

Bleeding news

Tranexamic Acid Timing and Mortality Impact After Trauma

Adnan Ali, Russell L Gruen, Stephen A Bernard, Brian Burns, Andrew B Forbes, Dashiell C Gantner, Colin J McArthur, Marc Maegele, Biswadev Mitra; PATCH-Trauma trial investigators

PMID: 40751727 DOI: 10.1016/j.annemergmed.2025.06.609

Autora del comentario: Dra. Pilar Marcos. Medicina Intensiva. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

El artículo que comentamos a continuación es un **análisis exploratorio** del ensayo clínico aleatorizado (ECA) **PATCH-Trauma** (1).

¿Qué es un **análisis exploratorio de datos**? Es un enfoque analítico que utiliza estadísticas de resumen para examinar conjuntos de datos, con el fin de identificar patrones, anomalías, valores atípicos, e incluso, puede ayudar a determinar si las técnicas estadísticas utilizadas son las adecuadas. Por lo tanto, su objetivo no es confirmar una hipótesis, sino centrarse en generar preguntas que puedan servir para orientar investigaciones futuras.

En cuanto a la utilización del ácido tranexámico (TXA) en el paciente politraumatizado, todo empezó con la publicación del ECA **CRASH-2** (2) en el 2010, que demostró que el uso del TXA disminuía la mortalidad global a los 28 días de estos pacientes, con un riesgo relativo (RR) de 0,91 (IC 95%: 0,85-0,97) y una p muy significativa (0,0035). Por este motivo, la principal guía europea de manejo del trauma (3) aconseja su uso con un nivel de evidencia 1A. Pero la significación perdía fuerza cuando se analizaba cuál era el mejor momento para su administración. CRASH-2 objetivó que su uso después de las 3 horas del trauma no disminuía la mortalidad global y, que administrado antes de las 3 horas existía una clara tendencia a mejorarla sin llegar a la significación estadística [RR: 0,87 (0,75-1)], ya que el IC incluía el 1 (Figura 1).

Pero un **análisis exploratorio posterior del CRASH-2** (4), demostró que la reducción de la mortalidad por sangrado sí era significativa cuando el TXA se administraba dentro de las 1^{eras} 3 horas (RR: 0,87; IC 95%: 0,77-0,97).

Bleeding news

CRASH-2 (2010)

ECA: TXA vs PLACEBO **1^{eras} 8 h** del trauma
Efecto sobre la **mortalidad** del trauma a los **28 días**

274 hospitales, de 40 países

	TXA (N=10 060)	PLACEBO (N=10 067)	P
Tiempo (≤1h)	37,2%	36,8%	pns
Contuso	67,5%	67,7%	pns
TAs<90 mmHg	31,5%	32,7%	pns
GCS <13	31,2%	31,6%	pns
Trombosis	0,3%	0,5%	pns
Exitus 28 días	RR: 0,91 (0,85-0,97)		0,0035
GOSE ≥ 5	RR: 0,85 (0,76-0,96)		0,0077
Exitus si adm 1- <2h	RR: 0,87 (0,75-1)		pns
Exitus si adm ≥2h	RR: 1 (0,86-1,17)		pns

PATCH-Trauma (2023)

ECA. TXA vs PLACEBO **1^{eras} 3 h** del trauma y **prehospital**
Efecto sobre el **GOSE** a los **6 meses**. GOSE favorable ≥5

21 hospitales, de 3 países (Australia, Nueva Zelanda, Alemania)

	TXA (N=652)	PLACEBO (N=635)	P
Tiempo (≤1h)	32,6%	27,5%	pns
Contuso	92,8%	91,4%	pns
TAs<90 mmHg	72,6%	71,1%	pns
GCS <13	42,8%	44,3%	pns
Trombosis	23,6%	19,7%	pns
Exitus 28 días	17,3%	21,8%	<0,05
GOSE ≥ 5	53,7%	53,5%	pns
Exitus si adm 1- <2h	RR: 1,09 (0,93-1,26)		pns
Exitus si adm ≥2h	RR: 0,83 (0,66-1,03)		pns
ISS (mediana)	29 (18-41)	29 (17-38)	pns
COAST Score ≥ 3	94%	94%	pns

Figura 1. ECA CRASH-2 versus ECA PATCH-Trauma

Como el CRASH-2 no estaba diseñado para encontrar cuál era el mejor momento para la administración del TXA, en el 2014 se empezó a reclutar pacientes para un nuevo ECA cuyo objetivo era valorar si la administración de TXA dentro de las **1^{eras} 3 horas** del traumatismo mejoraba el estado funcional de estos pacientes (el ECA **PATCH-Trauma**), cuyos resultados fueron publicados en el 2023 (1). En el resumen de la Figura 1, vemos cómo el objetivo principal del PATCH-Trauma no fue la mortalidad a los 28 días, sino el estado funcional favorable medido con la escala GOS-E (GOSE≥5) a los 6 meses. Este nuevo ECA no pudo demostrar mejoría del GOSE a los 6 meses con la administración de TXA en las **1^{eras} 3 horas**.

Resumiendo, CRASH-2 concluyó que TXA mejoraba la mortalidad por cualquier causa a los 28 días si se administraba dentro de las **1^{eras} 8 horas** del accidente (sugiriendo que el timing adecuado probablemente era dentro de las **1^{eras} 3 horas** según un análisis exploratorio posterior que demostraba un descenso en la mortalidad por sangrado) y, el **PATCH-Trauma** concluyó que TXA administrado dentro de las **1^{eras} 3 horas** no mejoraba el GOSE a los 6 meses. **¿Por qué tales diferencias?**

Bleeding news

- Inclusión de pacientes diferentes. Tal y como se observa en la Figura 1, los pacientes incluidos en el PATCH-Trauma parecían tener más riesgo de coagulopatía que los pacientes del CRASH-2 (el doble de pacientes en shock, mayor porcentaje de TCE moderado-grave y con una puntuación en una escala de riesgo de coagulopatía -COAST score-, muy alto).
- Clasificar como evolución favorable a los pacientes con GOSE 5 (incapaces para volver al trabajo o participar en actividades sociales) es muy discutido. Por lo que nos debemos preguntar, ¿habrían cambiado los resultados del PATCH-Trauma si se hubiera dicotomizado el GOSE 5 como evolución desfavorable? (Figura 2)
- PATCH-Trauma utiliza la escala COAST (5) como escala predictiva de coagulopatía, de escasa utilización en Europa, que prefiere el score IS (Figura 3). La sensibilidad de la escala COAST para predecir coagulopatía es del 60% y la especificidad del 96,4%. Es decir, si la escala puntúa <3, con mucha probabilidad acertaremos diciendo que el riesgo de coagulopatía es muy bajo; pero si el score puntúa 3 o más, sólo acertaremos en un 60% de ocasiones a predecir correctamente la coagulopatía.

GOS-E (Glasgow Outcome Scale – Extended)

Desfavorable	1	Muerte	Death
	2	Estado vegetativo	Vegetative State
	3	Dependencia completa de otros	Lower Severe Disability
	4	Dependencia de otros para algunas actividades	Upper Severe Disability
Favorable	5	Incapaz para volver al trabajo o participar en actividades sociales	Lower Moderate Disability
	6	Vuelta al trabajo con capacidad o participación reducidas en actividades sociales	Upper Moderate Disability
	7	Buena recuperación con déficit mental y social leve	Lower Good Recovery
	8	Buena recuperación sin déficit	Upper Good Recovery

Figura 2. Escala de GOS-E

COAST Score (Coagulopathy of Severe Trauma)		
Ítem	Valor	Score
Atrapamiento en vehículo	Sí	1
TAs	<100 mmHg	1
	<90 mmHg	2
Temperatura	<35°C	1
	<32°C	2
Trauma torácico mayor	Sí	1
Trauma Abdominal o pélvico	Sí	1
COAST ≥ 3 predice coagulopatía con una Se 60% y Sp 96,4%		

Figura 3. Escala de COAST

Bleeding news

Pero, aunque el **PATCH-Trauma** concluyó que el TXA no contribuye a mejorar la evolución a los 6 meses, **sí que objetivó una reducción significativa en la mortalidad a los 28 días** (Figura 1): del 21,8% al 17,3%. **Como consecuencia de esta conclusión secundaria del PATCH-Trauma nace el análisis exploratorio del artículo que comentamos.** Así, Ali y colaboradores, aplicando el análisis estadístico más adecuado para predecir el momento idóneo para la administración de TXA (regresión multivariante con polinomios fraccionados, ideal para covariables de naturaleza continua, como el tiempo), encontraron que la mortalidad se veía reducida significativamente a los 28 días si el TXA se administraba dentro de los **primeros 90 minutos del traumatismo.**

Los autores de este análisis ya advierten que como la mayoría de pacientes del PATCH-Trauma son contusionados, podría no poder extrapolarse este tiempo a pacientes con otros mecanismos traumáticos con heridas penetrantes como las producidas por arma blanca o de fuego. Además, como se exploran los datos de otro estudio (PATCH-Trauma), podría no tener la potencia estadística adecuada, si bien, si la calculamos es muy cercana al 80% y, por lo tanto, probablemente adecuada.

La otra pregunta que plantea este análisis exploratorio es **por qué el TXA podría no tener efecto o ser perjudicial administrado después de los 90 minutos.** Los autores hablan sobre una explicación biológica basada en estudios preclínicos que han sugerido que este efecto deletéreo podría deberse a un aumento retardado en la expresión de la uroquinasa y a cambios en su configuración que promueven la actividad de la plasmina, favoreciendo la fibrinólisis y efectos sobre la inmunidad.

En conclusión, como consecuencia de este **análisis exploratorio del PATCH-Trauma,** considero muy probable que se incluyan en las futuras guías de manejo del trauma estos 90 minutos como los adecuados para la administración de la 1era dosis de TXA.

Bleeding news



Bibliografia:

1. PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group; Gruen RL, Mitra B, Bernard SA, et al. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. N Engl J Med. 2023 Jul 13;389(2):127-136. doi: 10.1056/NEJMoa2215457.
2. CRASH-2 trial collaborators; Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. 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. Lancet. 2010 Jul 3;376(9734):23-32. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
3. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. Crit Care. 2023 Mar 1;27(1):80. doi: 10.1186/s13054-023-04327.
4. CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. Lancet. 2011;377(9771):1096-1101.e11012. doi:10.1016/S0140-6736(11)60278-X
5. Thorn S, Tonglet M, Maegle M, et al. Validation of the COAST score for predicting acute traumatic coagulopathy: A retrospective single-centre cohort study. Trauma. 2019;22(2):112-117. doi:[10.1177/1460408619838187](https://doi.org/10.1177/1460408619838187).