Efecto del Ácido Tranexamico en muerte, eventos vasculares oclusivos, y transfusión sanguínea en pacientes traumatizados con hemorragia significativa (CRASH-2): un ensayo aleatorizado, controlado contra placebo.

Dra. Virginia Rodriguez Funes, FACS, MSP en nombre de los Colaboradores del ensayo CRASH-2

Reproducido con permiso de The Lancet donde fue publicado originalmente: Lancet. 2010 Jul 3;376(9734):23-32. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5. Epub 2010 Jun 14.

RESUMEN

Antecedentes. El ácido tranexamico puede reducir el sangrado en pacientes sometidos a cirugía electiva. Nosotros evaluamos los efectos de la administración temprana con cursos cortos de ácido tranexamico en muerte, eventos vasculares oclusivos y la recepción de transfusión de sangre en pacientes traumatizados.

*Métodos***.** Este ensayo controlado fue desarrollado en 274 hospitales en 40 países. 20 211 pacientes traumatizados adultos con, o en riesgo de, sangrado significativo fueron aleatorizados dentro de las 8 horas de la injuria a ácido tranexamico (dosis de carga de 1 g en 10 minutos, seguido por infusión de 1 g en 8 horas) o placebo. La aleatorización fue balanceada por centro, con una secuencia de adecuación basado en el tamaño de bloque de ocho, generado por una computadora generadora de números aleatorios. Ambos participantes y staff del estudio (investigadores del sitio y staff del centro coordinador del ensayo) estaban enmascarados a la adjudicación del tratamiento. El evento primario era muerte hospitalaria dentro de las 4 semanas de la injuria, y se describía con alguna de las categorías siguientes: sangrado, oclusión vascular (infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y embolismo pulmonar), falla multi orgánica, trauma de cráneo, y otros. Todos los análisis se realizaron por "intención de tratar" (ITT). El estudio está registrado con los números ISRCTN86750102, Clinical Trials.gov NCT00375258 y Registro Sur Africano de ensayos clínicos DOH-27-0607-1919).

Hallazgos. 10 096 pacientes fueron adjudicados a ácido tranexamico y 10 115 a placebo, de los cuales 10 060 y 10 067 respectivamente, fueron analizados. Todas las causas de muerte fueron reducidas significativamente en el grupo de ácido tranexamico (1463 [¨14.5%] grupo ácido tranexamico vs 1613 [16.0%] grupo placebo; riesgo relativo 0.91, IC 95% 0.85-0.97; p= 0.0035). El riesgo de muerte debido a sangrado fue reducido significativamente (489 [4.9%] vs 574 [5.7 %]; riesgo relativo 0.85, IC 95% 0.76-0.96; p= 0.0077).

Interpretación. El ácido tranexamico redujo de forma segura el riesgo de muerte en pacientes traumatizados sangrando en este estudio. Con las bases de estos resultados, el ácido tranexamico debe ser considerado para uso en pacientes traumatizados con sangrado.

Financiado por UK NIHR Programa de Evaluación de la tecnología en salud, Pfizer, Fundación BUPA, y la Fundación de Caridad JP Moulton.

SUMMARY

Background. Tranexamic acid can reduce bleeding in patients undergoing elective surgery. We assessed the effects of early administration of a short course of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and the receipt of blood transfusion in trauma patients.

Methods. This randomized controlled trial was undertaken in 274 hospitals in 40 countries. 20 211 adult trauma patients with, or at risk of, significant bleeding were randomly assigned within 8 h of injury to either tranexamic acid (loading dose 1 g over 10 min then infusion of 1 g over 8 h) or matching placebo. Randomization was balanced by centre, with an allocation sequence based on a block size of eight, generated with a computer random number generator. Both participants and study staff (site investigators and trial coordinating centre staff) were masked to treatment allocation. The primary outcome was death in hospital within 4 weeks of injury, and was described with the following categories: bleeding, vascular occlusion (myocardial infarction, stroke and pulmonary embolism), multiorgan failure, head injury, and other. All analyses were by intention to treat. This study is registered as ISRCTN86750102, Clinicaltrials.gov NCT00375258, and South African Clinical Trial Register DOH-27-0607-1919.

Findings. 10 096 patients were allocated to tranexamic acid and 10 115 to placebo, of whom 10 060 and 10 067, respectively, were analysed. All-cause mortality was significantly reduced with tranexamic acid (1463 [14.5%] tranexamic acid group vs 1613 [16.0%] placebo group; relative risk 0.91, 95% CI 0.85-0.97; p= 0.035). The risk of death due to bleeding was significantly reduced (489 [4.9%]vs 574 [5.7%]; relative risk 0.85, 95% CI 0.76-0.96; p= 0.077).

Interpretation. Tranexamic acid safely reduced the risk of death in bleeding trauma patients in this study. On the basis of these results, tranexamic acid should be considered for use in bleeding trauma patients.

Funding. UK NIHR Health Technology Assessment programme, Pfizer, BUPA Foundation, and JP Moulton Charitable Foundation.

Introducción.

Las injurias son la principal causa de muerte a nivel mundial [1,2]. Cada año, más de un millón de personas mueren como resultado de injurias por accidentes de tránsito alrededor del mundo. Las injurias por accidentes de tránsito son la novena entre las primeras causas de muerte global, y tales injurias están predichas de llegar a ser la tercera causa de muerte y de discapacidad para el año 2020. Cerca de 1.6 millones de personas mueren como resultado de actos intencionales de violencia interpersonal, colectiva o auto dirigida, cada año. Más del 90% de las muertes por trauma ocurren en países de bajos y medianos ingresos[2]. La hemorragia es responsable de cerca de un tercio de las muertes intrahospitalarias por trauma y puede contribuir a las muertes por falla multi orgánica [3].

El sistema de hemostasia ayuda a mantener la circulación después de una injuria vascular severa, a que sea de origen traumático o quirúrgico [4]. La cirugía mayor o el trauma disparan respuestas hemostáticas similares, y en ambos casos la pérdida de sangre severa presenta un reto extremo para el sistema de coagulación. Parte de la respuesta a la cirugía y al trauma es la estimulación de la descomposición del coagulo (fibrinólisis), que puede volverse patológico (hiper-fibrinolisis) en algunos casos [4]. Los agentes antifibrinoliticos reducen la pérdida de sangre en pacientes con ambas respuestas fibrinoliticas, la normal y la exagerada, en cirugía, y lo hace sin aparente aumento del riesgo de complicaciones postoperatorias[5].

El ácido tranexamico es un derivado sintético del aminoácido lisina que inhibe la fibrinólisis a través del bloqueo de los sitios de recepción de la lisina en el plasminogeno [6]. Una revisión sistemática de ensayos aleatorizados de ácido tranexamico en pacientes sometidos a cirugía electiva identifico 53 estudios que incluían 3836 participantes[5]. El ácido tranexamico redujo la necesidad de transfusión sanguínea en un tercio (riesgo relativo [RR] 0.61, IC 95% 0.54-0.70), sin una reducción significativa en muerte (0.61, 0.32-1.12)[5]. Ya que la respuesta hemostática a la cirugía y en trauma son similares[4], el ácido tranexamico podría reducir la mortalidad debido al sangrado en pacientes con trauma. Sin embargo, hasta ahora no ha habido un ensayo clínico aleatorizado de esta droga en ese tipo de pacientes[7]. Nosotros evaluamos los efectos de la administración temprana de un curso corto de ácido tranexamico en muerte, eventos oclusivos vasculares y la recepción de transfusión de sangre en pacientes con trauma con o en riesgo de hemorragia significativa.

Métodos.

Diseño del estudio y pacientes.

El estudio CRASH-2 (por sus siglas en ingles de Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2) en un ensayo de gran tamaño, controlado contra placebo de los efectos de la administración temprana de un curso corto de ácido tranexamico en muerte, eventos vasculares oclusivos, y la recepción de transfusión de sangre. El ensayo se desarrolló en 274 hospitales en 40 países. El primer paciente fue incluido en mayo del 2005. El objetivo del estudio, métodos y protocolo fue reportado previamente. El protocolo del ensayo fue evaluado por pares y publicado en el sitio web de *The Lancet* en 2005.

Eran elegibles para el ensayo los pacientes adultos traumatizados con hemorragia significativa (presión sistólica <90 mm Hg o frecuencia cardiaca >110 latidos por minuto, o ambos), o que se consideran en riesgo de hemorragia significativa, y que se encontraban dentro de las 8 horas posterior a la injuria. Los pacientes fueron incluidos si el médico tratante responsable estaba sustancialmente incierto acerca de si o no tratar con ácido tranexamico (es decir que la inclusión estaba regida por el principio de incertidumbre)[8]. Los pacientes para quienes el médico responsable consideraba que había una indicación clara de uso de ácido tranexamico no fueron asignados de forma aleatoria. Similarmente, los pacientes para quienes había una contraindicación clara a

tratamiento de ácido tranexamico no fueron asignadas de forma aleatoria. Sin embargo, cuando el médico responsable estaba sustancialmente incierto de si o no dar tratamiento con este agente, estos pacientes eran elegibles para aleatorización.

Los procedimientos de consentimiento en los hospitales participantes fueron establecidos por las regulaciones locales y los comités de ética apropiados. El consentimiento informado fue obtenido de los pacientes si la capacidad física y mental lo permitían. Si los pacientes no podían dar su consentimiento, se obtenida de un familiar o representante apoderado. Si el representante no estaba disponible, y si era permitido por las regulaciones locales, el consentimiento se difería o se hacía excepción. Cuando el consentimiento se difería o era dado por un apoderado, el paciente era informado acerca del ensayo tan pronto era posible y el consentimiento se obtenía para el uso de los datos recolectados si era necesario.

Aleatorización y cegamiento.

Después de haber confirmado la elegibilidad y el procedimiento de consentimiento que había sido aprobado localmente se completaba, los pacientes fueron asignados de forma aleatoria. La aleatorización fue balanceada por centro, con una secuencia de asignación basado en un bloque de tamaño de ocho números, generado por una computadora generadora de números aleatorios. En hospitales en donde la aleatorización por teléfono no era practica se usó un sistema de paquete local de una caja que contenía ocho paquetes numerados. Aparte del número del paquete, los paquetes de tratamiento eran idénticos. El número de paquete se registraba en el formulario de inclusión que era enviado al centro coordinador internacional del ensayo en Londres, Reino Unido. Los hospitales con acceso telefónico confiable usaban el servicio telefónico de aleatorización de la Unidad de Servicio de Ensayos clínicos de la Universidad de Oxford (de sus siglas en ingles CTSU). El servicio de aleatorización usaba un algoritmo de minimización balanceado por sexo, edad, tiempo desde la injuria, tipo de injuria (cerrado o penetrante). El score de coma de Glasgow, la presión arterial sistólica, la frecuencia respiratoria, el tiempo de llenado capilar central y el país, tomando en cuenta los paquetes disponibles en ese hospital. Una vez el número del paquete de tratamiento era registrado, el paciente estaba incluido en el ensayo, ya sea que el paquete de tratamiento fuera o no abierto o el tratamiento asignado iniciado. Ambos participantes y staff del estudio (investigadores del sitio, y el staff del centro coordinador del ensayo) estaban ciegos a la asignación del tratamiento.

Las ampollas de ácido tranexamico y de placebo eran indistinguibles. El ácido tranexamico fue manufacturado por Pharmacia (Pfizer, Sandwich, Reino Unido) y placebo por la Unidad Farmacéutica de St Mary, Cardiff, Reino Unido). Los paquetes de tratamiento fueron preparados por una compañía de suministros de ensayos clínicos independiente (Bilcare, Crickhowell, Reino Unido). El cegamiento correcto y la codificación de las ampollas fue asegurado por un examen independiente al azar de cada lote a través de cromatografía liquida de alto desempeño para confirmar el

contenido. Estaba disponible el levantamiento del ciego de emergencia a través de una llamada por teléfono al CTSU.

Procedimientos.

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria para recibir una dosis de carga de 1 g de ácido tranexámico administrado por infusión endovenosa en 10 minutos, seguido por otra infusión de 1 g en 8 horas, o su correspondiente placebo (0.9% solución salina). A cada paciente se le asignó un paquete de tratamiento numerado único, conteniendo cuatro ampollas de ácido tranexamico 500 mg o placebo, una bolsa de 100 mL de solución salina al 0.9% (para utilizar con la dosis de carga), una jeringa, una aguja, estampas con detalles del ensayo y numero de aleatorización (para pegar en las bolsas de infusión, formularios de datos, y expediente de pacientes), e instrucciones. Cada caja contenía hojas informativas para los pacientes y sus representantes, formularios de consentimiento y formularios de recolección de datos. Las estampas, instrucciones, hojas informativas, y formatos estaban en lenguaje local.

Medidas de resultado y análisis pre especificado de subgrupos.

El resultado primario era muerte intrahospitalaria dentro de las 4 semanas de la injuria. La causa de muerte fue descrita por las siguientes categorías: sangrado, oclusión vascular (infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar), falla multi orgánica, trauma de cráneo, y otro. Resultados secundarios fueron eventos vasculares oclusivos (infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda, intervención quirúrgica (neuroquirúrgica, cirugía torácica, abdominal y pélvica), recepción de transfusión de sangre, y unidades de productos sanguíneos transfundidos. La dependencia fue medida al alta hospitalaria, o al día 28 si todavía en el hospital, con la Escala Modificada de Oxford de discapacidad de 5 puntos. La escala fue dicotomizada en muerte o dependencia (muerte, totalmente dependiente que requiere atención día y noche, o dependiente pero no necesitando atención constante) o independiente (algunas restricciones en el estilo de vida, pero independiente, síntomas menores, o no síntomas)[9] . También se recolectaron datos sobre el uso de factor recombinante VIIa y sangrado gastrointestinal como complicaciones. En vista que las complicaciones esperadas del tratamiento del ensayo fueron recolectadas en el formulario de evolución de resultados, solo los eventos adversos que fueran serios, inesperados y sospechados de estar relacionados con la droga de estudio fueron reportados de forma separada. Los resultados fueron registrados si ocurrían durante el paciente estaba en el hospital hasta 28 días después de la aleatorización. Los datos fueron enviados al centro Hg) coordinador, ya sea de forma electrónica (formulario de datos electrónicos encriptados que podían ser enviados por correo electrónico o subidos a un servidor seguro), o por fax, y se introducían en la base de datos central en el centro coordinador del ensayo en Londres. Monitoreamos la calidad de los datos del ensayo usando una combinación de

chequeo centralizado de los datos estadísticos y visitas a los sitios donde los resultados de los pacientes eran confrontados con las notas clínicas de los expedientes[10].

Planificamos reportar los efectos del tratamiento para el resultado primario subdivido en cuatro características basales: (1) horas estimadas desde la injuria (<1, 1-3, 3-8 h); (2) presión arterial sistólica (≤ 75, 76-89, ≥90 mm; (3) Score de coma de Glasgow (severo 3-8, moderado 9-12, leve 13-15); y (4) tipo de injuria (solo penetrante o cerrada, que incluía cerrada y penetrante).

Análisis estadístico

El plan de análisis estadístico fue enviado a todos los comités de ética de investigación y a las agencias regulatorias antes de levantar el ciego. Ya que el riesgo de muerte podría andar alrededor del 20%, y aun un2% de diferencia de sobrevida (correspondiente a un RR de muerte con ácido tranexamico de 0.9) sería importante, se planifico un ensayo de 20 000 pacientes, que tendrían una probabilidad del 85% de alcanzar un valor de p bilateral de menos del 0.01 y un 95% de probabilidad de un valor de p bilateral de menos del 0.05. Todos los análisis fueron realizados en el principio de intención de tratar (ITT). Para cada resultado binario, se calculó RR y los intervalos de confianza del 95%, y un valor de p bilateral para la significancia estadística. El RR da el número de veces más probable (RR >1) o menos probable (RR<1) que el evento en el grupo tranexamico se presente comparado con el grupo placebo. Para el análisis de subgrupos pre especificados (solo para el resultado primario) , se calcularon RRs con sus respectivos intervalos de confianza al 99% con valores de p bilaterales. La heterogeneidad en el efecto del tratamiento a través de los subgrupos fue evaluada con el test x^2. Pre especificamos que a menos que hubiera evidencia fuerte (p <0.001) contra la homogeneidad del efecto, el RR global sería considerado una guía confiable a los RRs aproximados en todos los subgrupos. Se estimaron Medias y desviaciones estándares para los resultados numéricos, y se calculó un valor de p bilateral para las diferencias de media de los logaritmos. Se realizó análisis completo de caso, incluyendo solo casos que contaban con datos de resultados relevantes disponibles. No hubo imputación para los datos faltantes. Durante el estudio, los análisis intermedios no cegados fueron realizados por un estadístico independiente del Comité de monitoreo de datos y de Ética.

El estudio fue registrado como ISRCTN86750102, Clinicaltrials.gov NCT00375258, y el Registro de ensayos clínicos Sur Africano DOH-27-0607-1919.

Papel del Financiador

Los financiadores del estudio no jugaron ningún papel en el diseño de estudio, recolección de datos, análisis de datos. El Comité de Escritura tenía acceso completo a todos los datos del estudio y tuvo la responsabilidad final de decisión de someter a publicación.

Resultados.

La figura 1 muestra el perfil del ensayo. 20 211 pacientes fueron asignados de forma

aleatoria a ácido tranexamico o placebo (figura 1), de los cuales 20 116 fueron asignados a través del sistema de paquete local y 95 a través de aleatorización por teléfono. Los datos de cuatro pacientes fueron removidos del ensayo porque retiraron su consentimiento después de la asignación. Se demostró que cinco pacientes incluidos en el estudio eran menores de 16 años. La edad era desconocida para cuatro pacientes, 23 pacientes fueron incluidos con más de 8 horas de la injuria. El tiempo de la injuria fue desconocido para 11 pacientes. Nueve pacientes tenían hemorragia a partir de condiciones no traumáticas. A tres pacientes se les administro el paquete que difería del asignado. El procedimiento de consentimiento planificado no fue seguido completamente en 34 pacientes. Los comités de ética relevantes fueron informados y se obtuvo aprobación para el uso de los datos obtenidos. Todos los pacientes, excepto los cuatro que retiraron su consentimiento, fueron incluidos en el análisis.

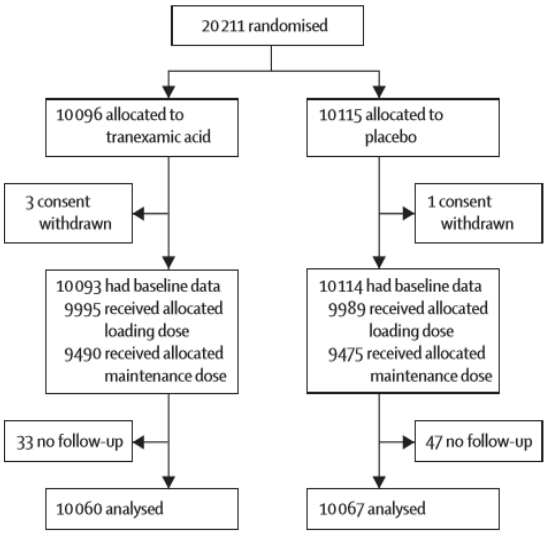

Figura 1. Perfil del ensayo

Los grupos de tratamiento fueron balanceados con respecto a todas las características basales de los pacientes (cuadro 1; el apéndice p1 en la web muestra la línea basal del os pacientes con seguimiento). Los datos de resultado primario fueron obtenidos para 20 127 pacientes aleatorizados (99.6%), 10 060 asignados a ácido tranexamico y 10 067 asignados a placebo, de los cuales 19 944 (99.1%) se supo que recibieron la dosis completa de carga y 18 965 (94.2%) la dosis de mantenimiento de 8 h. 3076 (15.3%) pacientes fallecieron, de los cuales 1086 (35.3%) fallecieron en el día de la aleatorización (figura 2). Hubo 1063 muertes debido a sangrado, de los cuales 637 (59.9%) ocurrieron el día de la aleatorización.

La mortalidad por todas las causas fue reducida significativamente con ácido tranexamico (cuadro 2). El RR de muerte con ácido tranexamico fue de 0.91 (IC 95% 0.85-0.97, p= 0.0035; cuadro 2). El riesgo de muerte debido a sangrado fue reducido de forma significativo (cuadro 2). Este efecto fue también aparente para muertes debido a sangrado en el día de la aleatorización (282 [2.8%] en el grupo ácido tranexamico vrs. 355 [3.5%] en el grupo placebo; RR 0.80, IC 95% 0.68-0.93, p= 0.0036). Hubo 33 muertes (0.3%) en el grupo ácido tranexamico versus 48 (0.5%) en el grupo placebo por oclusiones vasculares (cuadro 2), incluyendo 7 versus 22 muertes por infarto al miocardio, ocho versus cinco de accidente cerebrovascular, y 18 versus 21 de embolismo pulmonar, respectivamente. Las muertes por falla multi orgánica, trauma

de cráneo, o debido a otras causas, no difirieron significativamente en el grupo ácido tranexamico versus el grupo placebo (cuadro 2).

Los eventos vasculares oclusivos (fatales o no fatales) no difirieron significativamente, con 168 (1.7%) pacientes con uno o más eventos vasculares oclusivos (infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda) en pacientes asignados a ácido tranexamico versus 201 (2.0%) en aquellos asignados a placebo (cuadro 3).

	Tranexamic acid (n=10 093)	Placebo (n=10 114)
Sex		
Men	8439 (83·6%)	8496 (84·0%)
Women	1654 (16·4%)	1617 (16·0%)
Not known	0	1 (0·01%)
Age (years)		
Mean (SD)	34·6 (14·1)	34·5 (14·4)
<25*	2783 (27·6%)	2855 (28·2%)
25–34	3017 (29·8%)	3081 (30·5%)
35–44	1975 (19·6%)	1841 (18·2%)
>44	2321 (23·0%)	2335 (23·1%)
Not known	2 (0·02%)	2 (0·02%)
Time since injury (h)		
Mean (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%)
Not known	5 (0·05%)	6 (0·06%)
Type of injury		
Blunt‡	6812 (67·5%)	6843 (67·7%)
Penetrating	3281 (32·5%)	3271 (32·3%)
Systolic blood pressure (mm Hg)		
<75	1566 (15·5%)	1608 (15·9%)
76–89	1615 (16·0%)	1697 (16·8%)
≥90	6901 (68·4%)	6791 (67·1%)
Not known	11 (0·11%)	18 (0·18%)
Respiratory rate (per min)		
<10	160 (1·6%)	149 (1·5%)
10–29	8355 (82·8%)	8436 (83·4%)
>29	1491 (14·8%)	1429 (14·1%)
Not known	87 (0·86%)	100 (0·99%)
Central capillary refill time (s)		
≤2	3432 (34·0%)	3406 (33·7%)
3–4	4665 (46·2%)	4722 (46·7%)
>4	1699 (16·8%)	1672 (16·5%)
Not known	297 (2·9%)	314 (3·1%)
Heart rate (beats per 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%)
Not known	63 (0·62%)	74 (0·73%)
Glasgow Coma Score (total)		
Severe (3–8)	1799 (17·8%)	1839 (18·2%)
Moderate (9–12)	1353 (13·4%)	1351 (13·4%)
Mild (13–15)	6934 (68·7%)	6908 (68·3%)
Not known	7 (0·07%)	16 (0·16%)
Any protocol violation	39 (0·4%)	39 (0·4%)

Data are number (% of group total), unless otherwise indicated. *Includes five patients younger than 16 years. †Includes 23 patients randomly assigned more than 8 h after injury. ‡Includes patients with both blunt and penetrating and those with only blunt injuries.

Cuadro 1. Línea Basal de los datos de los de los pacientes.

Se transfundieron productos sanguíneos a 5067 (50.4%) de pacientes asignados a ácido tranexamico versus 5160 (51.3%) asignados a placebo (cuadro 3).

Aquellos asignados a ácido tranexamico y transfundidos recibieron una media de 6.06 (DS 9.98) unidades de sangre, comparados con una media de 6.29 (10.31) del grupo placebo. 4814 (47. 9%) pacientes en el grupo ácido tranexamico recibieron uno o más intervenciones quirúrgicas (neuroquirurgicas, cirugía de tórax, abdomen o pélvica) versus 4836 (48.0%) en el grupo placebo (cuadro 3). Solo 17 pacientes recibieron tratamiento con Factor VIIa recombinante (13 en el grupo ácido tranexamico versus cuatro en el grupo placebo). 132 pacientes en cada grupo tuvieron sangrado gastrointestinal (p= 0.99).

De los pacientes asignados a ácido tranexamico, 3453 (34.3%) fueron clasificados como fallecidos o dependientes al alta o a los 28 días comparado con 3562 (35.4%) de aquellos asignados a placebo (RR 0.97, IC 95% 0.93-1.00; p= 0.12). 1483 (14.7%) pacientes en el grupo ácido tranexamico no tenían síntomas al alta o al día 28 versus 1334 (13.3%) en el grupo placebo (cuadro 3). 1846 (9.2%) pacientes estaban todavía en el hospital al día 28 (958 versus 888). Habíamos pre especificado que a menos que hubiera evidencia fuerte (p<0.001) contra la homogeneidad de los efectos, la RR global seria vista como la guía más confiable a los RRs aproximados en todos los subgrupos. No registramos tal evidencia de heterogeneidad para ninguno de los subgrupos especificados analizados: presión arterial sistólica (heterogeneidad p=

0.51); Escala de Coma de Glasgow a la aleatorización (p= 0.50); tipo de injuria (p= 0.37); o tiempo de la injuria a la aleatorización (p=0.11).

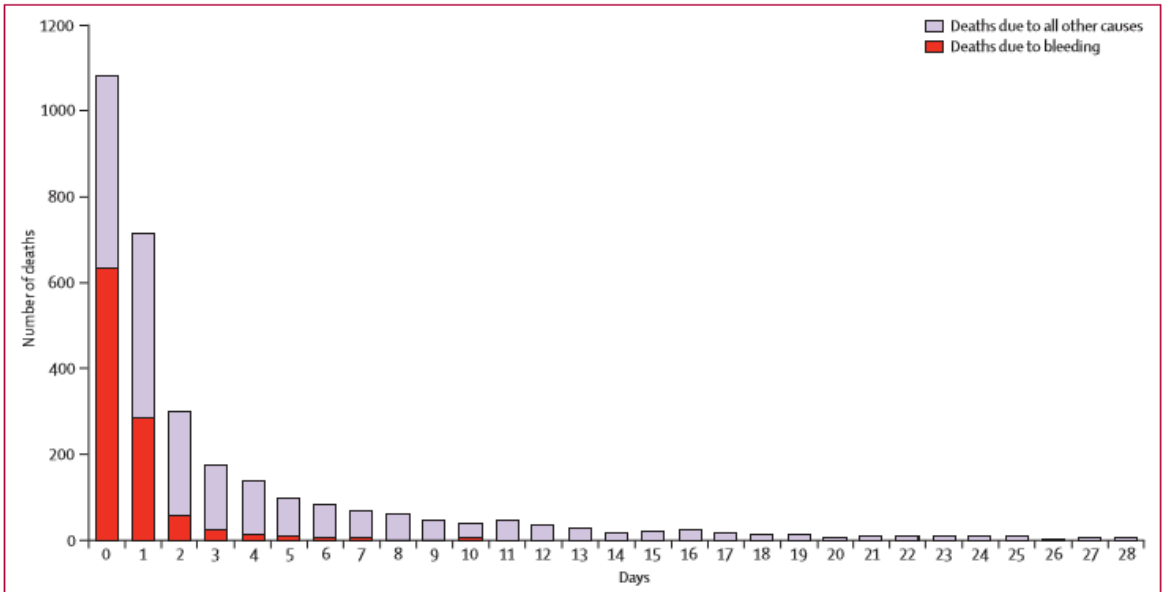

Fig. 2. Mortalidad desde la aleatorización, en días

	Tranexamic acid (n=10 060)	Placebo (n=10 067)	RR (95% CI)	p value (two-sided)
Any cause of death	1463 (14·5%)	1613 (16·0%)	0·91 (0·85–0·97)	0·0035
Bleeding	489 (4·9%)	574 (5·7%)	0·85 (0·76–0·96)	0·0077
Vascular occlusion*	33 (0·3%)	48 (0·5%)	0·69 (0·44–1·07)	0·096
Multiorgan failure	209 (2·1%)	233 (2·3%)	0·90 (0·75–1·08)	0·25
Head injury	603 (6·0%)	621 (6·2%)	0·97 (0·87–1·08)	0·60
Other causes	129 (1·3%)	137 (1·4%)	0·94 (0·74–1·20)	0·63

Data are number (%), unless otherwise indicated. RR=relative risk. *Includes myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism.

Cuadro 2. Muerte por causas

Para el último de estos análisis, debido a la preferencia de dígitos (la tendencia cuando se reporta figuras de redondear a dígitos específicos) el número de pacientes en la categoría (< 1 h) fue bajo y el estimado de subgrupo fue impreciso. Por lo tanto (post hoc) definimos la categoría temprana como aquellos tratados en menos o igual a 1 h de la injuria (figura 3).

No se necesitó levantamiento del ciego de emergencia, y no hubo eventos adversos considerados serios, inesperados o sospechados de estar relacionados con el tratamiento en estudio.

Discusión.

Los resultados muestran que la administración temprana de ácido tranexamico en pacientes traumatizados

con, o en riesgo de, sangrado significativo reduce el riesgo de muerte por hemorragia con no aparente aumento de eventos vasculares

	Tranexamic acid (n=10 060)	Placebo (n=10 067)	RR (95% CI)	p value
Vascular occlusive events*				
Any vascular occlusive event	168 (1·7%)	201 (2·0%)	0·84 (0·68–1·02)	0·084
Myocardial infarction	35 (0·3%)	55 (0·5%)	0·64 (0·42–0·97)	0·035
Stroke	57 (0·6%)	66 (0·7%)	0·86 (0·61–1·23)	0·42
Pulmonary embolism	72 (0·7%)	71 (0·7%)	1·01 (0·73–1·41)	0·93
Deep vein thrombosis	40 (0·4%)	41 (0·4%)	0·98 (0·63–1·51)	0·91
Need for transfusion and surgery				
Blood product transfused	5067 (50·4%)	5160 (51·3%)	0·98 (0·96–1·01)	0·21
Any surgery	4814 (47·9%)	4836 (48·0%)	1·00 (0·97–1·03)	0·79
Neurosurgery	1040 (10·3%)	1059 (10·5%)	0·98 (0·91–1·07)	0·67
Chest surgery	1518 (15·1%)	1525 (15·1%)	1·00 (0·93–1·06)	0·91
Abdominal surgery	2487 (24·7%)	2555 (25·4%)	0·97 (0·93–1·02)	0·28
Pelvic surgery	683 (6·8%)	648 (6·4%)	1·05 (0·95–1·17)	0·31
Median (IQR) units of blood product transfused†	3 (2–6)	3 (2–6)	..	0·59‡
Dependency				
No symptoms	1483 (14·7%)	1334 (13·3%)	1·11 (1·04–1·19)	0·0023
Minor symptoms	3054 (30·4%)	3061 (30·4%)	1·00 (0·96–1·04)	0·94
Some restriction	2016 (20·0%)	2069 (20·6%)	0·97 (0·92–1·03)	0·36
Dependent (not requiring constant attention)	1294 (12·9%)	1273 (12·6%)	1·02 (0·95–1·09)	0·63
Fully dependent	696 (6·9%)	676 (6·7%)	1·03 (0·93–1·14)	0·57
Alive (disability status not known)	54 (0·5%)	41 (0·4%)	..	..
Dead	1463 (14·5%)	1613 (16·0%)	0·91 (0·85–0·97)	0·0035

Data are number (%), unless otherwise indicated. Counts are for numbers of patients with at least one such event. RR=relative risk. *Includes both fatal and non-fatal events. †Transfused patients only. ‡Analysis used logarithmic transformation of mean units of blood products transfused.

Tabla 3. Eventos vasculares oclusivos, necesidad de transfusión y de cirugía, nivel de dependencia.

oclusivos fatales o no fatales. La mortalidad por todas las causas fue reducida significativamente con ácido tranexamico.

Los criterios de inclusión al ensayo fueron clínicos y no dependían de resultados de exámenes de laboratorio. Los pacientes fueron incluidos si eran juzgados de tener una hemorragia significativa, evidenciada por hipotensión, o taquicardia, o si eran considerados de estar a riesgo de hemorragia significativa – ej. Pacientes con hemorragia compensada y signos vitales estables, o aquellos en quienes el sangrado podría haber parado, pero podrían recomenzar a sangrar después de reinstaurado el volumen durante la resucitación. El uso de criterios de inclusión clínicos es apropiado en el contexto del sangrado por trauma en el cual un rango de signos clínicos necesitan ser evaluados para establecer la presencia o ausencia de hemorragia, al tomar en cuantas medidas terapéuticas tales como resucitación con líquidos. Los criterios de inclusión clínicos, y el gran número de pacientes estudiados en un rango de diferentes contextos de atención sanitaria, ayudan a que los resultados sean generalizados ampliamente.

Nuestro estudio tiene fortalezas y limitaciones. El método de aleatorización aseguro que los clínicos participantes no tuvieran el conocimiento de la asignación al tratamiento. Los factores pronósticos basales fueron bien balanceados. Todos los análisis

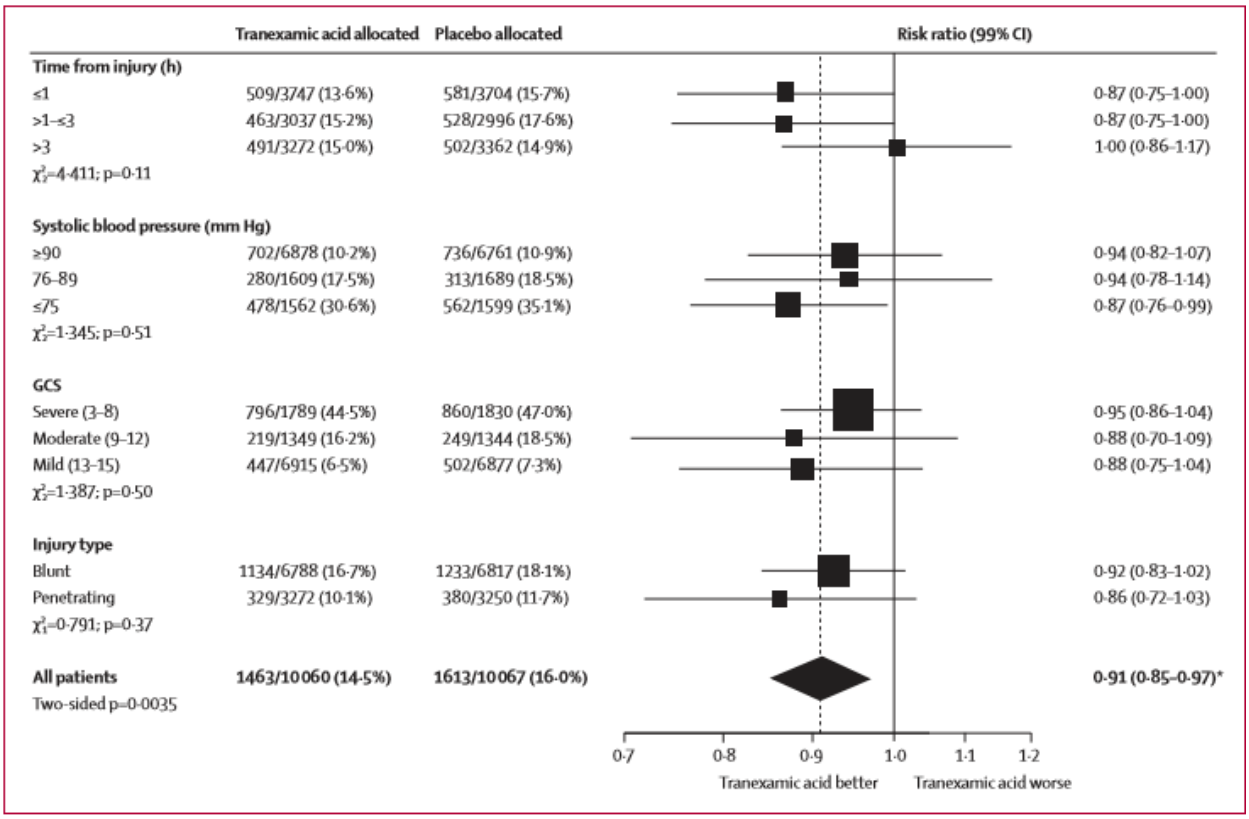

Fig. 3. Todas las causas de mortalidad por subgrupos
GCS= escala de Coma de Glasgow * Intervalo de confianza del 95%

se realizaron por intención de tratar y ya que casi todos los pacientes aleatorizados fueron seguidos, no hubo necesidad de métodos de imputación para datos faltantes[11]. El resultado primario fue todas las causas de mortalidad, y la reducción observada en mortalidad con ácido tranexamico fue importante tanto estadística como clínicamente. El diagnostico de hemorragia traumática puede ser difícil, y algunos de los pacientes incluidos pudieron no haber tenido sangrado al momento de la aleatorización. Este diagnóstico erróneo pudo haber reducido el poder del ensayo para mostrar efecto del ácido tranexamico en mortalidad por sangrado. Sin embargo, registramos una reducción significativa de muerte debida a sangrado.

Aunque no registramos aumento del riesgo de eventos vasculares oclusivos no fatales con ácido tranexamico, la precisión de los estimados fue bajo y no podemos excluir la posibilidad de algún aumento del riesgo. En el contexto de evaluación de los resultados

en ensayos clínicos, la estimación del RR son no sesgadas, aun cuando la sensibilidad del diagnóstico es imperfecto, previsto que hubo pocos falsos positivos (alta especificidad)[12] . Por lo tanto, hemos buscado una alta especificidad en el diagnóstico de eventos vasculares oclusivos no fatales y estipulados que los eventos oclusivos debían ser registrados solo cuando había evidencia clínica clara. Como resultado, podemos haber tenido subregistro de la frecuencia de esos eventos. Sin embargo, nuestros estimados de RR de eventos oclusivos no fatales deberían ser no sesgados [12].

Una debilidad de este ensayo es que da visión limitada de como el ácido tranexamico reduce el riesgo de muerte en pacientes traumatizados sangrantes. Las anormalidades tempranas de la coagulación son frecuentes en los pacientes severamente injuriados y están asociados con un aumento sustancial de la mortalidad[13]. Una investigación reciente que muestra que la hiperfibrinolisis es una característica común de estas anormalidades levanta la posibilidad que los agentes antifibrinoliticos tales como el ácido tranexamico puedan operar via este mecanismo[13]. Más aun, la administración endovenosa de ácido tranexamico (dentro de las 4 horas) tiene un efecto antifibrinolitico [14]. Sin embargo, aunque este mecanismo es posible, debido a que no medimos la actividad fibrinolitica en este estudio, no podemos concluir que este agente actua reduciendo la fibrinólisis, más que otro mecanismo. Se necesitan más estudios sobre el mecanismo de acción del ácido tranexamico en los pacientes traumatizados sangrantes. La medición de las perdidas sanguíneas es difícil en pacientes con trauma. Mucho del sangrado ocurre en la escena de la injuria y el sangrado que ocurre en el hospital está a menudo oculto y difícil de cuantificar, tal como por ejemplo, sangrado intratoracico, intraabdominal, en pelvis y en tejidos blandos. Sin embargo, nosotros no encontramos ninguna reducción substancial en la recepción de transfusiones de sangre o en la cantidad de transfusiones de sangre en pacientes traumatizados. Este hallazgo puede ser una indicación de la dificultad de estimar de forma precisa la pérdida de sangre en pacientes con trauma cuando se evalúa la necesidad de transfusión. Explicación posible es que después de la dosis de carga, el ácido tranexamico es infundido en 8 horas, mientras que la decisión de transfundir se hace tan pronto en la admisión. Finalmente, menos muertes ocurrieron en los pacientes asignados a ácido tranexamico que en los de placebo, y los pacientes que sobrevivieron como resultado de la administración de ácido tranexamico tendría una mayor oportunidad de recibir transfusión de sangre (riesgos competitivos).

La dosis de carga de ácido tranexamico era dada entra las 8 horas de la injuria, seguido por una infusión de mantenimiento de 8 horas. Decidimos la administración temprana de un curso corto de ácido tranexamico debido a que las muertes por sangrado ocurren en el día de la injuria y postulamos que la droga actuaria reduciendo el sangrado. Generalmente, después del primer día, el riesgo de muerte por hemorragia se reduce, pero el riesgo de

los eventos vasculares oclusivos puede permanecer. Por lo tanto, seleccionamos un régimen que permitiría el efecto del ácido tranexamico actuar sobre el riesgo temprano de hemorragia sin extender el periodo donde los eventos vasculares oclusivos podrían incrementarse debido al tratamiento. La ausencia de algún aumento de oclusiones vasculares con ácido tranexamico, ya sea fatal o no fatal, provee tranquilidad de que este régimen es seguro. Aunque el efecto de esta droga en todas las causas de muerte no vario sustancialmente de acuerdo al tiempo desde la injuria, hubo alguna sugerencia que el tratamiento temprano podría ser más efectivo. Sin embargo, si aún esto no fuera el caso, el hecho que la mayoría de muertes por hemorragia ocurren dentro de las primeras horas de la injuria implica que cada esfuerzo debe hacerse lo más temprano posible para tratar a los pacientes[15],[16],[17].

La dosis de ácido tranexamico utilizado en este ensayo estaba basado en estudios de esta droga en pacientes quirúrgicos en quienes las dosis oscilaban desde 2.5 mg/kg hasta 100 mg/kg, y la dosis de mantenimiento desde 0.25 mg/kg/h a 4 mg/kg/h, pasando entre 1-12 h[5]. Los hallazgos de estudios del efecto de dosis diferentes de ácido tranexamico en perdida sanguínea y transfusión sanguínea no mostraron ninguna diferencia entre dosis bajas y altas. Los estudios en cirugía cardiaca notaron que una dosis de carga de ácido tranexamico de 10 mg/kg seguido por una infusión de 1 mg/kg produce concentraciones en plasma suficientes para inhibir la fibrinólisis, y que dosis más grandes no provee ningún beneficio hemostático[18],[19]. En situaciones de emergencia, la administración de una dosis fija es práctico ya que la determinación del peso de un paciente severamente injuriado puede ser dificultoso. Por lo tanto, seleccionamos una dosis fija dentro del rango que había mostrado que inhibe la fibrinólisis y provee beneficio hemostático y que podría ser eficaz aun para pacientes grandes (>100 kg) pero sería seguro para pacientes más pequeños (<50 kg), en la medida que la dosis por kg que recibirían los pacientes más pequeños han sido utilizadas en otros ensayos quirúrgicos sin eventos adversos. La posibilidad que una dosis más alta de ácido tranexamico podría tener un efecto de tratamiento más grande, permanece abierto al debate y garantiza futuros estudios.

El conocimiento que el ácido tranexamico reduce el riesgo de muerte por sangrado por trauma levanta la posibilidad que puede ser efectivo también en otras situaciones en las cuales el sangrado amenaza la vida o provoca discapacidad. La injuria craneana se acompaña comúnmente de sangrado intracraneano, lo que puede desarrollar o empeorar la admisión hospitalaria. La hemorragia intracraneana de origen traumático está asociada con un aumento del riesgo de muerte y discapacidad e irrespectivamente de la localización, el tamaño de la hemorragia está fuertemente correlacionado con la evolución[20],[21],[22]. Si el ácido tranexamico reduce el sangrado intracraneano después de trauma craneano aislado, luego la evolución del paciente podría mejorar. Se necesitan estudios que evalúen el efecto del ácido tranexamico en la extensión del sangrado intracreaneano.

El ácido tranexamico puede también tener un papel en las condiciones de sangrado otras que la injuria. La hemorragia post-parto es la causa líder de muerte materna, contabilizando cerca de 100 000 muertes maternas cada año[23]. Aunque la evidencia sugiere que esta droga reduce el sangrado postparto, la calidad de los ensayos existentes es pobre y ninguno tiene el tamaño suficiente para evaluar el efecto del ácido tranexamico en resultados importantes para las mujeres[24] . Se está desarrollando un ensayo grande para evaluar el efecto del ácido tranexamico en el riesgo de muerte e histerectomía en mujeres con hemorragia post-parto[25].

En conclusión, el ácido tranexamico puede ser dado en un amplio rango de contextos sanitarios, y reduce de forma segura el riesgo de muerte en pacientes traumatizados sangrantes en nuestro estudio. La opción de utilizar ácido tranexamico debe estar disponible para los doctores que tratan el trauma en todos los países, y esta droga debería ser considerada para ser incluida en la Lista de Medicinas Esenciales de la OMS. Con base en estos resultados, el ácido tranexamico debería ser considerado para ser usado en pacientes traumatizados sangrantes.

Coordinación del ensayo CRASH-2

Comité de escritura

—Haleema Shakur (chair), Ian Roberts (chief investigator), Raúl Bautista (Mexico), José Caballero (Peru), Tim Coats (UK), Yashbir Dewan (India), Hesham El-Sayed (Egypt), Tamar Gogichaishvili (Georgia), Sanjay Gupta (India), Jorge Herrera (Colombia), Beverley Hunt (UK), Pius Iribhogbe (Nigeria), Mario Izurieta (Ecuador), Hussein Khamis (Egypt), Edward Komolafe (Nigeria), María-Acelia Marrero (Cuba), Jorge Mejía-Mantilla (Colombia), Jaime Miranda (Peru), Carlos Morales (Colombia), Oluwole Olaomi (Nigeria), Fatos Olldashi (Albania), Pablo Perel (UK), Richard Peto (UK), P V Ramana (India), R R Ravi (India), Surakrant Yutthakasemsunt (Thailand).

Coordinadores Nacionales

—Jonathan Dakubo (Ghana), Tamar Gogichaishvili (Georgia), Nyoman Golden (Indonesia), Mario Izurieta (Ecuador), Hussein Khamis (Egypt), Edward Komolafe (Nigeria), Jorge Loría-Castellanos (Mexico), Jorge Mejía-Mantilla (Colombia), Jaime Miranda (Peru), Ángeles Muñoz (Spain), Vincent Mutiso (Kenya), Patrick Okwen (Cameroon), Zulma Ortiz (Argentina), María Pascual, CENCEC (Cuba), R Ravi (India), April Roslani (Malaysia), Stefan Trenkler (Slovakia), Annalisa Volpi (Italy), Surakrant Yutthakasemsunt (Thailand).

Equipo central de coordinación del ensayo

Ian Roberts (clinical coordinator, chief investigator), Haleema Shakur (trial manager), Pablo Perel (regional coordinator), Lin Barnetson (data manager), Maria Ramos (trial administrator), Lisa Cook (assistant trial manager, regional coordinator from 2007), Taemi Kawahara (assistant trial manager, regional coordinator from 2007), Eni Balogun (regional coordinator from 2006), Matthew Berle (trial assistant from 2007), Collette Barrow (assistant administrator from 2008), Tony Brady (programmer to 2006), Chris Rubery (data assistant from 2009), Jackie Wayte (UK nurse co-ordinator from 2008), Cynthia To (data assistant 2007–09).

Colaboradores del CRASH-2 por país

Maniruz Zaman. *Belgium (51)*—Sint-Vincentius Hospital: Patrick Druwé, Robert Rutsaert; Centre Hospitalier Regional de Namur: Guy Mazairac. *Cameroon (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. *Canada (2)*—Hamilton General Hospital: Frank Baillie. *China (51)*—Renji Hospital: Ji-yao Jiang, Guo-yi Gao, Yin-hui Bao. *Colombia (2940)*—Hospital Universitário San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia: Carlos Morales, Juan Sierra, Santiago Naranjo, Camilo Correa, Carolina Gómez; Hospital Universitário San Jose 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 Medellin: Luz Flórez, Argemiro Gallego; Hospital San Felix ESE: Fabián Puentes-Manosalva, Leonor Medina, Kelly Márquez; Hospital Universitário del Caribe: Adalgiza Reyes Romero, Ricardo Hernández, Julio Martínez; Hospital Universitário 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 Universitário Departamental Nariño: Héctor López; Hospital Universitário del Valle: Laureano Quintero; Hospital Universitário 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 Universitário "Carlos Manuel de Céspedes": Leonel Palacios, Daymis Martínez, Yalisa Hernández, Yaimara Fernández; Hospital Provincial Docente "Manuel Ascunce Domenech": Eugenio Casola; Hospital Universitário "Arnaldo Milián Castro": Rodolfo Delgado, Carlos Herrera, Migdacelys Arbolaéz, Mario Domínguez; Hospital Universitário

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 Rio Grande: Jorge Balbi; Hospital "4 de Junio" Dr Ramon Carrillo: Christian Dellera; Hospital Castro Rendón: Silvana Svampa; Hospital San Martín de La Plata: Gustavo Quintana; Hospital Municipal de Agudos "Dr Leonídas 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:

"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: Aida Madrazo. *Czech Republic (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: Ines Zavala, Sayra Segura; Hospital Naval Guayaquil: Johnny Jerez; Hospital Alcivar: Daniel Acosta; Hospital "Dr Rafael Rodríguez Zambrano": Fabián Yánez; Clínica De Especialidades

Medicas "San Gregorio": Rubén Camacho. *Egypt (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 Lowis, 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 Dzagania; 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 Pangi, 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: Protyush 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: Virsing 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: Zulfiquer 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: Chawngrolien 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. *Iran (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. *Iraq (392)*—Diwaniyah College of Medicine: Bassim Mohammad, Najah Hadi. *Italy (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. *Japan (9)*—Fukuoka University Hospital: Masayoshi Abe. *Kenya (31)*—Kenyatta National Hospital: Vincent Mutiso, Benjamin Okanga; Kapenguria District Hospital: Daniel Ojuka. *Malaysia (216)*—Hospital University Science Malaysia: 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. *Mexico (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. *Peru (452)*—Hospital Regional Docente de Trujillo: José Caballero, Wenceslao Azabache, Oscar Salirrosas; Hospital Nacional Hipolito Unanue: Alonso Soto, Elfi Torres, Gloria Ramírez, Mónica Pérez; Clinica 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 Jose Cayetano Heredia: Anselmo Moya; Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo: Alejandro Barrionuevo; Hospital Nacional Dos De Mayo: Marco Gonzales-Portillo; Hospital Nacional Cayetano Heredia: Edgar Nunez. *Saudi Arabia (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. *Singapore (2)*—National Neuroscience Institute: Ivan Ng. *Slovakia (38)*—FNsP Ružinov: Aktham Yaghi; NsP Poprad: Anton Laincz; NsP JA Reiman Hospital: Stefan Trenkler; Faculty Hospital F D Roosevelta: Jozef Valky. *South Africa (76)*—Dr George Mukhari Hospital: Mphako Modiba, Peter Legodi, Thomas Rangaka; George Provincial Hospital: Lee Wallis. *Spain (23)*—Hospital Universitário Virgen del Roció: Ángeles Muñoz; Hospital Ramón y Cajal de Madrid: Ana Serrano; Hospital Universitário Germans Trias i Pujol: Maite Misis; Hospital Torrecardenas: Martin Rubi; Hospital Universitário Virgen de la Victoria: Victoria de la Torre. *Sri Lanka (103)*—National Hospital of Sri Lanka: Ranjith Ellawala, Samitha Wijeratna, Lukshrini Gunaratna, Crishantha Wijayanayaka. *Tanzania (64)*—Muhimbili Orthopaedic Institute: Kitugi Nungu, Billy Haonga, Grenda Mtapa. *Thailand (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. *Tunisia (36)*—Hospital Habib Thameur: Zouheir Jerbi, Abderraouef Cherif. *UK (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

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.

Conflicto de interés.

Los miembros del Comité de escritura declaran que no tienen conflicto de interés.

Reconocimientos.

El sistema de aleatorización por teléfono, desenmascaramiento y servicio de reporte de eventos adversos fue provisto por el CTSU, Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido. Los códigos de aleatorización fueron generados por Alan Young de CTSU. El London School of Hygiene and Tropical Medicine apoyo al staff nuclear coordinador del ensayo durante el primer año de instalación del ensayo. El financiamiento para la etapa de desarrollo fue provisto por la Fundación de Caridad JP Moulton y la fundación BUPA. Pfizer subvenciono la compra del ácido tranexamico y del placebo. La fase principal del ensayo fue financiada por el Programa de Evaluación de Tecnología en salud del NIHR del Reino Unido y será publicado completo en la serie de revistas de Evaluación de Tecnología en Salud. Las visiones y opiniones expresadas aquí son aquellas de los autores y no necesariamente reflejan aquellos del Departamento de Salud.

Referencia

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 Lawlson JH, Murphy MP. Challenges for providing effective hemostasis in surgery and trauma. Sem 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 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, Ryttberg I, 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, nii-Amon-Kotei D, Arreola-Risa C, Maier RV. Trauma mortality patterns in three nations at diferent economic levels: implications for global trauma system development. J Trauma 1998; 44: 804-12.

17 Wyatt J, Beard D, Gray A, Busuttil 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 concentration 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 postpartud haemorrhage: a systematic review. 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 randomized, double blind placebo controlled trial. Trials 2010; 11:40.