

**Carta al editor**

Efectos del ácido tranexámico sobre la mortalidad, eventos oclusivos vasculares y transfusiones de sangre en pacientes con traumatismos con hemorragias significativas (CRASH-2): estudio aleatorio, controlado, con placebo

Jorge Loría Castellanos*

Recientemente fueron publicados en *The Lancet*, los resultados del estudio CRASH-2. Dada la trascendencia de la información, ponemos a su consideración los principales datos y hallazgos del estudio. *The Lancet* autorizó por escrito la difusión de esta información.

Antecedentes. Se ha reportado que el ácido tranexámico puede reducir las hemorragias en pacientes que serán sometidos a cirugía electiva. En este estudio se evaluaron los efectos de la administración anticipada de un tratamiento de corta duración con ácido tranexámico sobre la mortalidad, los eventos oclusivos vasculares y la administración de transfusiones de sangre en pacientes con traumatismos.

Métodos. El estudio contó con la aprobación ética por los Comités Hospitalarios y las autoridades nacionales correspondientes.

Este estudio controlado aleatorio se realizó en 274 hospitales distribuidos en 40 países. Cada uno de los

hospitales contó con la autorización de los Comités de Ética e Investigación correspondientes. Se asignó en forma aleatoria un total de 20,211 pacientes adultos con traumatismos, hemorragia significativa o en riesgo de desarrollarla (tensión arterial sistólica 90 mmHg y/o frecuencia cardiaca > 110 lpm), dentro de las primeras 8 horas de la lesión al tratamiento con ácido tranexámico (dosis de carga 1 g durante 10 min y luego infusión de 1 g en 8 horas) o placebo en forma similar.

La distribución aleatoria se equilibró en cada Centro, con una secuencia de asignaciones basada en un tamaño de bloque de ocho, generado por un generador de números aleatorios por computadora.

Tanto los participantes como el personal del estudio (investigadores del Centro y personal del Centro que coordinaba el estudio) desconocían la asignación de los tratamientos. El principal resultado fue la mortalidad en el hospital dentro de las 4 semanas de

* Coordinador Nacional para México, en representación de los colaboradores en el ensayo CRASH-2.

Correspondencia:
Jorge Loría Castellanos
E-mail: jloriac@hotmail.com

Recibido: 20 de julio, 2010
Aceptado: 02 de agosto, 2010

Cuadro I.
Muertes por tipo de causa.

Causa de muerte	A. tranexámico [n = 10,060]	Placebo [n = 10,067]	RR (95% CI)	p (2 colas)
Cualquier causa	1,463 (14.5%)	1,613 (16.0%)	0.91 (0.85 – 0.97)	0.0035
Hemorragia	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 de cráneo	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

* Incluye infarto del miocardio, enfermedad vascular cerebral o embolia pulmonar.

RR: Riesgo relativo

ocurrida la lesión, que se describió con las siguientes categorías: hemorragia, oclusión vascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y embolia pulmonar), falla multiorgánica, lesión y otros. Todos los análisis se realizaron con intención de tratar. Este estudio está registrado como ISRCTN86750102, Clinicaltrials.gov NCT00375258, y Registro de Estudios Clínicos Sudafricano DOH-27-0607-1919.

Análisis estadístico. El plan de análisis estadístico fue enviado a todos los Comités de Ética y las agencias reguladoras, antes del desenmascaramiento. Debido a que el riesgo de muerte podría ser alrededor del 20%, e incluso con una diferencia del 2% de supervivencia (que corresponde a un riesgo relativo de morir con ácido tranexámico de 0.9) sería importante, un ensayo de 20,000 pacientes fue planeado que tendría un 85% de probabilidad de lograr un valor p bilateral inferior a 0.01 y un 95% de posibilidades de un valor p bilateral inferior a 0.05. Todos los análisis se realizan con una intención de tratar. Para cada resultado binario se calculó el RR y el IC del 95%, y los valores de p de dos caras para la significación estadística. El RR indica el número de veces mayor (RR > 1) o menos probable (RR < 1) de un evento que va a suceder en el grupo de ácido tranexámico en comparación con el grupo placebo. Para el análisis de los subgrupos preespecificados (resultado primario solamente), se calcularon los RR con IC del 99% con valores de p de dos caras. La heterogeneidad de los efectos del tratamiento en los distintos subgrupos se evaluó mediante pruebas de χ^2 . Hemos especificado de antemano que a menos que haya una fuerte evidencia ($p < 0.001$) contra la homogeneidad de los efectos, el RR global sería considerada la guía más fiable para los RR aproximado en todos los subgrupos. Los medios y las desviaciones estándar se calcularon para los resultados que cuentan, y se calcularon los

valores p de dos caras de la diferencia entre las medias de los logaritmos. Un análisis de casos completos, incluidos aquellos sólo para que los datos de los resultados pertinentes estuvieran disponibles, se llevó a cabo. No hubo imputación de datos faltantes. El análisis de datos se realizó por un estadístico independiente a la de Monitorización de Datos y el Comité de Ética.

Hallazgos. Se asignaron 10,096 pacientes al tratamiento con ácido tranexámico y 10,115 al tratamiento con placebo, de los cuales se analizaron 10,060 y 10,067, respectivamente. La mortalidad por cualquier causa se redujo significativamente con el tratamiento con ácido tranexámico (1463 [14.5%] del grupo que recibió ácido tranexámico comparados con 1,613 [16.0%] del grupo que recibió placebo; riesgo relativo 0.91, 95% CI 0.85-0.97; p = 0.0035). El riesgo de muerte debido a hemorragias se redujo significativamente (489 comparado con 574; riesgo relativo 0.85, 95% CI 0.76-0.96; p = 0.0077).

Interpretación. En este estudio el ácido tranexámico redujo con seguridad el riesgo de muerte en pacientes con traumatismos hemorrágicos. En base a estos resultados, debe considerarse la utilidad del ácido tranexámico en pacientes con traumatismos hemorrágicos.

Financiamiento. Programa de Evaluación de Tecnologías para la Salud del NIHR del Reino Unido, Pfizer, Fundación BUPA y J P Moulton Charitable Foundation.

BIBLIOGRAFÍA

1. CRASH-2 Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo controlled trial. *Lancet* 2010; Jul 3; 376 (9734): 23-32. Epub 2010 Jun 14.