origen es traumático o quirúrgico.⁴ Una cirugía mayor y un trauma provocan respuestas hemostáticas similares y, en ambos casos, una severa pérdida de sangre presenta un extremo desafío para el sistema de coagulación. Parte de la respuesta a la cirugía y al trauma es la estimulación de la descomposición de coágulos (fibrinólisis), que podría volverse patológica (hiper-fibrinólisis) en algunos casos.⁴ Los agentes antifibrinolíticos reducen la pérdida de sangre en pacientes con respuestas fibrinolíticas tanto normales como exageradas a la cirugía, y lo hacen al parecer sin incrementar el riesgo de complicaciones postoperatorias.⁵

El ácido tranexámico es un derivado sintético del aminoácido lisina que inhibe la fibrinólisis bloqueando los sitios de fijación de la lisina en el plasminógeno.⁶ Una revisión sistemática de los estudios aleatorizados del ácido tranexámico en pacientes que son sometidos a cirugía electiva identificó 53 estudios que incluyen a 3.836 participantes.⁵ El ácido tranexámico redujo en un tercio la necesidad de transfusión de sangre (riesgo relativo [RR] 0,61, CI de 95%, 0,54-0,70) sin presentar una reducción significativa en la mortalidad (0,61, 0,32-1,12).⁵ Debido a que las respuestas hemostáticas a la cirugía y al trauma son similares,⁴ el ácido tranexámico podría reducir la mortalidad debido a sangrado en pacientes traumatizados. Sin embargo, hasta ahora no se han efectuado estudios aleatorizados de esta droga en dichos pacientes.⁷ Se evaluó el efecto de la administración temprana de un tratamiento de corta duración de ácido tranexámico en la mortalidad, eventos oclusivos vasculares y la recepción de transfusiones sanguíneas en pacientes traumatizados con o en riesgo de hemorragia significativa.

Métodos

Diseño de estudio y pacientes

CRASH-2 ("Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2" por sus siglas en Inglés, ver <http://www.crash2.LSHTM.ac.uk>) es un estudio a gran escala, controlado con placebo, concerniente al efecto de la administración temprana de un tratamiento de corta duración de ácido tranexámico sobre la mortalidad, los eventos oclusivos vasculares y la recepción de transfusiones sanguíneas. El estudio se llevó a cabo en 274 hospitales de 40 países. El primer paciente fue enrolado en mayo de 2005. La finalidad, los métodos y el protocolo del estudio han sido previamente reportados. El protocolo del estudio fue revisado por pares y publicado en la página web de *The Lancet* en el año 2005 (disponible en <http://www.thelancet.com/protocol-reviews/05PRT-1>).

Fueron elegibles para el estudio aquellos pacientes traumatizados adultos que presentaron hemorragia significativa (presión arterial sistólica <90 mm Hg o frecuencia cardíaca > 110 latidos por minuto, o ambos) o que fueron considerados en riesgo de desarrollar una hemorragia significativa, y que estaban dentro del período de 8 h luego de la lesión. Los pacientes fueron incluidos si el médico responsable no estaba completamente seguro acerca de si tratar o no con ácido tranexámico (es decir, el ingreso estuvo regido por el principio de incertidumbre).⁸ Los pacientes para los que el médico responsable consideró que existía una indicación clara para ácido tranexámico no fueron asignados de manera aleatoria. De manera similar, los pacientes para los cuales se consideró la existencia de una contraindicación clara para el tratamiento con ácido tranexámico no fueron asignados de manera aleatoria. Sin embargo, cuando el médico responsable no estaba completamente seguro acerca de tratar o no con este agente, estos pacientes fueron elegibles para aleatorización.

Los procedimientos de consentimiento en los hospitales participantes fueron establecidos por las regulaciones locales y los comités de ética correspondientes. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes cuando su capacidad física y mental de éstos así lo permitía. Si los pacientes no podían brindar el consentimiento, se obtuvo el consentimiento subrogado de un familiar o representante. En caso de que ningún representante estuviera disponible, y si las regulaciones locales lo permitían, el consentimiento era diferido o no exigido. Cuando el consentimiento fue diferido u otorgado por un representante, se informó al paciente a la brevedad posible acerca del estudio y del consentimiento obtenido para su utilización para recolectar datos, en caso necesario. Cuando el consentimiento fue diferido u otorgado por un representante, se informó al paciente sobre el estudio a la brevedad posible y de ser necesario se obtuvo el consentimiento para su uso en la recolección de datos.

Aleatorización y enmascaramiento

Después de haberse confirmado la elegibilidad y de haberse completado los procedimientos de consentimiento aprobados localmente, los pacientes fueron asignados de manera aleatoria. La aleatorización fue equilibrada por el centro, con una secuencia de asignación basada en el tamaño de un bloque de ocho, creada por un generador computarizado de números aleatorios. En los hospitales en los que no fue factible una aleatorización por teléfono, utilizamos un sistema de paquetes locales que seleccionaba el paquete de tratamiento con el número más bajo de una caja que contenía ocho paquetes numerados. Salvo el número del paquete, los paquetes de tratamiento eran idénticos. El número del paquete se registró en el formulario de ingreso, el cual fue enviado al centro internacional de coordinación de estudios en Londres, Reino Unido. Los hospitales que contaban con un acceso telefónico confiable utilizaron el servicio de aleatorización telefónica de la Unidad de Servicios de Ensayos Clínicos (CTSU) de la Universidad de Oxford. El servicio de aleatorización utilizó un algoritmo de minimización para lograr un equilibrio según sexo, edad, tiempo desde que se produjo la lesión, tipo de lesión (contusa o penetrante), puntaje según la Escala de Coma de Glasgow, presión arterial sistólica, frecuencia respiratoria, tiempo de llenado capilar central, y país, tomando en consideración los paquetes que estuvieron disponibles en dicho hospital. Luego de registrar el número de paquete del tratamiento, se incluyó al paciente en el estudio así se hubiera abierto o no el paquete de tratamiento o si el tratamiento asignado hubiera empezado o no. La asignación del tratamiento fue enmascarada tanto para los participantes como para el personal del estudio (investigadores y personal del centro que coordina el estudio).

Las ampollas de ácido tranexámico y placebo fueron idénticas. El ácido tranexámico fue fabricado por Pharmacia (Pfizer, Sandwich, Reino Unido) y el placebo por la unidad farmacéutica de St Mary, Cardiff, Reino Unido. Los paquetes de tratamiento fueron preparados por una compañía independiente de suministros para ensayos clínicos (Bilcare, Crickhowell, Reino Unido). Los procedimientos de ciego y codificación correctos de las ampollas fueron garantizados por pruebas aleatorias independientes de cada lote mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para confirmar el contenido. Se dispuso de un procedimiento de apertura de ciego de emergencia al comunicarse por teléfono con la CTSU.

Procedimientos

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria para recibir una dosis de carga de 1g de ácido tranexámico mediante infusión en un período de 10 minutos, seguida de una infusión intravenosa de 1 g en un período de 8 h, o el placebo correspondiente (solución salina al 0,9%). A cada paciente le fue asignado un paquete de tratamiento con un número exclusivo, el cual contenía cuatro ampollas ya sea de 500 mg de ácido tranexámico o placebo, una bolsa de 100 mL de solución salina al 0,9% (para su uso con la dosis de ataque), una jeringa y aguja, etiquetas adhesivas con los detalles del estudio y el número de aleatorización (para colocarlo en las bolsas de infusión, los formularios de datos y los registros médicos del paciente), además de las instrucciones. Cada caja contenía folletos de información para los pacientes y sus representantes, formularios de consentimiento, formularios de recolección de datos. Las etiquetas adhesivas, instrucciones, folletos y formularios se encontraban en el idioma local.

Medidas de resultados y análisis de subgrupo predefinidos

La medida de resultado primario fue la muerte en el hospital dentro de las 4 semanas luego de la lesión. La causa de la muerte fue descrita mediante las siguientes categorías: sangrado, oclusión vascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y embolia pulmonar), falla multiorgánica, lesión en la cabeza, y otros. Las medidas de resultado secundarias fueron los eventos vasculares oclusivos (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda), intervención quirúrgica (neurocirugía o cirugía torácica, abdominal y pélvica), recepción de transfusión de sangre y las unidades de los hemoderivados transfundidos. La dependencia se midió al dar de alta del hospital, o en el día 28 si aún permanecía en el hospital, con la Escala de Discapacidad de Oxford modificada de 5 puntos. La escala fue dicotomizada en muerto o dependiente (muerto, completamente dependiente que requiere atención de día y de noche, o dependiente pero que no requiere atención constante); o independiente (alguna restricción en el estilo de vida, pero independiente, síntomas menores o sin síntomas).⁹ Datos acerca del uso del Factor VIIa recombinante y de sangrado gastrointestinal como una complicación también fueron recolectados. Debido a que las complicaciones esperadas del tratamiento del estudio fueron recogidas en el formulario de resultados, sólo se informaron de manera independiente los eventos adversos que fueron serios, inesperados y sospechosos de estar relacionados con el tratamiento del estudio. Se registraron aquellos resultados que se produjeron cuando el paciente aún estaba en el hospital hasta por 28 días luego de la aleatorización. Los datos fueron enviados al centro de coordinación ya sea de manera electrónica (mediante formularios de datos electrónicos encriptados que podían ser enviados por correo electrónico o subidos a un servidor de seguridad) o vía fax, y fueron ingresados a una base de datos central en el centro de coordinación del estudio en Londres. Monitoreamos la calidad de los datos del estudio utilizando una combinación de la revisión de los datos estadísticos centralizados y las visitas a los centros en las que se comparó los formularios de resultados de los pacientes con las notas de casos clínicos.¹⁰

Se planificó reportar el efecto del tratamiento sobre el criterio de valoración principal subdividido de acuerdo a cuatro características basales: (1) horas estimadas desde que se produjo la lesión (<1, 1-3, 3-8 h); (2) presión arterial sistólica (≤ 75 , 76-89, ≥ 90 mm Hg); (3) Escala de Coma de Glasgow (severo 3-8, moderado 9-12, leve 13-15); y (4) tipo de lesión (penetrante únicamente o contusa, que incluyó contusa y penetrante).

Análisis estadístico

El plan del análisis estadístico fue enviado a todos los comités de ética y las entidades reguladoras antes de abrir el ciego. Debido a que el riesgo de muerte podría ser de un 20%, e incluso una diferencia de supervivencia de 2% (correspondiente a un RR de muerte con ácido tranexámico de 0,9) sería importante, se planificó un estudio de 20.000 pacientes, que tendría entonces un 85% de probabilidad de alcanzar un valor p bilateral de menos de 0,01 y un 95% de probabilidad de un valor p bilateral de menos de 0,05. Todos los análisis fueron realizados sobre una base de intención a tratar. Para cada resultado binario, calculamos el Riesgo Relativo (RR) e Intervalo de confianza (IC) de 95%, y los valores de p bilaterales para la significancia estadística. El RR proporciona el número de veces de mayor probabilidad ($RR > 1$) o menor probabilidad ($RR < 1$) que tiene un evento de ocurrir en el grupo de ácido tranexámico en comparación con el grupo de placebo. Para el análisis de los subgrupos predefinidos (criterio de valoración principal únicamente), calculamos el RR con IC al 99% con valores p bilaterales. La heterogeneidad en los efectos del tratamiento en los subgrupos se evaluó con pruebas χ^2 . Nosotros especificamos previamente que a menos que existiese una sólida evidencia ($p < 0,001$) en contra de la homogeneidad de los efectos, el RR general sería considerado la guía más confiable para los RR aproximados en todos los subgrupos. Se estimó las medias y la DS (*Desviación Estándar*) para los resultados de conteo, y calculamos valores p bilaterales de la diferencia en las medias de logaritmos. Se realizó un análisis completo de casos, incluyendo únicamente los casos para los cuales se disponía de datos de resultados relevantes. No se realizó ninguna imputación en caso de falta de datos. Durante el estudio, un estadístico independiente suministró análisis provisionales sin ciego al Comité de Ética y Monitoreo de Datos.

Este estudio ha sido registrado como ISRCTN86750102, Clinicaltrials.gov NCT00375258 y Registro de Ensayos Clínicos de Sudáfrica DOH-27-0607-1919.

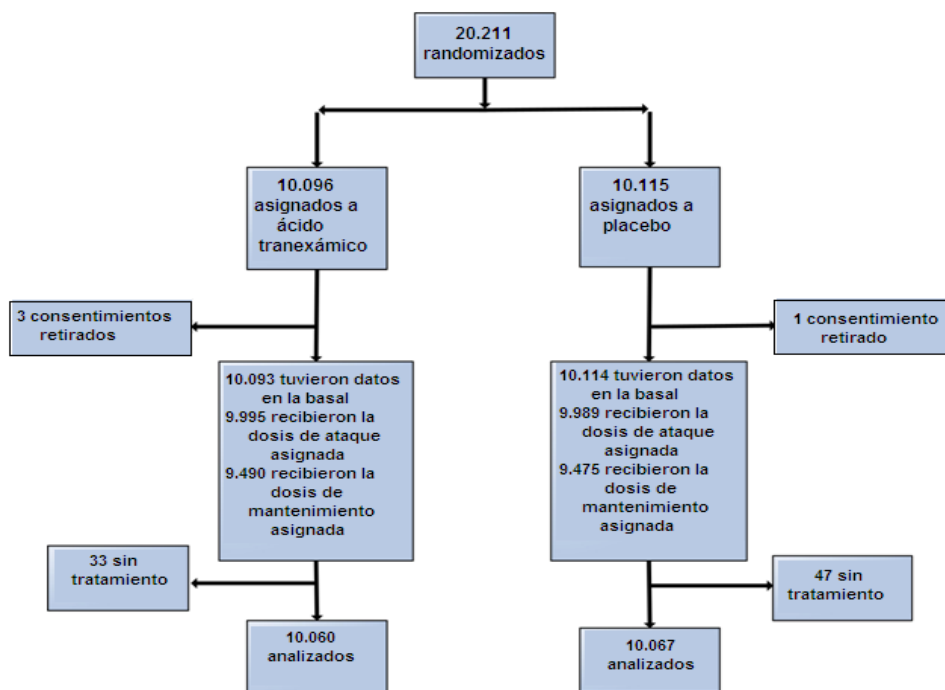


Figura 1: Perfil del estudio

Rol de la fuente de financiamiento

Los financiadores del estudio no tuvieron ningún rol en el diseño del estudio, recolección de datos, análisis de datos, interpretación de datos o redacción del informe. El Comité de Redacción tuvo pleno acceso a todos los datos en el estudio y tuvo la responsabilidad final de decidir la presentación para su publicación.

Resultados

La Figura 1 muestra el perfil del estudio. Veinte mil doscientos once (20211) pacientes fueron asignados de manera aleatoria a ácido tranexámico o placebo (figura 1), de los cuales 20.116 fueron asignados de manera aleatoria mediante el sistema de paquete local y 95 a través de la aleatorización telefónica. Los datos de cuatro pacientes fueron separados del estudio debido a que su consentimiento fue retirado luego de la aleatorización. Posteriormente se supo que cinco pacientes enrolados en el estudio eran menores de 16 años. La edad de cuatro pacientes era desconocida. Veintitrés pacientes fueron enrolados más de 8 h luego de ocurrida la lesión. Se desconocía el tiempo de la lesión de 11 pacientes. Nueve pacientes presentaron hemorragia de condiciones no traumáticas. Tres pacientes recibieron un paquete que era diferente del que se les había asignado. Los procedimientos de consentimiento planificados no fueron seguidos en su totalidad en 34 pacientes. Se informó a los comités de ética pertinentes y se obtuvo la aprobación para el uso de datos. Todos los pacientes, excluyendo a los cuatro cuyo consentimiento fue retirado, fueron incluidos en el análisis.

Los grupos de tratamiento fueron equilibrados con respecto a todas las características basales de los pacientes (tabla 1; el apéndice web p 1 muestra los datos basales de pacientes con seguimiento). Los datos correspondientes al criterio de evaluación principal estuvieron disponibles para 20.127 (99,6%) pacientes aleatorizados, 10.060 asignados a ácido tranexámico y 10.067 a placebo, de los cuales se supo que 19.944 (99,1%) pacientes completaron la dosis de carga y 18965 (94,2%) la dosis de mantenimiento a las 8 h. Tres mil setenta y seis (3076, 15,3%) pacientes murieron, de los cuales 1086 (35,3%) murieron el día de la aleatorización (figura 2). Se produjeron 1.063 muertes por sangrado, de las cuales 637 (59,9%) ocurrieron el día de la aleatorización.

La mortalidad por todas las causas se redujo de manera significativa con el ácido tranexámico (tabla 2). El RR de muerte con ácido tranexámico fue 0,91 (IC de 95%, 0,85-0,97, p=0,0035; tabla 2).

| | Ácido tranexámico (n=10 093) | | Placebo (n=10 114) | |
|--|---------------------------------|----------|--------------------|---------|
| Sexo | | | | |
| Masculino | 8439 | (83,6%) | 8496 | (84,0%) |
| Femenino | 1654 | (16,4%) | 1617 | (16,0%) |
| Desconocido | 0 | | 1 | (0,01%) |
| Edad (años) | | | | |
| Media (SD) | 34,6 | (14,1) | 34,5 | (14,4) |
| <25* | 2783 | (27,6%) | 2855 | (28,2%) |
| 25–34 | 3012 | (29,8%) | 3081 | (30,5%) |
| 35–44 | 1975 | (19,6%) | 1841 | (18,2%) |
| >44 | 2321 | (23,0%) | 2335 | (23,1%) |
| Desconocido | 2 | (0,02%) | 2 | (0,02%) |
| Tiempo desde la lesión (horas) | | | | |
| Media (SD) | 2,8 | (2,2) | 2,9 | (2,6) |
| ≤1 | 3756 | (37,2%) | 3722 | (36,8%) |
| >1–≤3 | 3045 | (30,2%) | 3006 | (29,7%) |
| >3† | 3287 | (32,6%) | 3380 | (33,4%) |
| Desconocido | 5 | (0,05%) | 6 | (0,06%) |
| Tipo de lesión | | | | |
| Contusa‡ | 6812 | (67,5%) | 6843 | (67,7%) |
| Penetrante | 3281 | (32,5%) | 3271 | (32,3%) |
| Presión arterial sistólica (mm Hg) | | | | |
| ≤75 | 1566 | (15,5%) | 1608 | (15,9%) |
| 76–89 | 1615 | (16,00%) | 1697 | (16,8%) |
| ≥90 | 6901 | (68,4%) | 6791 | (67,1%) |
| Desconocido | 11 | (0,11%) | 18 | (0,18%) |
| Frecuencia respiratoria (por min) | | | | |
| <10 | 160 | (1,6%) | 149 | (1,5%) |
| 10–29 | 8355 | (82,8%) | 8436 | (83,4%) |
| >29 | 1491 | (14,8%) | 1429 | (14,1%) |
| Desconocido | 87 | (0,86%) | 100 | (0,99%) |
| Tiempo de llenado capilar (segundos) | | | | |
| ≤2 | 3432 | (34,0%) | 3406 | (33,7%) |
| 3–4 | 4665 | (46,2%) | 4722 | (46,7%) |
| >4 | 1699 | (16,8%) | 1672 | (16,5%) |
| Desconocido | 297 | (2,9%) | 314 | (3,1%) |
| Frecuencia cardiaca (latidos por min) | | | | |
| <77 | 875 | (8,7%) | 871 | (8,6%) |
| 77–91 | 1727 | (17,1%) | 1770 | (17,5%) |
| 92–107 | 2556 | (25,3%) | 2546 | (25,2%) |
| >107 | 4872 | (48,3%) | 4853 | (48,0%) |
| Desconocido | 63 | (0,62%) | 74 | (0,73%) |
| Escala de Coma de Glasgow (total) | | | | |
| Severo (3–8) | 1799 | (17,8%) | 1839 | (18,2%) |
| Moderado (9–12) | 1353 | (13,4%) | 1351 | (13,4%) |
| Leve (13–15) | 6934 | (68,7%) | 6908 | (68,3%) |
| Desconocido | 7 | (0,07%) | 16 | (0,16%) |
| Cualquier violación de protocolo | 39 | (0,4%) | 39 | (0,4%) |

Los datos son números (% del total del grupo) a menos que se indique de otra manera. *Incluye a cinco pacientes menores de 16 años. †Incluye a 23 pacientes asignados de manera aleatoria más de 8 h luego de la lesión. ‡ Incluye a pacientes tanto con lesión contusa como penetrante y a aquellos sólo con lesiones contusas.

Tabla 1: Datos basales de los participantes

El riesgo de muerte debido al sangrado se redujo significativamente (tabla 2). Este efecto también fue aparente para las muertes debido a sangrado el día de la aleatorización (282 [2,8%] del grupo de ácido tranexámico frente a 355 [3,5%] del grupo de placebo; RR 0,80 IC de 95% 0,68-0,93, $p=0,0036$). Se produjeron 33 (0,3%) muertes en el grupo de ácido tranexámico frente a 48 (0,5%) en el grupo de placebo por oclusión vascular (tabla 2), incluyendo siete frente a 22 muertes por infarto de miocardio, ocho frente a cinco por accidente cerebrovascular, y 18 frente a 21 por embolia pulmonar, respectivamente. Las muertes por falla multiorgánica, de lesión de cabeza, o debidas a otras causas no se diferenciaron significativamente en el grupo de ácido tranexámico frente al grupo de placebo (tabla 2).

Los eventos oclusivos vasculares (fatales o no fatales) no se diferenciaron significativamente, con 168 pacientes (1,7%) con uno o más eventos vasculares oclusivos (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda) en pacientes asignados a ácido tranexámico frente a 201 (2,0%) en aquéllos asignados a placebo (tabla 3).

Se realizaron transfusiones de hemoderivados a 5.067 (50,4%) pacientes asignados a ácido tranexámico frente a 5.160 (51,3%) asignados a placebo (tabla 3). Aquéllos asignados a ácido tranexámico y que recibieron transfusión recibieron una media de 6,06 (SD 9,98) de unidades sanguíneas, en comparación con una media de 6,29 (10,31) para placebo. Cuatro mil ochocientos catorce (4814, 47,9%) pacientes en el grupo de ácido tranexámico recibieron una o más intervenciones quirúrgicas (neurocirugía, o cirugía torácica, abdominal o pélvica) frente a 4836 (48,0%) en el grupo de placebo (tabla 3). Únicamente 17 pacientes recibieron tratamiento con el Factor VIIa recombinante (13 en el grupo de ácido tranexámico frente a cuatro en el grupo de placebo). Ciento treinta y dos (132) pacientes en cada grupo presentaron sangrado gastrointestinal ($p= 0,99$).

De los pacientes asignados a ácido tranexámico, 3453 (34,3%) fueron clasificados como muertos o dependientes al dárseles de alta o a los 28 días en comparación con 3562 (35,4%) de aquéllos asignados a placebo (RR 0,97, CI de 95% 0,93-1,00; $p= 0,12$). Mil cuatrocientos ochenta y tres (1.483, 14,7%) pacientes en el grupo de ácido tranexámico no presentaron síntomas al ser dados de alta o en el día 28 frente a 1.334 (13,3%) en el grupo de placebo (tabla 3). Mil ochocientos cuarenta y seis (1.846, 9,2%) pacientes aún permanecían en el hospital para el día 28 (958 frente a 888).

Se especificó previamente que a menos que existiese una evidencia sólida ($p<0,001$) en contra de la homogeneidad de los efectos, el RR general sería visto como la guía más confiable con respecto a los RR aproximados en todos los subgrupos. No registramos tal evidencia de heterogeneidad para ninguno de los análisis de subgrupos predefinidos: presión arterial sistólica (heterogeneidad $p = 0,51$); Escala de Coma de Glasgow en la aleatorización ($p=0,50$); tipo de lesión ($p=0,37$); o el tiempo desde ocurrida la lesión hasta la aleatorización ($p=0,11$). Para el último de estos análisis, debido a la preferencia de dígitos (la tendencia al informar cifras a redondear hacia dígitos específicos), el número de pacientes en la categoría temprana (<1 h) fue bajo y el estimado de subgrupos fue impreciso. Por tanto, definimos (post hoc) la categoría temprana como aquéllos tratados en una hora o menos de ocurrida la lesión (figura 3).

No se requirió apertura de ciego de emergencia y no se produjeron eventos adversos considerados serios, inesperados o sospechosos de estar relacionados con el tratamiento del estudio.

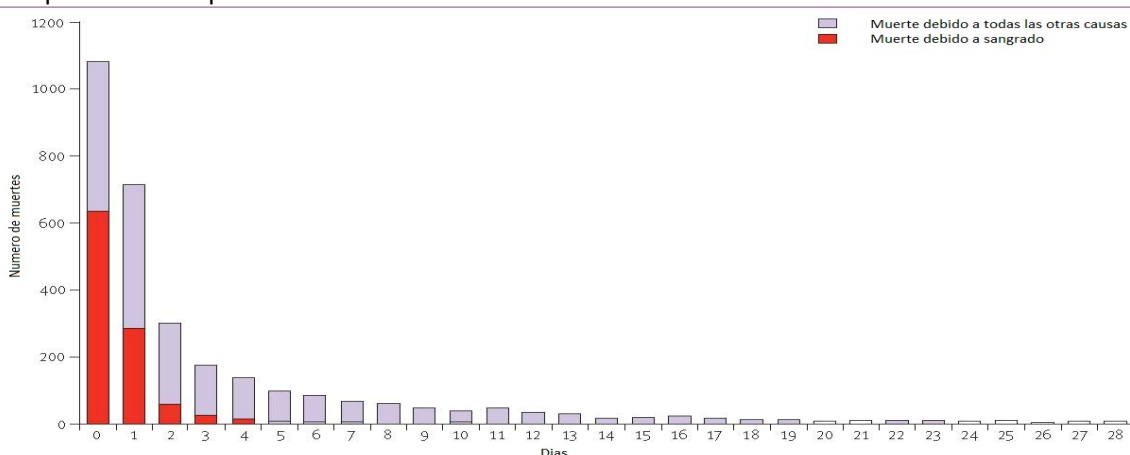


Figura 2: Mortalidad por días desde la aleatorización

| | Ácido tranexámico (n=10 060) | | Placebo (n=10 067) | | RR (CI de 95%) | valor p (bilateral) |
|---------------------------|---------------------------------|---------|--------------------|---------|-------------------|------------------------|
| Cualquier causa de muerte | 1463 | (14.5%) | 1613 | (16.0%) | 0.91 (0.85–0.97) | 0.0035 |
| Sangrado | 489 | (4.9%) | 574 | (5.7%) | 0.85 (0.76–0.96) | 0.0077 |
| Oclusión vascular* | 33 | (0.3%) | 48 | (0.5%) | 0.69 (0.44–1.07) | 0.096 |
| Falla multiorgánica | 209 | (2.1%) | 233 | (2.3%) | 0.90 (0.75–1.08) | 0.25 |
| Trauma craneoencefálico | 603 | (6.0%) | 621 | (6.2%) | 0.97 (0.87–1.08) | 0.60 |
| Otras causas | 129 | (1.3%) | 137 | (1.4%) | 0.94 (0.74–1.20) | 0.63 |

Los datos son números (%), a menos que se indique de otra manera. RR=riesgo relativo. *Incluye infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y embolia pulmonar.

Tabla 2: Mortalidad por causa

Discusión

Los resultados muestran que la administración temprana de ácido tranexámico a pacientes traumatizados con o en riesgo de presentar sangrado significativo reduce el riesgo de muerte por hemorragia sin incremento aparente de eventos oclusivos vasculares fatales o no fatales. El uso de ácido tranexámico redujo significativamente la mortalidad por todas las causas.

Los criterios de inclusión del estudio fueron clínicos y no dependieron de los resultados de las pruebas de laboratorio. Los pacientes fueron enrolados si se consideró que presentaban una hemorragia significativa en curso, evidenciada mediante hipotensión o taquicardia, o si se consideró que estaban en riesgo de una hemorragia significativa, por ejemplo, pacientes con hemorragia compensada y signos vitales estables, o aquéllos que habían parado de sangrar, pero que podrían volver a sangrar luego de la reanimación con volumen. El uso de los criterios de inclusión clínicos es adecuado en el contexto de sangrado traumático en el cual se necesita evaluar una serie de signos clínicos al establecerse la presencia o ausencia de hemorragia, a la vez que se toma en cuenta las medidas correctivas, tales como reanimación con fluidos. Los criterios de inclusión clínicos y la gran cantidad de pacientes estudiados en una serie de entornos diferentes de atención médica, ayudan a que estos resultados sean ampliamente generalizables.

Nuestro estudio tuvo fortalezas y limitaciones. Los métodos de aleatorización garantizaron que los médicos participantes no tuvieran conocimiento previo de la asignación de tratamientos. Los factores pronósticos basales estuvieron adecuadamente equilibrados. Todos los análisis fueron basados en el principio de intención a tratar y, debido a que casi todos los pacientes aleatorizados recibieron seguimiento, no hubo necesidad de utilizar métodos de imputación por los datos faltantes.¹¹ La medida de resultado primario fue la mortalidad por todas las causas, y la reducción observada en la mortalidad con ácido tranexámico fue estadística y clínicamente significativa. El diagnóstico de hemorragia traumática puede ser difícil y algunos de los pacientes incluidos podrían no haber estado sangrando al momento de la aleatorización. Este diagnóstico equivocado habría reducido el poder del estudio para mostrar el efecto del ácido tranexámico en la mortalidad por sangrado. Sin embargo, registramos una reducción significativa en las muertes por sangrado.

| | Ácido tranexámico (n=10 060) | | Placebo (n=10 067) | | RR (CI de 95%) | valor p |
|--|------------------------------|---------|--------------------|---------|------------------|---------|
| Eventos vasculares oclusivos * | | | | | | |
| Cualquier evento oclusivo vascular | 168 | (1.7%) | 201 | (2.0%) | 0.84 (0.68–1.02) | 0.084 |
| Infarto de miocardio | 35 | (0.3%) | 55 | (0.5%) | 0.64 (0.42–0.97) | 0.035 |
| Accidente cerebrovascular | 57 | (0.6%) | 66 | (0.7%) | 0.86 (0.61–1.23) | 0.42 |
| Embolia pulmonar | 72 | (0.7%) | 71 | (0.7%) | 1.01 (0.73–1.41) | 0.93 |
| Trombosis venosa profunda | 40 | (0.4%) | 41 | (0.4%) | 0.98 (0.63–1.51) | 0.91 |
| Necesidad de transfusión y cirugía | | | | | | |
| Transfusión de hemoderivados | 5067 | (50.4%) | 5160 | (51.3%) | 0.98 (0.96–1.01) | 0.21 |
| Cualquier cirugía | 4814 | (47.9%) | 4836 | (48.0%) | 1.00 (0.97–1.03) | 0.79 |
| Neurocirugía | 1040 | (10.3%) | 1059 | (10.5%) | 0.98 (0.91–1.07) | 0.67 |
| Cirugía torácica | 1518 | (15.1%) | 1525 | (15.1%) | 1.00 (0.93–1.06) | 0.91 |
| Cirugía abdominal | 2487 | (24.7%) | 2555 | (25.4%) | 0.97 (0.93–1.02) | 0.28 |
| Cirugía pélvica | 683 | (6.8%) | 648 | (6.4%) | 1.05 (0.95–1.17) | 0.31 |
| Unidades de la mediana (IQR) de los hemoderivados transfundidos† | 3 | (2–6) | 3 | (2–6) | .. | 0.59‡ |
| Dependencia | | | | | | |
| Sin síntomas | 1483 | (14.7%) | 1334 | (13.3%) | 1.11 (1.04–1.19) | 0.0023 |
| Síntomas menores | 3054 | (30.4%) | 3061 | (30.4%) | 1.00 (0.96–1.04) | 0.94 |
| Cierta restricción | 2016 | (20.0%) | 2069 | (20.6%) | 0.97 (0.92–1.03) | 0.36 |
| Dependiente (no requiere atención constante) | 1294 | (12.9%) | 1273 | (12.6%) | 1.02 (0.95–1.09) | 0.63 |
| Completamente dependiente | 696 | (6.9%) | 676 | (6.7%) | 1.03 (0.93–1.14) | 0.57 |
| Vivo (condición de discapacidad desconocida) | 54 | (0.5%) | 41 | (0.4%) | .. | .. |
| Muerto | 1463 | (14.5%) | 1613 | (16.0%) | 0.91 (0.85–0.97) | 0.0035 |
| Los datos son números (%) a menos que se indique de otra manera. Los conteos son para el número de pacientes con por lo menos uno de esos eventos. RR = Riesgo relativo. *Incluye tanto eventos fatales como no fatales. †Pacientes que recibieron transfusión únicamente. ‡Análisis que utilizó la transformación logarítmica de las unidades de los promedios de los hemoderivados transfundidos | | | | | | |
| Tabla 3: Eventos vasculares oclusivos, necesidad de transfusión y cirugía y nivel de dependencia. | | | | | | |

A pesar de que no registramos un incremento en el riesgo de eventos oclusivos vasculares no fatales con ácido tranexámico, la precisión de los estimados fue baja y no podemos excluir la posibilidad de cierto incremento en el riesgo. En el contexto de la evaluación de los resultados en los estudios clínicos, los estimados de RR son no sesgados incluso cuando la sensibilidad del diagnóstico es imperfecta, siempre y cuando existan pocos falsos positivos (especificidad alta).¹² Por lo tanto, buscamos una especificidad alta en el diagnóstico de eventos vasculares oclusivos no fatales y dispusimos que los eventos oclusivos se registren únicamente cuando exista una clara evidencia clínica. En consecuencia, podríamos haber subestimado la frecuencia de estos eventos. Sin embargo, nuestros estimados de RR de eventos oclusivos no fatales deberían ser no sesgados.¹²

Una debilidad de este estudio es que ofrece una visión limitada acerca de la forma en que el ácido tranexámico reduce el riesgo de muerte en pacientes traumatizados con sangrado. Las anomalías de la coagulación temprana son frecuentes en pacientes traumatizados con lesiones serias y son asociadas con una mortalidad sustancialmente más alta.¹³ Una investigación reciente que muestra a la hiperfibrinólisis como una característica común de estas anomalías aumenta la posibilidad de que los agentes antifibrinolíticos, tales como el ácido tranexámico, actuarían mediante este mecanismo.¹³ Más aún, la administración intravenosa de ácido tranexámico tiene un efecto antifibrinolítico temprano (dentro de 4 h).¹⁴ Sin embargo, a pesar de que el mecanismo es posible, puesto que no medimos la actividad fibrinolítica en este estudio, no podemos concluir que este agente actúe reduciendo la fibrinólisis en lugar de otro mecanismo. Se requiere realizar otros estudios sobre el mecanismo de acción del ácido tranexámico en pacientes traumatizados con sangrado. Es difícil medir la pérdida de sangre en pacientes traumatizados. Gran parte del sangrado se produce en el lugar donde ocurre la lesión y el sangrado que se produce en el hospital con frecuencia es ocultado y difícil de cuantificar, tal como por ejemplo sangrado en el tórax, abdomen, pelvis y tejidos blandos. Sin embargo, no encontramos ninguna reducción sustancial en la recepción de transfusión de sangre o en la cantidad de sangre recibida por los pacientes traumatizados. Este hallazgo podría ser una indicación de la dificultad de obtener un estimado preciso de la pérdida de sangre en pacientes traumatizados al evaluar la necesidad de una transfusión. Otra explicación posible es que, luego de la dosis de ataque, se hizo una transfusión de ácido tranexámico en un período de 8 h, mientras que las decisiones para realizar una transfusión se toman poco después de la admisión. Finalmente, se produjeron menos muertes en pacientes asignados a ácido tranexámico que en los asignados a placebo, y los pacientes que sobrevivieron como resultado de la administración de ácido tranexámico habrían tenido mayores probabilidades de recibir una transfusión de sangre (riesgos en competencia).

La dosis de carga de ácido tranexámico se administró dentro de las 8 h luego de producida la lesión, seguida de una infusión de mantenimiento en un período de 8h. Escogimos la administración temprana de un tratamiento de corta duración de ácido tranexámico debido a que la mayoría de las muertes por sangrado se produce el día de la lesión y nuestra hipótesis fue que la droga actuaría reduciendo el sangrado.

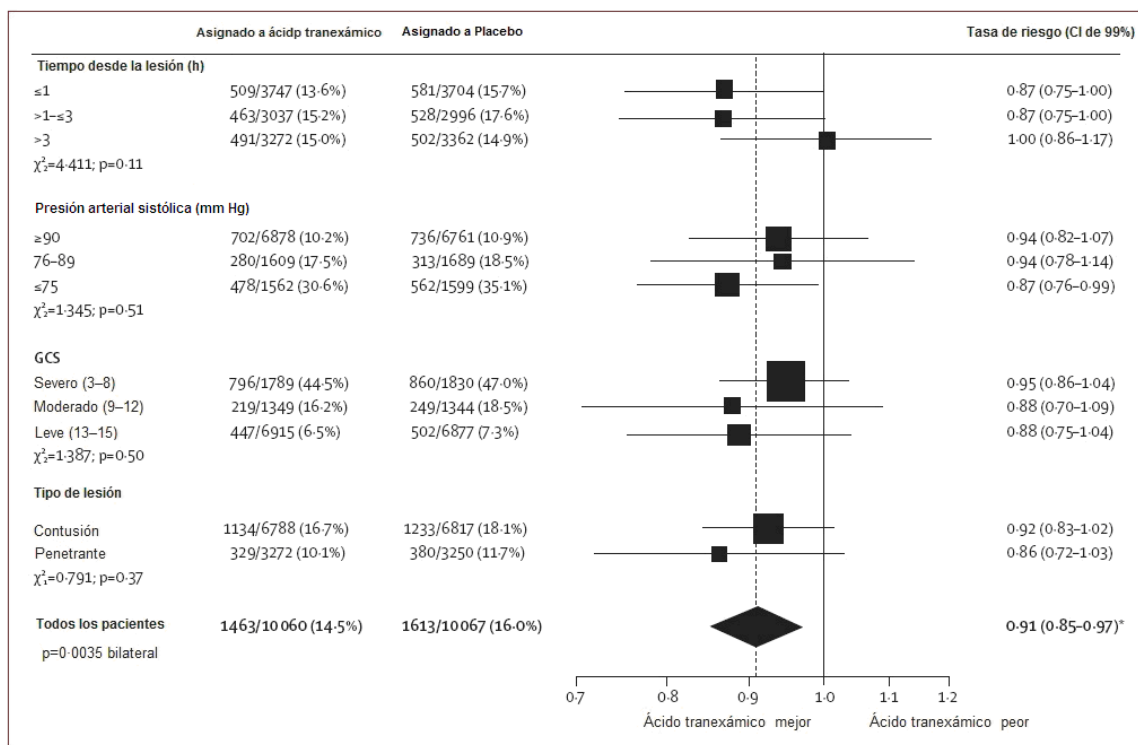


Figura 3: Mortalidad por todas las causas por subgrupos
 GCS = Escala de Coma de Glasgow. *CI de 95%.

Generalmente, luego del primer día, el riesgo de muerte por hemorragia es reducido, pero el riesgo de eventos vasculares oclusivos podría continuar. Por tanto, seleccionamos un régimen que permitiría el efecto del ácido tranexámico en el riesgo temprano de hemorragia sin extenderse al período en que los eventos vasculares oclusivos podrían incrementarse debido a este tratamiento. La ausencia de cualquier incremento de eventos oclusivos vascular, ya sean fatales o no, con ácido tranexámico, es tranquilizadora y garantiza que el régimen es seguro. A pesar de que el efecto de esta droga sobre la mortalidad por todas las causas no varió sustancialmente de acuerdo con el tiempo transcurrido desde la lesión, hubo algunos indicios de que el tratamiento temprano podría ser más eficaz. Sin embargo, incluso si éste no fuera el caso, el hecho de que la mayoría de las muertes por hemorragia ocurriera en las primeras horas luego de producirse la lesión implica que se debería realizar todos los esfuerzos para tratar a los pacientes tan pronto como sea posible.¹⁵⁻¹⁷

La dosis de ácido tranexámico utilizada en este estudio se basó en estudios de esta droga en pacientes quirúrgicos, en los que las dosis de carga varían de 2,5 mg/kg a 100 mg/kg, y las dosis de mantenimiento, de 0,25 mg/kg/h a 4 mg/kg/h, administradas en un período de 1-12 h.⁵ Los hallazgos de los estudios del efecto de las diferentes dosis de ácido tranexámico en la pérdida de sangre y transfusión de sangre no mostraron una diferencia significativa entre las dosis altas y bajas. Los estudios sobre cirugía cardíaca han indicado que una dosis de carga de 10 mg/kg de ácido tranexámico seguida de una infusión de 1 mg/kg/h produce suficientes concentraciones plasmáticas para inhibir la fibrinólisis, y que una dosis mayor no brinda ningún beneficio hemostático adicional.^{18,19} En situaciones de emergencia, la administración de una dosis fija es factible, puesto que determinar el peso de un paciente seriamente lesionado puede ser difícil. Por tanto, seleccionamos una dosis fija dentro del rango mostrado para inhibir la fibrinólisis y proporcionar beneficio hemostático que podría ser eficaz para pacientes más corpulentos (>100 kg) pero también seguro para pacientes más pequeños (<50 kg), hasta el punto que la dosis por kg que los pacientes más pequeños recibirían ha sido utilizada en estudios quirúrgicos sin efectos adversos. La posibilidad de que una dosis más alta de ácido tranexámico tendría un mayor efecto de tratamiento permanece abierta a debate y justifica estudios adicionales.

El conocimiento de que el ácido tranexámico reduce el riesgo de muerte por sangrado traumático incrementa la posibilidad de que éste también podría ser eficaz en otras situaciones en las cuales el

sangrado puede constituir una amenaza para la vida o ser discapacitante. La lesión cerebral traumática es comúnmente acompañada por sangrado intracraneal, el cual se puede desarrollar o empeorar luego de la admisión en el hospital. La hemorragia intracraneal traumática es asociada con un mayor riesgo de muerte y discapacidad, e independientemente de la ubicación, el tamaño de la hemorragia está fuertemente correlacionado con el resultado.²⁰⁻²² Si el ácido tranexámico redujo el sangrado intracraneal luego de la lesión cerebral traumática aislada, entonces los resultados del paciente podrían mejorar. Se requieren estudios que evalúen el efecto del ácido tranexámico en el sangrado intracraneal.

El ácido tranexámico podría también tener un rol en las condiciones de sangrado que no sean resultado de una lesión traumática. La hemorragia posparto es una causa principal de mortalidad materna, siendo responsable de unas 100.000 muertes maternas cada año.²³ A pesar de que la evidencia sugiere que esta droga reduce el sangrado posparto, la calidad de los estudios existentes es pobre y ninguno ha tenido la escala adecuada para evaluar el efecto del ácido tranexámico en criterios de valoración que son importantes para las mujeres.²⁴ Se está llevando a cabo un estudio a gran escala para evaluar el efecto del ácido tranexámico en el riesgo de muerte e histerectomía en mujeres con hemorragia posparto.²⁵

En conclusión, el ácido tranexámico podría administrarse en una amplia gama de entornos de atención médica y reducir de manera segura el riesgo de muerte en pacientes traumatizados con sangrado en nuestro estudio. La opción para utilizar ácido tranexámico debería estar a disposición de los médicos que tratan pacientes traumatizados en todos los países y se debería considerar la inclusión de esta droga en la Lista de Medicinas Esenciales de la OMS. Sobre la base de estos resultados, se debería considerar el uso del ácido tranexámico en pacientes traumatizados con sangrado.

Coordinación del estudio CRASH-2

Comité de redacción—Haleema Shakur (Presidente), Ian Roberts (Investigador Principal, líder del estudio), Raúl Bautista (México), José Caballero (Perú), Tim Coats (Reino Unido), Yashbir Dewan (India), Hesham El-Sayed (Egipto), Tamar Gogichaishvili (Georgia), Sanjay Gupta (India), Jorge Herrera (Colombia), Beverley Hunt (Reino Unido), Pius Iribhogbe (Nigeria), Mario Izurieta (Ecuador), Hussein Khamis (Egipto), Edward Komolafe (Nigeria), María-Acelia Marrero (Cuba), Jorge Mejía-Mantilla (Colombia), Jaime Miranda (Perú), Carlos Morales (Colombia), Oluwole Olaomi (Nigeria), Fatos Ollidashi (Albania), Pablo Perel (Reino Unido), Richard Peto (Reino Unido), P V Ramana (India), R R Ravi (India), Surakrant Yutthakasemsunt (Tailandia).

Coordinadores nacionales—Jonathan Dakubo (Ghana), Tamar Gogichaishvili (Georgia), Nyoman Golden (Indonesia), Mario Izurieta (Ecuador), Hussein Khamis (Egipto), Edward Komolafe (Nigeria), Jorge Loria-Castellanos (México), Jorge Mejía-Mantilla (Colombia), Jaime Miranda (Perú), Ángeles Muñoz (España), Vincent Mutiso (Kenia), Patrick Okwen (Camerún), Zulma Ortiz (Argentina), María Pascual, CENCEC (Cuba), R Ravi (India), April Roslani (Malasia), Stefan Trenkler (Eslovaquia), Annalisa Volpi (Italia), Surakrant Yutthakasemsunt (Tailandia).

Equipo del Centro Coordinador del estudio—Ian Roberts (Coordinador clínico, Investigador en jefe), Haleema Shakur (Gerente del estudio), Pablo Perel (Coordinador regional), Lin Barnetson (Gerente de datos), María Ramos (Administradora del estudio), Lisa Cook (Gerente ayudante del estudio, Coordinador regional desde 2007), Taemi Kawahara (Gerente ayudante del estudio del estudio, Coordinador regional desde 2007), Eni Balogun (Coordinador regional desde 2006), Matthew Berle (Asistente del estudio desde 2007), Collette Barrow (Asistente de la administradora desde 2008), Tony Brady (Programador hasta 2006), Chris Rubery (Asistente de datos desde 2009), Jackie Wayte (Enfermera de coordinación de Reino Unido desde 2008), Cynthia To (Asistente de datos 2007–09).

Comité de dirección—Ian Franklin (Presidente), Brigitte Chaudhry, Tim Coats, Charles Deakin, Steve Goodacre, Beverley Hunt, David Meddings, Richard Peto, Ian Roberts, Peter Sandercock.

Grupo de gerencia—Ian Roberts (Presidente), Haleema Shakur, Tim Coats, Phil Edwards, Beverley Hunt, María Ramos.

Comité de Ética y Monitoreo de Datos—Rory Collins (Presidente), Adrian Grant, John Myburgh, Alex Baxter (Estadístico Independiente).

Colaboradores del estudio CRASH-2 por país

Albania (115)—National Trauma Centre Hospital: Fatos Olldashi, Mihal Kerçi, Tefik Zhurda, Klotilda Ruçi; Spitali Civil Durres: Arben Banushi. **Argentina (51)**—Hospital Ángel Cruz Padilla: Mario Sardón Traverso, Juan Jiménez; Hospital Regional Río Grande: Jorge Balbi; Hospital “4 de Junio” Dr. Ramón Carrillo: Christian Dellera; Hospital Castro Rendón: Silvana Svampa; Hospital San Martín de La Plata: Gustavo Quintana; Hospital Municipal de Agudos “Dr. Leonidas Lucero”: Gustavo Piñero; Hospital Interzonal General de Agudos “Dr. Oscar Alende”: Jorge Teves. **Australia (17)**—Nepean Hospital: Ian Seppelt; Sir Charles Gairdner Hospital: David Mountain; John Hunter Hospital: Zsolt Balogh. **Bangladesh (12)**—United Hospital Limited: Maniruz Zaman. **Bélgica (51)**—Sint-Vincentius Hospital: Patrick Druwé, Robert Rutsaert; Centre Hospitalier Regional de Namur: Guy Mazairac. **Camerún (124)**—Tombel District Hospital: Fogang Pascal, Zognou Yvette, Djeuchon Chancellin; St Theresa’s Catholic Medical Centre: Patrick Okwen; Bamenda Provincial Hospital: Jules Djokam-Liapoe; Bali District Hospital: Ernest Jangwa; Bafut District Hospital: Lawrence Mbuagbaw; Fundong District Hospital: Ninying Fointama; St John of God Medical Centre: Nguemo Pascal. **Canadá (2)**—Hamilton General Hospital: Frank Baillie. **China (51)**—Renji Hospital: Ji-yao Jiang, Guo-yi Gao, Yin-hui Bao. **Colombia (2940)**—Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia: Carlos Morales, Juan Sierra, Santiago Naranjo, Camilo Correa, Carolina Gómez; Hospital Universitario San José de Popayan: Jorge Herrera, Liliana Caicedo, Alexei Rojas, Henry Pastas, Hugo Miranda; Hospital Pablo Tobon Uribe: Alfredo Constaín, Mayla Perdomo, Diego Muñoz, Álvaro Duarte, Edwin Vásquez; Hospital San Andrés de Tumaco: Camilo Ortiz, Bernardo Ayala, Hernán Delgado, Gloria Benavides, Lorena Rosero; Fundación Clínica Valle del Lili: Jorge Mejía-Mantilla, Ana Varela, Maríaisabel Calle, José Castillo, Alberto García; Clínica las Americas: Juan Ciro, Clara Villa, Roberto Panesso; Hospital General de Medellín: Luz Flórez, Argemiro Gallego; Hospital San Felix ESE: Fabián Puentes-Manosalva, Leonor Medina, Kelly Márquez; Hospital Universitario del Caribe: Adalgiza Reyes Romero, Ricardo Hernández, Julio Martínez; Hospital Universitario San Jorge: Wilson Gualteros; Hospital San Rafael Tunja: Zulma Urbina, Julio Velandia; Clínica La Estancia SA: Federico Benítez, Adolfo Trochez; Fundación Hospital San José de Buga: Andrés Villarreal, Pamela Pabón; Hospital Civil de Ipiales: Hernán Delgado; Hospital Universitario Departamental Nariño: Héctor López; Hospital Universitario del Valle: Laureano Quintero; Hospital Universitario de Neiva: Andrés Rubiano; Hospital Manuel Uribe Ángel: Juan Tamayo. **Cuba (575)**—Hospital Clínico-Quirúrgico Docente “Saturnino Lora”: Marjoris Piñera, Zadis Navarro, Deborah Rondón, Bárbara Bujan; Hospital General Universitario “Carlos Manuel de Céspedes”: Leonel Palacios, Daymis Martínez, Yalisa Hernández, Yaimara Fernández; Hospital Provincial Docente “Manuel Ascunce Domenech”: Eugenio Casola; Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”: Rodolfo Delgado, Carlos Herrera, Migdacelys Arbolaéz, Mario Domínguez; Hospital Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”: Marcos Iraola, Omar Rojas, Alba Enseñat; Hospital Abel Santamaría Cuadrado: Irene Pastrana, Daniel Rodríguez, Sergio Álvarez de la Campa; Hospital Miguel Enríquez: Thorvald Fortún; Hospital General Calixto García: Martha Larrea; Hospital Antonio Luaces Iraola: Lensky Aragón; Hospital Provincial Docente VI Lenin: Aída Madrazo. **República Checa (17)**—Research Institute for Special Surgery and Trauma: Petr Svoboda. **Ecuador (1198)**—Hospital Luis Vernaza: Mario Izurieta, Alberto Daccach, Mónica Altamirano, Antonio Ortega, Bolívar Cárdenas, Luis González; Hospital José Carrasco Arteaga: Marcelo Ochoa, Fernando Ortega, Fausto Quichimbo, Jenny Guiñanzaca; Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde: Inés Zavala, Sayra Segura; Hospital Naval Guayaquil: Johnny Jerez; Hospital Alcivar: Daniel Acosta; Hospital Dr. Rafael Rodríguez Zambrano”: Fabián Yánez; Clínica De Especialidades Médicas “San Gregorio”: Rubén Camacho. **Egipto (2234)**—Mataria Teaching Hospital: Hussein Khamis, Hossam Shafei, Ali Kheidr, Hani Nasr, Moetaz Mosaad, Safwat Rizk; Suez Canal University: Hesham El Sayed, Taha Moati, Emad Hokkam; Aswan Teaching Hospital: Mamdouh Amin, Hany Lewis, Medhat Fawzy, Nabil Bedir, Mohamed Aldars. **El Salvador (84)**—Hospital Nacional Rosales: Virginia Rodríguez, Juan Tobar, Jorge Alvarenga. **Georgia (1783)**—Tbilisi State University Clinical Hospital ‘I Javakhishvili’: Budu Shalamberidze, Elza Demuria, Nikoloz Rtveliashvili, Gocha Chutkerashvili, David Dotiashvili; Tbilisi First Hospital, University Clinic, Neurosurgery Center: Tamar Gogichaishvili, George Ingorokva, David Kazaishvili, Besik Melikidze, Natia Iashvili; Tbilisi City Hospital #1: Gia Tomadze, Manana

Chkhikvadze, Leri Khurtsidze, Zviad Lomidze, Diana Dzaganian; Tbilisi State Medical University ER Department: Nikoloz Kvachadze, Giorgi Gotsadze, Vakhtang Kaloiani; Institute of Critical Care Medicine: Nino Kajaia. **Ghana (136)**—Korle Bu Teaching Hospital: Jonathan Dakubo, Simon Naaeder, Priscilla Sowah; Nyinahin Government Hospital: Adamu Yusuf, Alhaji Ishak; Sogakope District Hospital: Paul Selasi-Sefenu; Methodist Hospital Wenchi: Ballu Sibiri; Effia Nkwanta Regional Hospital: Sampson Sarpong-Peprah; Saint Theresa's Hospital: Theodore Boro. **India (4768)**—Medical Trust Hospital Kochi: Kanjithanda Bopaiah, Kishore Shetty, Raja Subbiah, Lukman Mulla, Anand Doshi; Christian Medical College Ludhiana: Yashbir Dewan, Sarvpreet Grewal, Pradipta Tripathy, Jacob Mathew, Bharat Gupta; Aditya Neuroscience Centre: Anil Lal, Majulie Choudhury; Sri Sai Hospital: Sanjay Gupta, Smita Gupta, Arun Chug; Care Hospital: Venkataramana Pamidimukkala, Palaniappan Jagannath, Mohan Maharaj, Ramaraju Vommi, Naresh Gudipati; North Bengal Neuro Research Centre: W H Chhang; Sheth VS General Hospital and NHL Municipal College: Pankaj Patel, Nilay Suthar, Deepa Banker, Jyotish Patel; LTM Medical College and General Hospital: Satish Dharap, Ranjeet Kamble, Shraddha Patkar, Sushil Lohiya; Government Medical College and Associated Hospitals Jammu: Rakesh Saraf, Dinesh Kumar, Satish Parihar, Rahul Gupta; MKCG Medical College: Rasananda Mangual, Alagumuthu, Don Kooper, Chinmaya Mohapatra; Christian Medical College Hospital Vellore: Suresh David, Wesley Rajaleelan, Appas; KLE Hospital and Medical Research Centre: Ashok Pang, Vivek Saraf, Santhosh Chikareddy; NKP Salve Institute of Medical Sciences and Lata Mangeshkar Hospital: Sushil Mankar, Anil Golhar, Rahul Sakhare, Nilesh Wagh; Sanjivani Diagnostics and Hospital: Anil Lal, Dhiman Hazarika; Parkar Hospital: Pratyush Chaudhuri; Jeevan Jyoti Hospital and Research Centre: Prakash Ketan; Mansarovar Hospital: Govindbhai Purohit, Yogesh Purohit, Mandakini Pandya; Postgraduate Institute of Medical Science Rohtak: Rakesh Gupta, Shashi Kiran, Saurab Walia; Goyal Hospital Jalna: Sonam Goyal, Sidhant Goyal, Satish Goyal; Government Medical College Chandigarh: Sanjay Gupta, Ashok Attri, Rajeev Sharma; Oberai Hospital: Ashok Oberai, Mahesh Oberai, Supriya Oberoi; Rajeev Gandhi Memorial Hospital and Research Centre: Gajendra Kant Tripathi; Calicut Medical College Hospital: Vijayan Peettakkandy, Premkumar Karuthillath, Pavithran Vadakammuriyil; Krishnamai Medical and Research Foundation's NIKOP Hospital: Jalindar Pol, Sunita Pol, Manisha Saste; St Stephen's Hospital: Subrat Raul, Shashi Tiwari, Neileino Nelly; Government Rajaji Hospital: M Chidambaram; Medical College Trivandrum: Viswanathan Kollengode, Sam Thampan; Sanjeevani Hospital: Sunder Rajan, Sushrut Rajan; Kamineni Hospital: Subodh Raju, Renuka Sharma; Sri Sakthi Hospital: Subbiah Venkatesh Babu, Chellappa Sumathi; Bhattacharya Orthopaedic and Related Research Centre: Prottyush Chatterjee, Alok Agarwal; Sushrut Hospital: Hemant Magar, Meera Magar; All India Institute of Medical Sciences: Manmohan Singh, Deepak Gupta; GM Hospital (P): LTD: Anil Lal, Kamal Haloi; Government Medical College and Superspeciality Hospital Nagpur: Varsha Sagdeo, Pramod Giri; Government Medical College New Civil Hospital: Nimesh Verma, Ravi Jariwala, Ashish Goti; Chikitsa Hospital: Aman Prabhu-Gaonkar, Sagar Utagi; Apollo Health City: Mahesh Joshi, Ruchit Agrawal; Apex Neurotrauma and Superspeciality Hospital: Gopal Sharma, Gurvinder Saini; Neuro Center Gola Ghat: Vinod Tewari; NSCB Medical College: Yad Yadav, Vijay Parihar; BGS Global Hospital: Neelam Venkataramana, Shailesh Rao; Chettinad Hospital and Research Institute: Narayana Reddy, SG Chander; Sir Sayajirao General Hospital and Medical College Baroda: Varsing Hathila; Goyal Hospital and Research Centre Jodhpur: Vithal Das; Krishna Surgical Hospital and Trauma Care Centre: Kantibhai Agaja; Nizam's Institute of Medical Sciences: Aniruddh Purohit; Niramay Hospital: Akilesh Lahari; Apex Hospital Bhopal: Rajesh Bhagchandani; Dr. Jeyasekharan Medical Trust: Bala Vidyasagar; Himalayan Institute of Medical Sciences: P K Sachan; Apollo Gleneagles Hospitals: Tanmoy Das; Civil Hospital Gandhinagar: Sharad Vyas; Sukhdev Raj Soin Hospital: Sujoy Bhattacharjee; Sancheti Institute for Orthopaedics and Rehabilitation: Parag Sancheti; St James Hospital: T Manoj; Al Shifa Hospital: Mubarak Moideen; Anant Institute of Medical Sciences: Kailash Pansey; Vinayaka Mission Hospital: V P Chandrasekaran; Gauhati Medical College and Hospital: Kabul Saikia; Krishna Hospital and Medical Research Centre: Hoshedar Tata; Ruby Hall Clinic: Sanjay Vhora; Shreejee Hospital: Aniket Shah; Nazareth Hospital: Gordon Rangad; Ganga Hospital: S Rajasekaran; Vadamalayan Hospitals: S T Shankarlal; Devadoss Multispeciality Hospital: Sathish Devadoss; KIOT Hospital: M Saleem; Baby Memorial Hospital: Haroon Pillay; Bethany Hospital: Zulfiqer Hazarika; Suretech Hospital and Research Centre: Parikshit Deshmukh; Surya Hospital: S P Murugappan; Apollo Clinic Varanasi: Amit Jaiswal; Fortis Escorts Hospital: Deepak Vangani; Gokul Hospital and Trauma Centre: Prakash Modha; International Hospital Assam: Chawngrolie Chonzik; Lifeline Multispeciality Hospital: Megha Praveen; Meenakshi Mission Hospital and Research Centre: Vijaya Sethurayar; MOSC Medical College Hospital: Sojan Ipe; MS Ramaiah Memorial Hospital:

Naresh Shetty; Saykhedkar Hospital and Research Centre: Aniket Shah; Shanti Mukand Hospital: R P Gupta; Shri KM Memorial Jain Heart and General Hospital: Vinod Jain; Usha Hospital: Ketan Shah. **Indonesia (706)**—Soebandi Hospital Jember: Moch Dwikoryanto; Sanglah General Hospital: Nyoman Golden, Kuning Atmadjaya, Ketut Wiargitha, Ketut Sudiasa, Gede Suwedagatha; Saiful Anwar General Hospital: Farhad Bal'afif; Dr Soetomo General Hospital: Vicky Budipramana, Tabrani, Agung Lemuel; Cipto Mangunkusumo Hospital: Susilo Chandra; Muhammadiyah Lamongan Hospital: Faisol Ama. **Irán (134)**—Nemazi Hospital: Ehsan Sherafatkazemzadeh, Ehsan Moradi, Alireza Sheikhi; Erfan Hospital: Ali Ziaee, Ahmad Fanaei; Loqman Medical Center: Esmaeil Hajinasrollah; Imam Hosain Hospital: Afshin Amini. **Irak (392)**—Diwaniyah College of Medicine: Bassim Mohammad, Najah Hadi. **Italia (57)**—Spedali Civili di Brescia: Giovanna Perone, Elena de Peri; Azienda Ospedaliera Di Parma: Annalisa Volpi. **Jamaica (11)**—University Hospital of the West Indies: Jean Johnson. **Japón (9)**—Fukuoka University Hospital: Masayoshi Abe. **Kenia (31)**—Kenyatta National Hospital: Vincent Mutiso, Benjamin Okanga; Kapenguria District Hospital: Daniel Ojuka. **Malasia (216)**—Hospital University Science Malasia: Baharudin Abdullah, Hishamuddin Rahman, Yazid Noh; Sungai Buloh Hospital: Sabariah Jamaluddin, Hasnah Dawal; University of Malaya Medical Centre: April Roslani, Chee-Wei Law, P Devashanti; Hospital Tengku Ampuan Rahimah: Yusof Wahab, Shanta Velaiutham; Ampang Hospital: Ridzuan Dato. **México (479)**—Hospital General Regional 25: Jorge Loría, Erandy Montes, Eduardo Gómez, Víctor Cazales, Paúl Bautista; Hospital Gustavo Rovirosa: Raúl Bautista, David Ahumada, Edwin Hernández, Germahin Velásquez; Hospital General de Uruapan “Dr Pedro Daniel Martínez”: Patricia Ortega, Gabriel Lira, Francisco Estrada; Hospital General Ecatepec Las Américas: Jorge Martínez; Hospital General La Perla: Juan Martínez; Hospital General de Ecatepec “Dr. José María Rodríguez”: Julio Casasola. **Nigeria (2053)**—National Hospital Abuja: Oluwole Olaomi, Yari Abubakar, Kanati Apollo, Olawale Badejo, Ogemdi Ihekire; University of Benin Teaching Hospital: Pius Iribhogbe, Olugbenga Oludiran, Emmanuel Obeta, Collins Okojie, Ernest Udefiagbon; Obafemi Awolowo University Teaching Hospitals: Edward Komolafe, Patrick Olaleye, Tochukwu Uzochukwu, Uvie Onakpoya; Irrua Specialist Teaching Hospital: Andrew Dongo, Osas Uhunmwagho, Ehi Eighemerio, Eghosa Morgan; Olabisi Onabanjo University Teaching Hospital: Lateef Thanni; University College Hospital Ibadan: Adefemi Afolabi, Titilade Akinola, Adeyinka Ademola, Olusola Akute; Ahmadu Bello University Teaching Hospital: Lawal Khalid, Lawal Abubakar, Muhammad Aminu, Mike Ogirima; Baptist Medical Centre: Ambrose Attansey, Durodola Michael, Olaniran Aremu; University of Ilorin Teaching Hospital: Odebode Olugbenga, Udoffa ukpong, Yusuf Salman; Enugu State University Teaching Hospital: Nene Obianyo, Chinenye Ani, Roderick Ezeadawi; LAUTECH Teaching Hospital: Oluwadiya Kehinde, Agodirin Olaide; Federal Medical Centre Makurdi: Andrea Jogo, Terna Bitto; Nnamdi Azikiwe University Teaching Hospital: Stanley Anyanwu, Okechukwu Mbonu; Lagos State University Teaching Hospital: Mobolaji Oludara, Michael Somoye; Usmanu Danfodiyo University Teaching Hospital: Bello Shehu, Nasir Ismail; National Orthopaedic Hospital Enugu: Amechi Katchy; University of Calabar Teaching Hospital: Rowland Ndoma-Egba, Ngim Grace-Inah; University of Abuja Teaching Hospital: Zumnan Songden, Abdulrahman Abdulraheem; University of Uyo Teaching Hospital: Akpan Otu, Timothy Nottidge; Federal Medical Centre, Yenagoa: Domingo Inyang, David Idiapho; Seventh Day Adventist Hospital: Herb Giebel; Federal Medical Centre Birnin-Kebbi: Ramatu Hassan; Abia State University Teaching Hospital: Adeyinka Adisa; Wesley Guild Hospital: Akinbolaji Akinkuolie; Federal Medical Centre, Umuahia: Kalu Okam; University of Maiduguri Teaching Hospital: Abubakar Musa; National Orthopaedic Hospital, Igbobi: Ignatius Falope; University of Nigeria Teaching Hospital Enugu: John Eze. **Perú (452)**—Hospital Regional Docente de Trujillo: José Caballero, Wenceslao Azabache, Oscar Salirrosas; Hospital Nacional Hipolito Unanue: Alonso Soto, Elfi Torres, Gloria Ramírez, Mónica Pérez; Clínica Santa Ana: Cesar Malca; Hospital La Caleta: Juan Velez; Hospital Nacional Sergio E Bernales: Raul Yepez; Hospital de Apoyo de Sullana: Hernan Yupanqui; Hospital IV Essalud Huancayo: Pedro Lagos; Hospital Nacional Arzobispo Loayza: Diana Rodriguez; Hospital Municipal Los Olivos: Jorge Flores; Hospital José Cayetano Heredia: Anselmo Moya; Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo: Alejandro Barrionuevo; Hospital Nacional Dos de Mayo: Marco Gonzáles-Portillo; Hospital Nacional Cayetano Heredia: Edgar Nuñez. **Arabia Saudita (70)**—King Khalid University Hospital: Abdelazeem Eldawlatly, Mohammed Al Naami, Bilal Delvi; King Khalid National Guard Hospital: Walid Alyafi. **Serbia (1)**—Klinicki Centar Srbije; Branko Djurovic. **Singapur (2)**—National Neuroscience Institute: Ivan Ng. **Eslovaquia (38)**—FNsP Ružinov: Aktham Yaghi; NsP Poprad: Anton Laincz; NsP JA Reiman Hospital: Stefan Trenkler; Faculty Hospital F D Roosevelta: Jozef Valky. **Sudáfrica (76)**—Dr George Mukhari Hospital: Mphako Modiba, Peter Legodi, Thomas Rangaka; George Provincial Hospital: Lee Wallis. **España (23)**—Hospital Universitario Virgen del Rocío: Ángeles Muñoz; Hospital Ramón y Cajal de Madrid: Ana

Serrano; Hospital Universitario Germans Trias i Pujol: Maite Misis; Hospital Torrecardenas: Martin Rubi; Hospital Universitario Virgen de la Victoria: Victoria de la Torre. **Sri Lanka (103)**—National Hospital of Sri Lanka: Ranjith Ellawala, Samitha Wijeratna, Lukshini Gunaratna, Crishantha Wijayanayaka. **Tanzania (64)**—Muhimbili Orthopaedic Institute: Kitugi Nungu, Billy Haonga, Grenda Mtapu. **Tailandia (903)**—Khon Kaen Regional Hospital: Surakrant Yutthakasemsunt, Warawut Kittiwattanagul, Parnumas Piyavechvirat, Tawatcahi Impool, Santipong Thummaraj; Pattani Hospital: Rusta Salaeh; Suratthani Hospital: Sakchai Tangchitvittaya; Bhumibol Adulyadej Hospital: Kamol Wattanakrai, Chatchai Soonthornthum, Teerasak Jiravongbunrod; Lampang Hospital: Surasak Meephant; Rayong Hospital: Pusit Subsompon; Roi-Et Hospital: Phaiboon Pensuwan; Phrae Hospital: Wicheanrat Chamnongwit. Túnez (36)—Hospital Habib Thameur: Zouheir Jerbi, Abderraouef Cherif. Reino Unido (135)—University Hospital of North Staffordshire: Mark Nash; Royal London Hospital: Tim Harris; Leicester Royal Infirmary: Jay Banerjee; Nottingham University Hospitals NHS Trust: Ramzi Freij; Frenchay Hospital: Jason Kendall; Countess of Chester Hospital: Stephen Moore; Hull Royal Infirmary: William Townend; Royal Sussex County Hospital: Rowland Cottingham; Derby Hospitals NHS Trust: Dan Becker; Bedford Hospital NHS Trust: Stuart Lloyd; Royal Liverpool University Hospital: Peter Burdett-Smith; Colchester General Hospital: Kazim Mirza; Royal Lancaster Infirmary: Andrew Webster; Worthing Hospital: Suzanne Brady, Amanda Grocutt; Darent Valley Hospital: John Thurston; Hope Hospital: Fiona Lecky; Northern General Hospital: Steve Goodacre. **Zambia (62)**—University Teaching Hospital, Lusaka: Yakub Mulla, Dennis Sakala; Nchanga North General Hospital: Charles Chengo.

Conflictos de interés

Los Miembros del Comité de Redacción declaran que no existen conflictos de interés.

Agradecimientos

La CTSU de la Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido proporcionó el servicio de sistema de aleatorización telefónica, apertura del ciego y de informe de eventos adversos. Alan Young de la CTSU generó los códigos de aleatorización. London School of Hygiene and Tropical Medicine (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres) brindó apoyo al personal principal de coordinación del estudio durante el primer año de organización del estudio. La Fundación Caritativa J P Moulton y la Fundación BUPA proporcionaron el financiamiento necesario para la etapa de transición correspondiente. Pfizer subsidió la compra del ácido tranexámico y del placebo. La fase principal del estudio fue financiada por el Programa de Evaluación Tecnológica de Salud NIHR del Reino Unido y se publicará en su totalidad en la revista *Health Technology Assessment*. Los puntos de vista y opiniones expresados en este documento pertenecen a los autores y no reflejan necesariamente los del Departamento de Salud.

Referencias

- 1 Peden M, McGee K, Sharma G. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. Geneva: World Health Organization, 2002.
- 2 Gosselin RA, Spiegel DA, Coughlin R, Zirkled LG. Injuries: the neglected burden in developing countries. *Bull World Health Organ* 2009; **87**: 246.
- 3 Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; **38**: 185–93.
- 4 Lawson JH, Murphy MP. Challenges for providing effective hemostasis in surgery and trauma. *Semin Hematol* 2004; **41**: 55–64.
- 5 Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **4**: CD001886.
- 6 Okamoto S, Hijikata-Okunomiya A, Wanaka K, Okada Y, Okamoto U. Enzyme controlling medicines: introduction. *Semin Thromb Hemost* 1997; **23**: 493–501.
- 7 Coats T, Roberts I, Shakur H. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **4**: CD004896.
- 8 Baigent C, Peto R, Gray R, Parish S, Collins R. Large-scale randomized evidence: trials and meta-

- analyses of trials. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, eds. Oxford Textbook of Medicine (5th edn). Oxford: Oxford University Press, 2010: 31–45.
- 9 Perel P, Edwards P, Shakur H, Roberts I. Use of the Oxford Handicap Scale at hospital discharge to predict Glasgow Outcome Scale at 6 months in patients with traumatic brain injury. *BMC Med Res Methodol* 2008; **8**: 72.
 - 10 Duley L, Antman K, Arena J, et al. Specific barriers to the conduct of randomized trials. *Clin Trials* 2008; **5**: 40–48.
 - 11 Sterne J, White I, Carlin J, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 2009; **338**: b2393.
 - 12 Rogers A, MacMahon S. Systematic underestimation of treatment effects as a result of diagnostic test inaccuracy: implications for the interpretation and design of thromboprophylaxis trials. *Thromb Haemost* 1995; **73**: 167–71.
 - 13 Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypo-perfusion induces systemic anticoagulation and hyper-fibrinolysis. *J Trauma* 2008; **64**: 1211–17.
 - 14 Ekbäck G, Axelsson K, Rytberg L, et al. Tranexamic acid reduces blood loss in total hip replacement surgery. *Anesth Analg* 2000; **91**: 1124–30.
 - 15 Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma* 2006; **60**: S3–11.
 - 16 Mock CN, Jurkovich GJ, Amon-Kotei D, Arreola-Risa C, Maier RV. Trauma mortality patterns in three nations at different economic levels: implications for global trauma system development. *J Trauma* 1998; **44**: 804–12.
 - 17 Wyatt J, Beard D, Gray A, Busuttill A, Robertson C. The time of death after trauma. *BMJ* 1995; **310**: 1502.
 - 18 Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001; **92**: 1131–36.
 - 19 Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 1995; **82**: 383–92.
 - 20 MRC CRASH Trial Collaborators. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ* 2008; **12**: 12.
 - 21 Maas AI, Steyerberg EW, Butcher I, et al. Prognostic value of computerized tomography scan characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; **24**: 303–14.
 - 22 Perel P, Roberts I, Bouamra O, Woodford M, Mooney J, Lecky F. Intracranial bleeding in patients with traumatic brain injury: a prognostic study. *BMC Emerg Med* 2009; **9**: 15.
 - 23 Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet* 2010; **375**: 1609–23.
 - 24 Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, Blackhall K, Shakur H. Anti-fibrinolytic agents in postpartum haemorrhage: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; **9**: 29.
 - 25 Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials* 2010; **11**: 40.