



CRASH-2

Reunión clínica 3 septiembre 2020

Camila Leguá Valenzuela
Residente MDU
2020

Introducción

- ★ Accidentes de tránsito son la 9° causa de muerte a nivel mundial
- ★ La hemorragia representa 1/3 de las muertes por trauma
- ★ Objetivo a nivel mundial es encontrar terapias que reduzcan la mortalidad asociada al trauma

Introducción

Ácido tranexámico

- ★ Derivado sintético de la lisina
- ★ Inhibe la unión de
Lisina-Plasminógeno
- ★ Inhibe la fibrinólisis



Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial

*CRASH-2 trial collaborators**



Antecedentes



ATX reduce
el sangrado
en paciente
bajo cirugía
electiva

Respuesta
fisiopatológica
en cirugía y
trauma es
similar

ATX reduce 1/3
los
requerimientos
de
hemoderivados
en cirugías
electivas



Pregunta clínica

En pacientes traumatizados con o en riesgo de hemorragia significativa

¿ El ácido tranexámico, administrado dentro de las 8 horas, reduce la mortalidad, incidencia de eventos vasculares oclusivos y requerimientos de hemoderivados?



Diseño

- ★ Multicéntrico: 274 hospitales - 40 países
- ★ Prospectivo
- ★ Randomizado
- ★ Doble ciego
- ★ Mayo 2005

Criterios de inclusión

- ★ Adulto con trauma y hemorragia
- ★ Dentro de las primeras 8 hrs
- ★ Hemorragia severa PAS < 90 o FC > 110
- ★ Riesgo de hemorragia severa
- ★ Sin clara indicación o contraindicación de agentes antifibrinolíticos desde el punto de vista del médico.

Diseño-Randomización

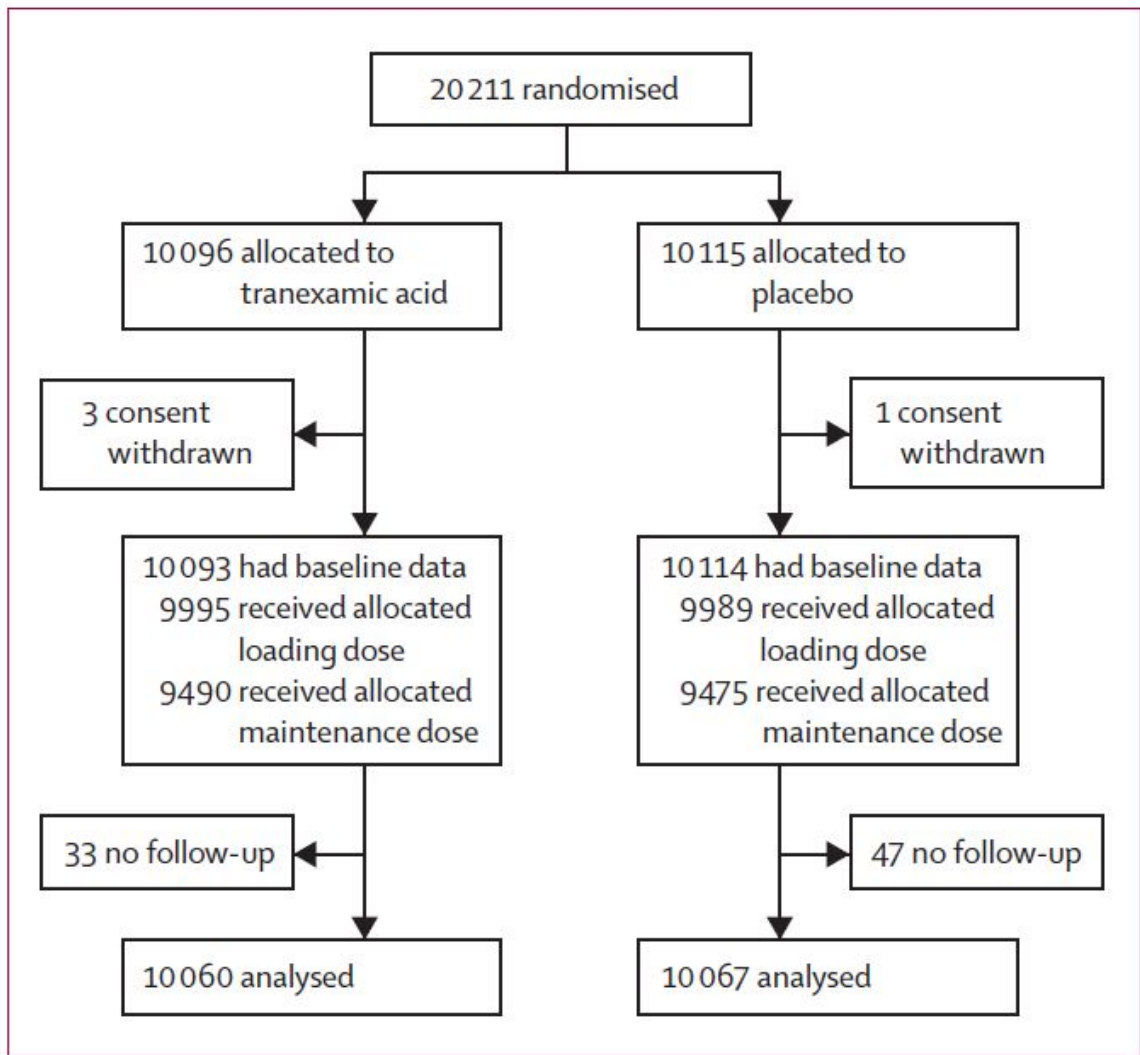


llamada gratuita



Formulario de ingreso

- Iniciales y sexo
- Fecha de nacimiento o edad
- Horas desde producida la lesión y tipo de lesión
- GCS, PAS, FR, CRT, FC



Intervención



Placebo SF 0.9%

1g ATX en 10 min → 1g cada 8 hrs

Outcomes

1^{ro}

Muerte dentro de las 4 semanas posterior a la injuria

2^{ros}

- Episodios vasculares oclusivos: IAM, TEP, TVP
- Requerimientos de hemoderivados
- Dependencia 28 días/alta
- Intervenciones quirúrgicas: neuroQx, tórax, AP

Outcomes

1^{ro}

**Muerte dentro de las 4
semanas posterior a la
injuria**

Causas de muerte

- Hemorragia
- Oclusión vascular: IAM, stroke, TEP
- FOM
- Injuria cerebral

Análisis estadístico

- ★ Muestra suficientemente grande para demostrar significancia estadística (2% diferencia sobrevida)
- ★ Outcomes RR y CI 95%
- ★ Heterogeneidad X2 test

Resultados

	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	3012 (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%)

Resultados

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%)

Resultados

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%)

Resultados

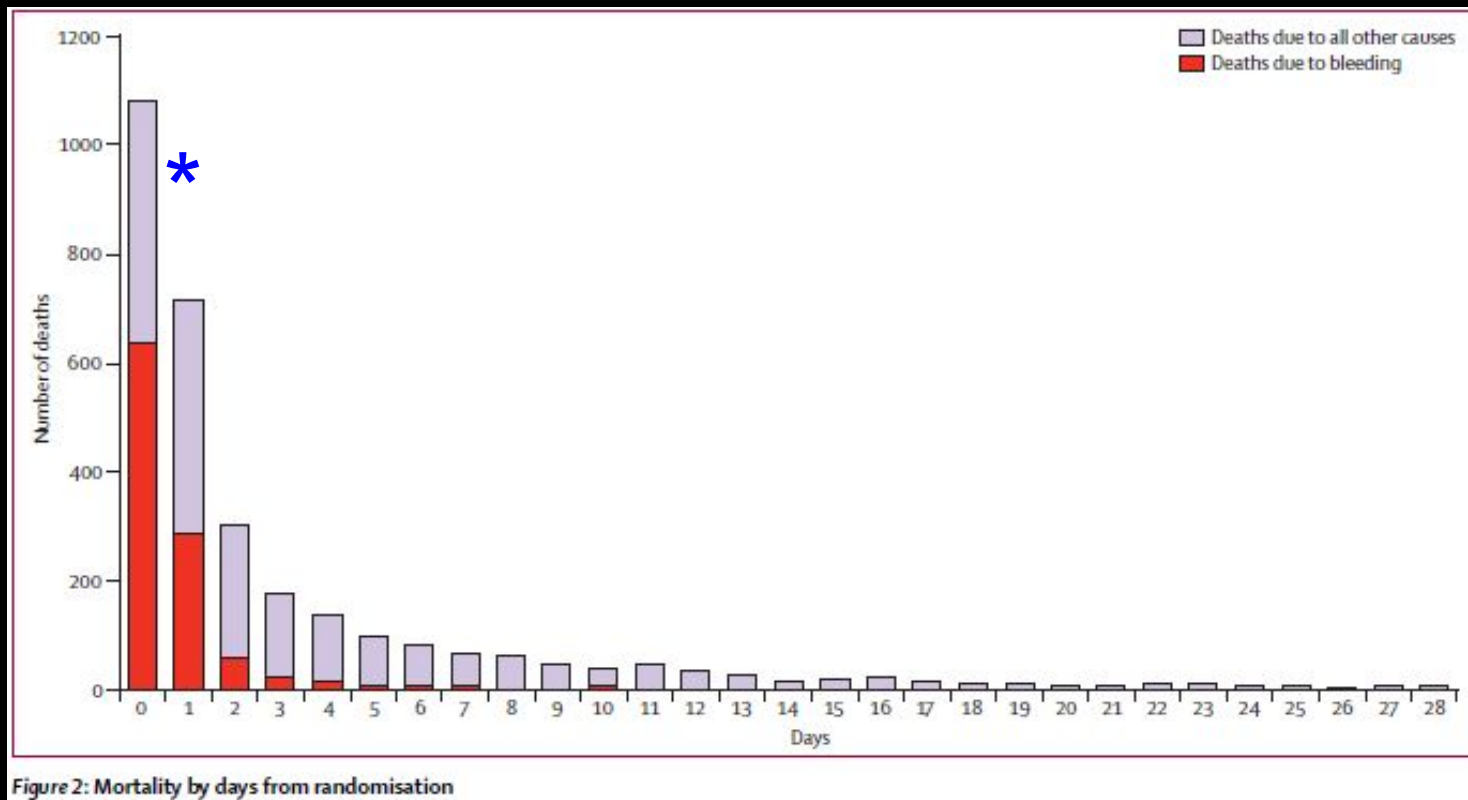
Heart rate (beats per min)		
<77	875 (8.7%)	871 (8.6%)
77-91	1727 (17.1%)	1770 (17.5%)
92-107	2556 (25.3%)	2546 (25.2%)
>107	4872 (48.3%)	4853 (48.0%)
Not known	63 (0.62%)	74 (0.73%)
Glasgow Coma Score (total)		
Severe (3-8)	1799 (17.8%)	1839 (18.2%)
Moderate (9-12)	1353 (13.4%)	1351 (13.4%)
Mild (13-15)	6934 (68.7%)	6908 (68.3%)
Not known	7 (0.07%)	16 (0.16%)
Any protocol violation	39 (0.4%)	39 (0.4%)

Resultados

- ★ 99.6% (20127) de los pacientes recibieron la dosis de carga
- ★ Cerca del 6% no completo la dosis de mantención de 8 horas

Resultados

→ 1063 muertes por hemorragia



Resultados

NNT 67
Reduce 1.5%

	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.

Table 2: Death by cause

Resultados

NNT 121
Reduce 0.8%

	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.

Table 2: Death by cause

Resultados

Administración Precoz y Mortalidad

- ★ 1º hora reduce 2.4%
RR: 0,68
- ★ 1º-3º Hora reduce 1.3%
RR : 0.79
- ★ >3 horas : **Aumenta 1.3%**
RR: 1.44

Resultados

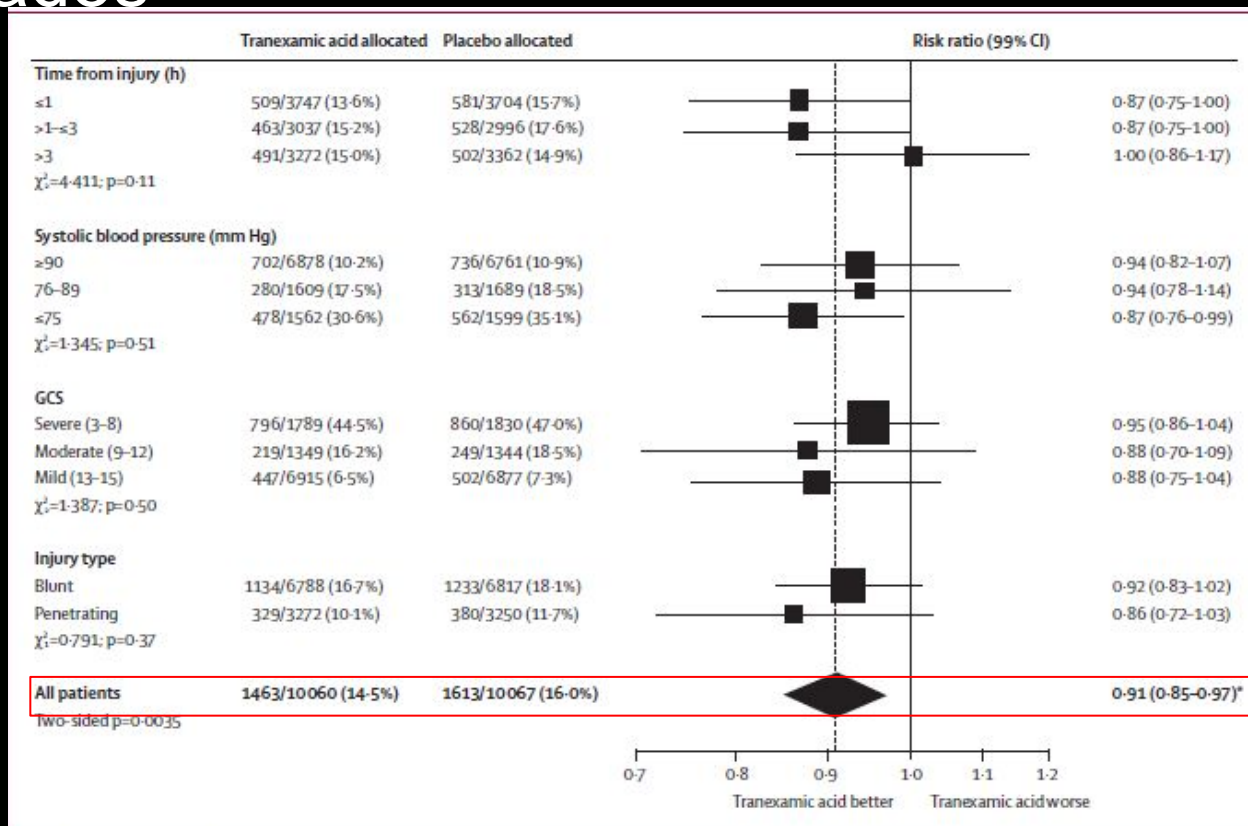


Figure 3: All-cause mortality by subgroups

Discusión y conclusiones

1. ATX no reduce significativamente los requerimientos de hemoderivados
2. ATX no aumenta el riesgo de eventos vasculares oclusivos
3. El uso ATX precoz puede reducir el riesgo de muerte por hemorragia
4. El uso de ATX reduce significativamente la mortalidad global

Limitaciones

- ★ Es limitado lo que se conoce sobre el mecanismo de acción por el cual el ATX interviene en la hemorragia secundaria a trauma
- ★ La hemorragia en su mayoría es en el extrahospitalario y por tanto difícil cuantificar
- ★ No se especifica el manejo estándar inicial de los pacientes

Limitaciones

- ★ Algunos pacientes no estaban con hemorragia activa al momento de la randomización
- ★ En los criterios de exclusión se considera el juicio médico de “duda” para indicar ATX, no se conoce que número de pacientes se excluyó por esta causa lo que lleva a un sesgo de selección

Fortalezas

- ★ Estudio con gran muestra
- ★ Diversos centros
- ★ Randomizado, doble ciego
- ★ Cumple outcome 1rio
- ★ Índice de fragilidad 48- tranquilizador
- ★ Gran impacto a nivel mundial

BOTTOM LINE



El ácido tranexámico reduce en 1.5% el riesgo de muerte en pacientes con hemorragia secundaria a trauma

Lista de control de calidad para revisiones sistemáticas:



1. ¿Eran estos pacientes con DE? **si**
2. ¿Se aleatorizó adecuadamente a los pacientes? **si**
3. ¿Se ocultó el proceso de asignación al azar? **si**
4. ¿Se analizaron los pacientes en los grupos a los que fueron asignados al azar? **si**
5. ¿Se reclutaron los pacientes de forma consecutiva? **si**
6. ¿Los pacientes de ambos grupos eran similares con respecto a los factores pronósticos? **si**
7. ¿Los participantes desconocían la asignación de grupos? **si**
8. ¿Los grupos fueron tratados por igual excepto por la intervención? **si**
9. ¿Se completó el seguimiento? **No** pero fue excelente
10. ¿Se consideraron todos los resultados importantes para el paciente? **si**
11. ¿Fue el efecto del tratamiento lo suficientemente grande y preciso como para ser clínicamente significativo? **si**