

EVALUATING EFFECTIVENESS OF NASAL COMPRESSION WITH TRANEXAMIC ACID COMPARED WITH SIMPLE NASAL COMPRESSION AND MEROCEL PACKING: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. Akkan et al. Annals of Emergency Medicine 2019; 74 (1): 72 – 8. 19 / NOVIEMBRE / 2019

Mónica Fernández, Miguel Ángel García

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?**NO**

Una pregunta debe definirse en términos de:

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

P: pacientes con epistaxis anterior activa espontánea que acuden al Servicio de Urgencias de un hospital de formación e investigación (*training and research*) de Ankara, Turquía entre mayo y agosto de 2018. Se trataba de mayores de 18 años sin ningún criterio de exclusión:

*uso actual de fármacos anticoagulantes -no antiagregantes-,

*inestabilidad hemodinámica (hipotensión, TA < 90/60 mmHg, y taquicardia, FC > 100 latidos/min),

*alteración del estado mental,

*epistaxis traumática,

*epistaxis resuelta a su ingreso,

*enfermedad hemorrágica conocida.

COMO PEGA ARGUMENTABLE DEL TRABAJO, no define con precisión qué es una epistaxis anterior. Hay 2 enfoques: sangrado nasal que procede de las arterias etmoidales anteriores o que se localiza en el locus de Kiesselbach; o que se manifiesta por sangrado visible anteriormente en la fosa nasal.

Los pacientes admitidos en triaje con quejas de sangrado nasal, y los que tenían un diagnóstico previo de epistaxis anterior, se les pide que se suenen la nariz con agua del grifo, y justo después se evalúan con un espéculo nasal para confirmar el sangrado nasal activo.

I: antes de las intervenciones se les pidió a los enfermos realizar autocompresión externa. 3 intervenciones:

*compresión nasal con ácido tranexámico (Amchafibrin®), ampollas de 500 mg diluidos en 5 ml de SF 0,9% se aplicó en forma de spray con un atomizador dentro de ambas fosas nasales, y luego compresión externa manual durante 15 minutos;

*compresión nasal simple externa; 5 ml de SF 0,9% sin tranexámico se aplicó en forma de spray en ambas fosas nasales, y posterior compresión externa manual de 15 minutos;

*y empaquetamiento (tapón) nasal con Merocel® (esponjas quirúrgicas, absorbentes, de material sintético biocompatible -acetato de polivinilo-) con aplicación de lidocaína al 2% en ambas fosas nasales durante 24 horas.

Tras 15 minutos, todos los enfermos se examinaban para chequear si el sangrado había parado. En el grupo de packing nasal (Merocel) el fallo de tratamiento se definió como presencia de flujo de sangre que sobrepasa el empaquetado, o presencia de sangre en la boca del paciente. En los grupos de compresión nasal con Tranexámico o con SF, si no se interrumpía el sangrado, se realizó empaquetado nasal (con merocel??). Si pese a todo persistía el sangrado nasal, se remitía a ORL para otro tratamiento específico -se consideraron “fallos de tratamiento”-. Todos los enfermos fueron reexaminados en el hospital tras 24 horas para valorar la presencia de resangrado.

O: Resultado primario, éxito como parar el sangrado a los 15 minutos.

Resultado secundario, tasas de resangrado a las 24 horas.

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

El estudio se describe como aleatorizado: se aleatorizaron los enfermos con un esquema 1:1:1 con bloques de permutación en 3 dimensiones con sobres cerrados opacos. Los sobres fueron preparados por un investigador independiente antes de que empezara el periodo del estudio.

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?

El diagrama de flujo del estudio es la figura de la página 4 (75). Describe claramente las exclusiones del estudio antes de aleatorizar (13 anticoagulados, 5 con fallo renal terminal y 4 con hepatopatía o coagulopatía). Los 3 grupos de tratamiento incluyen a 45 enfermos cada uno, y da a entender que los sigue durante las 24 horas siguientes, sin pérdidas.

Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?.....NO

El trabajo se planteó como ciego para el paciente y el médico tratante en los grupos de compresión nasal y aplicación de tranexámico vs SF. Para cegar a los médicos tratantes y a los pacientes en los 2 primeros grupos, los 5 ml de solución para aplicación en las fosas nasales se prepararon por otro médico antes de la aplicación. Todos los fármacos usados tenían similares colores y cantidades. Sin embargo, los pacientes y los médicos tratantes no eran ciegos al hecho de que no se les ponía empaquetamiento con Merocel. No queda clara el cegamiento en la evaluación del resultado; al parecer esa evaluación la hace el médico tratante.

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.*

Edad mediana 60 años, rango intercuartil 48 – 72 años. 51,9% mujeres.

En la comparación entre grupos: más mujeres en el grupo de compresión de SF (62 vs 46,6% en los otros grupos), y más cardiópatas en el grupo con tranexámico (quizá lleven más tratamiento antiagregante). Ese dato, que el tratamiento con tranexámico sea mejor en el peor escenario posible -enfermos con mayor tratamiento antiagregante- refuerza la hipótesis de su mayor utilidad.

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.....NO SÉ

En los grupos de compresión nasal con tranexámico o con SF, si el sangrado no se interrumpía, se realizaba empaquetado nasal (NO ACLARA SI CON MEROCEL, entendemos que sí). Si el sangrado continuaba pese a todo, los enfermos eran remitidos a ORL para otro tratamiento específico que se aclara en la tabla 2. Pero no tenemos elementos suficientes de juicio como para asegurarlo (desconocemos si en ambos grupos existen los mismos tratamientos coexistentes, como número de fármacos hipotensores; pruebas complementarias como arteriografías; etc)

B. ¿Cuáles son los resultados?

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

Datos categóricos se expresaron con números y proporciones (porcentajes), y se compararon con el test JI – CUADRADO.

Test Kruskal-Wallis (no paramétrico) se usó para comparación de variables continuas sin distribución normal en los 3 grupos. Para comparar 2 grupos se usó la U de Mann-Whitney. Se calculó la diferencia de medianas con el método de Bonett y Price.

Se midió porcentaje de éxito (ausencia de sangrado a los 15 minutos) y de resangrado a las 24 horas.

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

Datos en cada grupo de tratamiento	Tranexámico + compresión nasal externa N = 45	Empaquetado nasal con Merocel N = 45	Solución salina + compresión nasal externa N = 45
Éxito (no resangrado en los primeros 15 minutos)	41 / 45 91,1%	42 / 45 93,3%	32 / 45 71,1%
Resangrado en las primeras 24 horas ("fallos de tratamiento")	6 / 45 13,3%	12 / 45 26%	18 / 45 40%

Comparación de estrategias 2 a 2

Portapapeles | Fuente | Alineación | Número

C7 | X | ✓ | f_x

ENSAYO CLÍNICO: COMPRESIÓN NASAL CON SF VS TRANEXAMICO
 Evento evaluado: INTERRUPCIÓN SANGRADO A LOS 15 MINUTOS
 Referencia: AKKAN S. ET AL. ANNALS OF EMERGENCY MED

GRUPO CONTROL GRUPO EXPERIMENTAL Duración del seguimiento:

Pacientes incluidos	45	45
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	32	41
Pacientes evaluados	45	45
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
RA control	71,1%	57,9% a 84,4%
RA experimental	91,1%	82,8% a 99,4%
RR	1,28	1,04 a 1,58
RRR	28,1%	4,1% a 57,7%
RAR	20,0%	4,4% a 35,6%
NNT	5	3 a 23
OR	4,16	1,24 a 14,00

E12

ENSAYO CLÍNICO: PACKING NASAL CON MEROCEL VS COMPRESIÓN NASAL CON TRANEXAMICO
 Evento evaluado: REAPARICIÓN DEL SANGRADO EN LAS PRIMERAS 24 HORAS
 Referencia: AKKAN S. ET AL. ANNALS OF EMERGENCY MED

Duración del seguimiento:

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	45	45
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	12	6
Pacientes evaluados	45	45
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
IC 95 %		
RA control	26,7%	13,7% a 39,6%
RA experimental	13,3%	3,4% a 23,3%
RR	0,50	0,21 a 1,22
RRR	-50,0%	-79,4% a 21,6%
RAR	-13,3%	-29,6% a 3,0%
NNT	-8	-3 a 33
OR	0,42	0,14 a 1,25

Las diferencias de porcentajes entre las distintas opciones de tratamiento se exponen en la siguiente tabla. **Las diferencias significativas se remarcan en negrita.**

Diferencia de porcentajes (IC 95%)	Tranexámico vs SF	Merocel vs SF	Merocel vs Tranexámico
Éxito	20 (3,6 a 35,4)	22,2 (6,3 a 37,3)	2,2 (-10,2 a 14,8)
Resangrado	26,7 (8,4 a 42,8)	14 (-5 a 31,9)	13,4 (-3,3 a 29,4)
Tratamiento de rescate	20 (3,6 a 35,4)	22,2 (6,3 a 37,3)	2.2 (-10,2 a 14,8)

Aclaración interesante de la tabla 2 en el apartado “tratamiento de rescate”.

- En el grupo SF y compresión nasal se realizaron 13 tratamientos de rescate con empaquetado nasal. Pese a él, persistió el sangrado en 3 que necesitaron además cauterización. Dejaron de sangrar todos.
- En el grupo de empaquetado nasal con Merocel, en los 3 enfermos que precisaron tratamiento de rescate no se planteó “volver a realizar” el empaquetado nasal y se sometieron a cauterización. Dejaron de sangrar todos.
- En el grupo con Tranexámico precisaron empaquetado nasal 4, y dejaron de sangrar todos, sin necesitar cauterización “extra”.

En comparación con otros grupos: 3/45 necesidad de cauterización vs 0/45 en el grupo tranexámico. RAR = 6,67%, NNT puntual 15 ¡!!! (por cada 15 veces que se pone Amchafibrin se evita 1 cauterización nasal en esa población) (pero diferencias no significativas por el reducido tamaño muestral)

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

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

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

No son niños. La frecuencia de epistaxis en niños es menor, y suele estar autolimitada

No se incluyeron enfermos anticoagulados, con epistaxis traumática, que suponen un reto para los médicos de Urgencias, y deben remitirse a ORL aparentemente la tasa de epistaxis espontánea es menor que la postraumática o en relación a anticoagulación. Quizá por ser enfermos “no terriblemente complejos” no siguió sangrando ninguno tras rescates con empaquetado nasal y cauterización.

¿Cómo construir un “atomizador” para “rociar” con Amchafibrin en Urgencias?

¿Usable en Primaria? Al parecer, no. El plan de actuación en AP parece circunscribirse a realizar un taponamiento anterior, y si persiste la epistaxis, remitirá al enfermo al hospital para que el ORL indique la actitud a seguir.

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

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

Aclara que no llevan tratamiento anticoagulante. Pero no describe si llevan medicación antiagregante, y el número de fármacos hipotensores (HTA de peor control).

LA LECTURA DE ESTE TRABAJO PUEDE SUPONER LA GENERACIÓN DE NUEVAS HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN: “valorar la utilidad de aplicación de Tranexámico nasal y compresión nasal en enfermos anticoagulados”. Incluso realizar una rama de tratamiento adicional, “realizar taponamiento con Merocel impregnado de tranexámico”.

No aclara gravedad del sangrado nasal. Suponemos que no son graves, pero no describe aspiraciones o caída importante de Hb / Hematocrito.

El taponamiento con otros materiales distintos del Merocel no se realiza con asiduidad. Se han descrito materiales reabsorbibles como el MEROGEL, más caros, que realizan una compresión algo menos homogénea.

No aclara cuál fue el grado de “autotratamiento” de la epistaxis antes de llegar a Urgencias.

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

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

Coste de 1 ampolla de Amchafibrin ® 30 – 40 €. Sí que parece ser una opción terapéutica coste – efectiva.

En cuanto al escenario:

- El coste económico del tranexámico justifica su uso en situaciones de emergencia;
- Una epistaxis de gravedad puede precisar incluso embolización por Radiología Intervencionista, transfusión de concentrados de hematíes y plasma fresco congelado, etc.