

Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH – 3): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394: 1713 – 23.

Marian Padrós, Patricia Martín, Miguel Mendoza, Miguel Ángel García. 30 – JUNIO - 2021

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. **¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?Sí**

Una pregunta debe definirse en términos de:

- *La población de estudio.*
- *La intervención realizada.*
- *Los resultados considerados.*

POR ANALOGIA, el estudio previo CRASH-2 mostró que la administración precoz de tranexámico (en las primeras 3 horas del accidente) reducía las muertes por sangrado en 1/3 a pacientes con sangrado extracraneal grave; se apreció que un retraso incluso corto de la administración del tranexámico (TNX) reducía el beneficio, por lo que se recomendó su uso en el manejo prehospitalario, excluyendo a los pacientes con TCE aislado. Sin embargo, se aprecian niveles elevados de productos de degradación de fibrina (PDFs), indicadores de fibrinólisis importante, en pacientes con TCE, y este dato predice la expansión de la hemorragia intracraneal. El teórico beneficio del tranexámico sería reducir la expansión de la hemorragia intracraneal y evitar la herniación cerebral y la muerte.

P: estudio internacional, multicéntrico; adultos con traumatismo craneoencefálico (TCE / traumatic brain injury -TBI-) en las primeras 3 horas del daño / accidente, con un Glasgow Coma Scale GCS \leq 12 o con cualquier sangrado intracraneal en TC, sin sangrado extracraneal grave (mayor) que justifique también la administración de tranexámico. La ventana de elegibilidad inicial era en las primeras 8 horas, pero en Septiembre de 2016 el protocolo cambió para limitar el reclutamiento a pacientes en las primeras 3 horas; este cambio se hizo de forma ciega a los resultados obtenidos (no dependió de ningún análisis intermedio de los resultados de este estudio) en base a pruebas externas que sugerían que el tratamiento con retraso podría ser inefectivo. El principal criterio de elegibilidad es que el médico responsable no tenía clara la utilidad del tranexámico en ese paciente (no había otra indicación clara de beneficio del paciente).

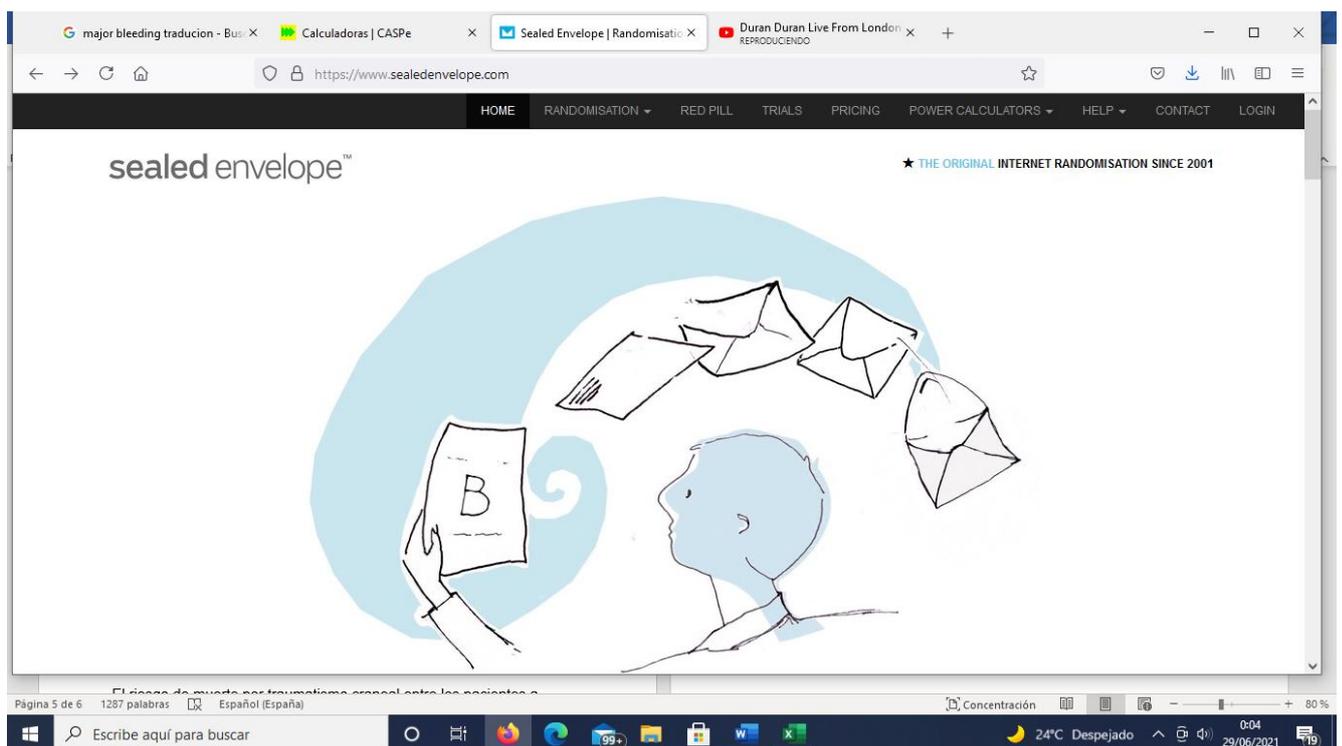
I: ácido tranexámico TNX -inhibidor de la cascada de fibrinólisis- (AMCHAFIBRIN®) dosis de carga 1 g en 10 minutos, seguida de perfusión de 1 g a lo largo de 8 horas, o placebo

O: muerte hospitalaria, incapacidad o efectos adversos en relación con el TCE en los primeros 28 días del TCE. Se realizó un análisis especificado previamente excluyendo pacientes con mayor gravedad de entrada (GCS =3 o pupilas arreactivas bilaterales en la situación basal). Tras el cambio en los criterios de inclusión, el objetivo primario cambió a muerte hospitalaria en relación con el TCE en los primeros 28 días. Este cambio se hizo sin relación con los datos no cegados del estudio (¿?)

Planteamiento inicial: efectos del TNX sobre el resultado primario estratificado en relación a 3 características basales: gravedad del daño cefálico (valorado por el GCS, moderado 9-15 o grave 3-8) y por la reactividad pupilar; tiempo hasta el tratamiento, y edad.

2. **¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?SÍ**
- *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*

Pacientes fueron asignados a uno u otra rama de tratamiento por selección de un paquete de tratamiento de una caja de 8 (aleatorización por bloques). En cada caso se cogió el paquete con el menor número de asignación dentro del bloque de 8. La aleatorización se hizo por un estadístico independiente procedente de la empresa Sealed Envelope



3. **¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.....SÍ**
- *¿El seguimiento fue completo?*
- *¿Se interrumpió precozmente el estudio?*
- *¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?*

Figura 1 (flowchart): porcentaje de pérdidas bajísimo (25+38 en la rama TNX, 0,98%; y 42+33 en la rama placebo, 1,18%). Aunque dice que hace análisis por intención de tratar, los totales de enfermos aleatorizados en las primeras 3 horas (4649 TNX y 4553 placebo) no coinciden con los distintos análisis, hay algunas pérdidas de pacientes -aunque tampoco son pérdidas de cuantía elevada.

Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?Sí

Aclara que los pacientes, los clínicos (caregivers) y los evaluadores de los resultados estuvieron ciegos, enmascarados a la asignación del tratamiento (allocation).

Se dispuso de un servicio de emergencia de rotura del cegamiento si los clínicos creyeron que el manejo clínico dependía mucho de saber si el enfermo había recibido TNX o placebo. El aspecto de las ampollas y el empaquetado tuvo una apariencia idéntica.

Datos de resultados se recogieron 28 días tras la aleatorización, al alta hospitalaria o en el momento de la muerte (lo que ocurra en primer lugar).

5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?Sí

- *En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.*

Tabla 1 de características basales (APPENDIX): características similares entre ambos grupos, aunque con peculiaridades:

- 80-79% hombres;
- Edad media 43 – 43,1 años +/- 19,8-19,7 años. Distribución por edad en consonancia con ese dato: < 24 años, 21%; 24-44 años, 36%; 44-64, 25%; y > 64 años, 18%.
- El tiempo medio desde el accidente hasta la atención / administración del fármaco en estudio 2,9 horas. <= 1 hora, 14% pacientes; entre 1 y 3 horas, 59-58%.
- GCS de 3 en 10% de pacientes.
- Pupilas arreactivas en 8-9% de pacientes.

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.....POSIBLEMENTE SÍ

No aclara este apartado en el estudio. En el protocolo de realización del estudio indica que los pacientes se deben tratar con el estándar de tratamiento indicado para TCE. Posiblemente no se hagan distinciones en cuanto al tratamiento: el principio activo está bien cegado, su secuencia de aleatorización está bien ocultada, etc.

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

Entre julio 2012 y Enero 2019 se incluyeron 12737 pacientes en el estudio, 6406 a tranexámico y 6331 a placebo. De ellos, 9292 (72,2%) se incluyeron en las primeras 3 horas del accidente.

La inclusión en la valoración del resultado de pacientes con GCS 3 y pupilas arreactivas, unos enfermos en los que el tratamiento con TNX puede no aportar ningún beneficio, posiblemente produzca un sesgo al efecto nulo.

En el subgrupo mayoritario de las 3 primeras horas, el riesgo de muerte por traumatismo craneal entre los pacientes a quienes se trató temprano fue del 18,5% en el grupo del ácido tranexámico y del 19,8% en el grupo del placebo (855 frente a 892 eventos, riesgo relativo = 0,94, CI (Intervalo de Confianza) de 95% 0,86-1,02). TIENDE A SER SIGNIFICATIVO, PERO NO LO ES.

ENSAYO CLÍNICO:	
Evento evaluado:	muerte en relación al TCE en las primeras 3 horas del accidente
Referencia:	

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL	Duración del seguimiento:
Pacientes incluidos	4514	4613	
Pacientes perdidos			
Pacientes con evento	892	855	
Pacientes evaluados	4514	4613	
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%	

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD			
	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL	
			IC 95%
RA control	19,8%	18,6% a 20,9%	
RA experimental	18,5%	17,4% a 19,7%	
RR	0,94	0,86 a 1,02	
RRR	-6,2%	-13,8% a 2,1%	
RAR	-1,2%	-2,8% a 0,4%	
NNT	-82	-36 a 250	
OR	0,92	0,83 a 1,03	

En el análisis de sensibilidad previo especificado que excluyó a pacientes con una puntuación de 3 en la escala GCS o con ambas pupilas no reactivas al inicio del estudio, los resultados fueron de 12,5% para el grupo del ácido tranexámico y 14,0% para el grupo del placebo (485 frente a 525 eventos, riesgo relativo = 0,89, CI de 95% 0,80-1,00). ESTÁ EN EL LÍMITE DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA.

ENSAYO CLÍNICO:
 Evento evaluado: muerte en relación al TCE en las primeras 3 horas del accidente
 Referencia: excluyendo pacientes con GCS 3 y pupilas arreactivas

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	3757	3880
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	525	485
Pacientes evaluados	3757	3880
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

Duración del seguimiento:

	EVALUADO	IC 95%
RA control	14,0%	12,9% a 15,1%
RA experimental	12,5%	11,5% a 13,5%
RR	0,89	0,80 a 1,00
RRR	-10,5%	-20,3% a 0,4%
RAR	-1,5%	-3,0% a 0%
NNT	#;DIV/0!	#;DIV/0! #;DIV/0!
OR	0,88	0,77 a 1,00

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD		
GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL	
		IC 95%
14,0%	12,9% a 15,1%	
12,5%	11,5% a 13,5%	
0,89	0,80 a 1,00	
-10,5%	-20,3% a 0,4%	
-1,5%	-3,0% a 0%	
#;DIV/0!	#;DIV/0! #;DIV/0!	
0,88	0,77 a 1,00	

ENSAYO CLÍNICO:
 Evento evaluado: muerte en relación al TCE en las primeras 3 horas del accidente
 Referencia: excluyendo pacientes con GCS 3 y pupilas arreactivas

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	3757	3880
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	525	485,5
Pacientes evaluados	3757	3880
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

Duración del seguimiento:

	EVALUADO	IC 95%
RA control	14,0%	12,9% a 15,1%
RA experimental	12,5%	11,5% a 13,6%
RR	0,90	0,80 a 1,00
RRR	-10,5%	-20,2% a 0,5%
RAR	-1,5%	-3,0% a 0,1%
NNT	-68	-33 a 1000
OR	0,88	0,77 a 1,01

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD		
GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL	
		IC 95%
14,0%	12,9% a 15,1%	
12,5%	11,5% a 13,6%	
0,90	0,80 a 1,00	
-10,5%	-20,2% a 0,5%	
-1,5%	-3,0% a 0,1%	
-68	-33 a 1000	
0,88	0,77 a 1,01	

POR FIN, EN EL ULTIMO ANÁLISIS DE SUBGRUPO INTENTADO SE LOGRA SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA. Hubo una reducción del riesgo de muerte por traumatismo craneal con TNX en los casos de traumatismo craneal leve o moderado

El pero que se le puede objetar a este análisis de subgrupo es que cualquier análisis planteado “fuera de protocolo” tiene un riesgo no pequeño de “encontrar diferencias significativas POR AZAR”; se recomienda, para reducir esa posibilidad de relaciones significativas al azar, aumentar el nivel de significación (por ejemplo, hasta $p=0,01$). De todos modos, estaría indicado repetir el planteamiento del trabajo sin tantos atajos, y valorando de entrada pacientes sin TCE grave.

Los resultados para los pacientes con ambas pupilas reactivas o alguna pupila arreactiva son análogos. En el primer grupo, riesgos absolutos o atribuibles 11,5 y 13,2%, reducción absoluta del riesgo RAR -1,7% (IC 95% -3,2 a -0,2%), con NNT 59 (31 – 500); en el segundo grupo, con alguna pupila arreactiva, estimaciones del efecto similares, RA 52,3 y 50,8% (estimación puntual del grupo experimental con porcentaje de fallecimientos superior en el grupo TNX, aunque sin diferencias significativas).

La figura 4 muestra que el tratamiento más temprano fue más eficaz en los casos de traumatismo craneal leve y moderado ($p=0,005$) (pendiente creciente, con RR de 0,58 en el minuto 0, algo menor a 0,75 en el minuto 120 y cercano a 1 en el minuto 240), pero el momento del tratamiento no tuvo un efecto evidente en los casos de traumatismo craneal grave (recta con pendiente = 0; $p=0,73$).

La valoración del resultado en función de si los países tienen un alto o un bajo nivel de ingresos no estaba preespecificado en el análisis estadístico, y aunque la estimación puntual es algo mejor en países de alto nivel de desarrollo, no hay diferencias estadísticamente significativas. La valoración de muerte en las primeras 24 horas también da efectos favorables a TNX: RR 0,81 (IC 95% 0,69 – 0,95) con beneficio algo mayor al excluir pacientes con pupilas arreactivas y GCS 3 basal -RR 0,72, IC 95% 0,56 – 0,92.

No hay diferencias estadísticamente significativas en las muertes no relacionadas con el TCE, ni en las muertes por cualquier causa.

El riesgo de discapacidad entre los supervivientes, eventos vasculares oclusivos y convulsiones fue similar en ambos grupos. Tampoco hubo beneficios ni daños aparentes entre los pacientes aleatorizados después de las 3 primeras horas desde la lesión.

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?.....Sí

- *¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?*

Posiblemente sí. No describe en profundidad cómo se trataron esos pacientes -apoyo neurocrítico, necesidad de intervención quirúrgica, transfusiones, etc- pero posiblemente sea análogo a nuestros enfermos. Se deberían dirigir esfuerzos para el manejo de estos enfermos no a nivel hospitalario, sino claramente a nivel extrahospitalario, en la valoración inicial de enfermos con traumatismos graves.

Quizá nos podíamos incluir por semejanza en el análisis de subgrupos de país con un alto nivel de ingresos.

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?.....Sí

- *En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?*

Aparentemente sí: mortalidad, incapacidad neurológica, eventos adversos posiblemente relacionados con un fármaco antifibrinolítico, etc. Aunque se echa de menos la valoración de los resultados para los que fue inicialmente concebido el estudio, es decir, incluir también en el resultado global los pacientes con un retraso de entre 3 y 8 horas.

En el 2º párrafo de la Discusión se cita que “casi todos los enfermos con TCE que cumplieron criterios de inclusión fueron reclutados para el estudio”, aunque no se cita en el apartado de Resultados qué porcentaje de inclusión hubo.

En Discusión se expone que el beneficio de administrar TNX parece menor para prevenir muertes en relación con el TCE que para prevenir muertes por sangrado extracraneal (RR 0,72 IC 95% 0,6-0,86).

CON TODOS LOS CAMBIOS DE RUMBO Y LOS DISTINTOS ANÁLISIS DE SUBGRUPOS REALIZADOS, POSIBLEMENTE SEA PERTINENTE REPETIR EL PLANTEAMIENTO DE ESTE TRABAJO AUNQUE ESPECÍFICAMENTE DIRIGIDO A PACIENTES CON TCE SIN GRAVEDAD EXTREMA Y ATENDIDOS EN LAS PRIMERAS HORAS DEL ACCIDENTE. En la figura 5 se aporta poca evidencia (“pocas pruebas”, pocos estudios) en enfermos con traumatismo sangrante extracraneal o intracraneal

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?.....TAL VEZ

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?*

Es dudoso. Se trata de un fármaco no caro, y leyendo el trabajo, con un análisis que no se plantea al principio del estudio, se encuentra que el tratamiento logra un beneficio clínico sustancial en pacientes sin TCE grave. Como se ha dicho en el anterior apartado, falta confirmar ese supuesto con otras pruebas (nuevo ensayo clínico, trabajos observacionales, etc). También falta ponderar el riesgo del TNX (medicación antifibrinolítica, no es un fármaco inocuo: riesgo aumentado de trombosis, TEP, etc)

Estudio CRASH-2: pacientes adultos con sangrado significativo o en riesgo importante de tenerlo, en las primeras 8 horas del accidente, excluidos los TCE. Se desarrolló un modelo económico: la ratio coste-efectividad incremental de administrar TNX es de \$ 64 \$ por año de vida ganado. Los resultados con la administración de TNX para evitar muertes en relación con TCE pueden ser algo menor brillantes pero posiblemente positivos (RCEI claramente beneficiosos).