

# Hemorragia y trauma, avances del estudio CRASH2 en Colombia

JORGE HUMBERTO MEJIA-MANTILLA, MD\*, FABIAN EDUARDO PUENTES-MANOSALVA, MD\*,  
JUAN DIEGO CIRO, MD\*, CARLOS MORALES, MD\*

*Palabras clave:* hemorragia; traumatismo múltiple; heridas y traumatismos; complicaciones; mortalidad; ácido tranexámico; estudio multicéntrico.

## Resumen

**Introducción.** El trauma es una epidemia mundial que afecta más a la población joven y económicamente activa de los países de medio y bajo ingreso per cápita. La hemorragia es responsable de una alta proporción de muertes por trauma, especialmente durante el primer día.

**Materiales y métodos.** CRASH2 es un ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, controlado y aleatorio, sobre un medicamento fibrinolítico para disminuir las transfusiones, las cirugías y la mortalidad en pacientes con trauma y hemorragia significativa. Este trabajo compara aspectos demográficos y clínicos de la población participante en Colombia, con el resto del mundo. Como el estudio está en curso, no se puede levantar el ciego y no se comparan los grupos de tratamiento. Se calcula que se complete la cantidad planeada de pacientes en diciembre del 2009 y se puedan emitir conclusiones definitivas a mediados del 2010.

**Resultados.** La proporción de hombres es mayor en Colombia; hay mayor proporción de trauma penetrante y menor de trauma craneoencefálico; los

*pacientes son más jóvenes, consultan más temprano, ingresan a la unidad de cuidados intensivos con menor frecuencia y la mortalidad es menor que en el resto del mundo. La mayoría no tiene hipotensión, aunque hay prolongación del llenado capilar; ambas variables se asocian con mortalidad. La mayoría son transfundidos en proporción similar en Colombia y el resto del mundo; la transfusión se asocia con mayor mortalidad. La incidencia de complicaciones trombóticas es similar en ambos grupos geográficos.*

**Discusión.** Los participantes del estudio CRASH2 son similares en Colombia y el resto del mundo; el tipo de trauma y la mortalidad son distintos, lo que refleja la violencia que hay en Colombia. Los “megaestudios” clínicos son posibles y necesarios para contestar preguntas médicas relevantes.

## Introducción

Para el año 2000, la Organización Mundial de la Salud (OMS) calculó que anualmente fallecen 5 millones de personas, aproximadamente, por causas atribuibles al trauma, lo que corresponde a 9% de la mortalidad total anual <sup>(1)</sup>. Se considera que la hemorragia es responsable de 30% a 40% de las muertes y, de estas víctimas con sangrado, entre 44% y 67% fallecen después de llegar al hospital <sup>(2)</sup>. Casi el 50% de las víctimas están entre los 15 y los 44 años (los de mayor estimado productivo) y dos tercios son hombres.

\* Grupo CRASH2 en Colombia.

Fecha de recibo: 2 de junio de 2009  
Fecha de aprobación: 8 de julio de 2009

Cerca de 90% de las muertes por trauma ocurren en países como el nuestro, de ingreso per cápita bajo-medio, en los que las causas atribuibles a la violencia (autoinflingida, relacionada con conflictos bélicos convencionales o no convencionales e interpersonal) constituyen una mayor proporción que las atribuibles a trauma por accidentes de tránsito o trauma cerrado <sup>(3)</sup>.

La consecuente afectación de los recursos económicos puede llegar a ser del orden de US\$ 117.000 millones en un país como Estados Unidos para un solo año, lo que representa el 10% de sus gastos anuales en salud. Y eso, que en muchas mediciones se deja de lado el costo indirecto resultante de la rehabilitación y la pérdida de capacidad laboral <sup>(4)</sup>.

En Colombia, según datos obtenidos del Departamento Nacional de Estadísticas (DANE) y del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses para el año 2005, las lesiones de causa externa se ubican entre los primeros lugares de las causas de mortalidad general. Así, pues, el homicidio fue la segunda causa después de las lesiones isquémicas cardíacas, y las lesiones por accidentes de tránsito y el suicidio ocuparon los lugares 7º y 26º, respectivamente <sup>(5)</sup>.

En el mismo informe se describe que si se totalizaran los diferentes eventos asociados al trauma dentro de la misma categoría, la lesión de causa externa estaría en primer lugar como causa de muerte.

Esta epidemia no pareciera tener aún una tendencia descendente: entre el 2006 y el 2007, las víctimas fatales por causas violentas aumentaron 1,4% aunque las lesiones por accidentes de tránsito y las muertes accidentales fueron las principales que aportaron a este aumento <sup>(5)</sup>. La tasa de mortalidad por trauma en Colombia fue de 63,6 por cada 100.000 habitantes en el 2007, lo que representa un aumento de 0,2 puntos frente al año anterior.

Aunque las cifras colombianas sobre costos globales de la atención por trauma no son idóneas, los datos del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses sobre los años de vida potencialmente perdidos (AVPP) (usado como indicador de medición de la carga de la enfermedad por incapacidad o muerte prematura) arrojan un valor de 881.765 años, de los cuales, 64% se perdieron por causa de homicidios, 19% por causa de lesiones por

accidentes de tránsito, 11% por muertes accidentales y 7% debido a suicidio.

La hemorragia es la mayor causa de mortalidad temprana en los pacientes con trauma que logran llegar al hospital <sup>(4)</sup>, y la segunda causa global de muerte en trauma, después de las lesiones neurológicas; además, el choque hemorrágico aumenta la probabilidad de muerte en los pacientes con lesiones neurológicas graves. La hemorragia es la causa de muerte en 80% de los decesos en el quirófano y en 50% de las muertes durante las primeras 24 horas después del trauma.

Después del primer día, pocas muertes se deben directamente a hemorragia; sin embargo, el choque temprano es un factor de riesgo para complicaciones tardías. Se estima que en los casos de trauma que tuvieron choque hemorrágico y sobrevivieron, se presenta disfunción multiorgánica en 24% y sepsis en 39%, con el consiguiente riesgo de aumento del tiempo de hospitalización y de mortalidad <sup>(4)</sup>.

### ***Impacto de la hemorragia en el trauma***

Las principales causas de mortalidad temprana en el paciente traumatizado son la lesión del sistema nervioso central y el choque hemorrágico. No obstante, a diferencia del trauma grave del sistema nervioso central que causa gran porcentaje de mortalidad prehospitalaria y pocas posibilidades de intervención temprana, el choque hemorrágico, aunque causante hasta de 40% de las muertes por trauma, es más susceptible de permitir maniobras para reducir la morbilidad y la mortalidad. Ahora, si el daño en el sistema nervioso central coexiste con choque hemorrágico, como sucede hasta en 25% de los casos, la probabilidad de muerte se aumenta de 2 a 3 veces. Datos como estos demuestran la importancia del control temprano de la hemorragia en el paciente traumatizado.

### ***Mortalidad temprana***

Es conocido que la mayoría de las muertes por trauma ocurren antes de que el paciente llegue a hospital. La hemorragia contribuye a la muerte en casi el 56% de estos casos. La “exanguinación” es la causa más frecuente de muerte antes de la llegada del personal prehospitalario <sup>(2)</sup>.

### ***Mortalidad tardía y morbilidad***

Varias condiciones, como la hipotensión temprana, la sepsis, la falla multiorgánica y los trastornos ácido-base, se asocian a la hemorragia en contra del pronóstico del paciente traumatizado.

La hipotensión temprana (definida como la presión arterial sistémica menor o igual a 90 mm de Hg en el periodo prehospitalario o en la sala de urgencias) secundaria a hemorragia, está claramente asociada a altas tasas de falla multiorgánica (24%) e infección (39%) <sup>(6)</sup>.

Las alteraciones subsecuentes en el equilibrio ácido-base, como la presencia de acidosis temprana y el déficit de base, predisponen al desarrollo de falla multiorgánica y coagulopatía, y aumentan la mortalidad; se ha reportado una mortalidad de hasta 50% en los pacientes con acidosis importante al ingreso.

El desarrollo de la falla multiorgánica sigue un esquema de presentación en dos picos: uno inicial que, generalmente, se presenta en los primeros tres días de hospitalización, y un segundo pico entre el 5º y el 7º día. Este efecto combinado de mortalidad tardía puede generar hasta el 9% de las víctimas. Además, presenta, un comportamiento de tipo geométrico según la cantidad de sistemas afectados –80% de fatalidad cuando hay cuatro sistemas comprometidos– <sup>(7)</sup>.

### **Materiales y métodos**

El estudio *Clinical Randomization of Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage* (CRASH2) es un ensayo clínico multicéntrico, controlado, de asignación aleatoria y doble ciego, sobre el uso de ácido tranexámico para tratar la hemorragia de los pacientes con trauma. Se incluyen sujetos mayores de 16 años que hayan sufrido un trauma y estén presentando una hemorragia significativa o que tengan alto riesgo de necesitar una transfusión, a juicio del médico tratante.

El trauma debe haber ocurrido en las últimas ocho horas y no debe haber indicación clara, ni contraindicación para el uso de antifibrinolíticos en el paciente <sup>(8)</sup>. Una vez se obtenga el consentimiento informado del paciente o de su familiar responsable, se

le administra 1 g de ácido tranexámico o placebo en infusión rápida de 10 minutos, seguido de otra dosis igual, en infusión lenta para 8 horas. Los pacientes reciben, además, el tratamiento que requieran según su condición clínica y los protocolos locales de la institución participante.

En la base de datos se registran variables demográficas, del estado clínico al ingreso al estudio, el tratamiento recibido, el tipo y cantidad de transfusiones administradas, la presencia de complicaciones y el estado vital a los 28 días o al ser dado de alta. Los desenlaces que se evalúan son: muerte por cualquier causa, necesidad de cirugía por sangrado y número de unidades y tipo de componente sanguíneo transfundido <sup>(9)</sup>.

El estudio se inició en 2005 y pretende reclutar 20.000 pacientes. Participan hospitales de todos los continentes, tanto de países de altos ingresos per cápita, como de moderados y bajos ingresos per cápita (véase listado al final del artículo). Los centros hospitalarios que en Colombia participan están listados con el nombre del investigador responsable en cada sitio al final de este artículo.

Se revisó la base de datos del estudio CRASH2 y se tomaron los datos de Colombia para compararlos con los datos del resto del mundo. Este trabajo es una descripción de la población participante en el estudio y, por lo tanto, no se establecen comparaciones entre los dos grupos de asignación terapéutica, puesto que el estudio está en curso y todavía no se puede revelar el anonimato de la asignación aleatoria.

Se hicieron comparaciones de las proporciones con el test de Pearson de ji al cuadrado y se consideró significativo si p es menor de 0,05.

### **Resultados**

Desde junio de 2005, varios hospitales en Colombia están participando en el estudio CRASH2. Hasta noviembre de 2008 se habían reclutado 12.624 casos en el mundo, de los cuales, 1.667 (13,2%) habían ocurrido en Colombia; la mayoría eran hombres, tanto en Colombia, 1.512 (90,7%), como en el resto del mundo, 9.087 (82,9%).

En la tabla 1 se presenta la distribución por edades y, en la tabla 2, las características básicas de las lesiones que sufrieron los pacientes del estudio. Se observa que la mayoría de los participantes en el estudio eran personas jóvenes, menores de 35 años, en Colombia 1.069 (64,1 %) y en el resto del mundo, 6.301 (57,5 %), y una muy baja frecuencia por encima de los 55 años. Cinco casos en Colombia y dos en el resto del mundo se incluyeron a pesar de tener menos de 16 años, pues aparentaban una mayor edad de la que tenían y fueron reclutados para el estudio antes de conocerse su fecha de nacimiento.

TABLA 1  
*Distribución por edades de los pacientes participantes en el estudio CRASH2*

Edad (años)	Colombia		Resto del mundo	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
<16	3	2	1	1
16-24	509	40	2.549	411
25-34	474	41	2.855	484
35-44	270	31	1.738	346
45-54	175	17	1.083	288
55-64	45	15	514	154
>64	36	9	347	186
Total	1512	155	9087	1870

Hay una mayor proporción de hombres y de jóvenes en el grupo de pacientes de Colombia; diferencia significativa,  $\chi^2$  de Pearson,  $p < 0,001$  para ambas comparaciones.

Llama la atención que en Colombia predomina claramente el trauma penetrante, pues sólo 27,2% de los casos tenía trauma cerrado (tabla 2); en cambio, en el resto del mundo la mayoría de los casos fueron por trauma cerrado y sólo 25% por heridas penetrantes. Probablemente, esto sea el reflejo de la violencia endémica que sufrimos en el país.

Un poco más de la mitad de los casos son incluidos en el estudio entre una hora y tres horas después de ocurrido el trauma (Colombia, 53,9%; resto del mundo, 57,2%), pero en Colombia el porcentaje de pacientes que llegan en menos de una hora es mayor que en el resto del mundo. Esta diferencia puede ser consecuencia del tipo de trauma y de la respuesta social que se genera. La mortalidad de estos grupos es relativamente alta: 176

(13%) en Colombia y 1.684 (17%) en el resto del mundo. Esta diferencia es difícil de explicar con los datos que tenemos por ahora, pero probablemente refleje una menor gravedad de los casos colombianos, pues la proporción de pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos es menor en Colombia (45% contra 51% en el resto del mundo). Llama la atención que en Colombia sólo el 12% de los casos tenían trauma craneoencefálico concomitante, en comparación con 35% de los pacientes del resto del mundo.

TABLA 2  
*Características de las lesiones de los pacientes participantes en el estudio CRASH2*

Tipo de lesión	Colombia		Resto del mundo	
	Casos	%	Casos	%
Cerrada	244	14,6	6.026	55
Penetrante	1213	72,8	2.739	25
Ambas	210	12,6	2.191	20
Horas desde la lesión				
<1	368	22,08	841	7,68
1-3	898	53,87	6.264	57,17
3-8	386	23,16	3.846	35,1
>8	15	0,9	6	0,05

Hay una mayor proporción de caso de heridas penetrantes en el grupo de pacientes de Colombia; además, la atención es más temprana en nuestro país; diferencia significativa,  $\chi^2$  de Pearson,  $p < 0,001$  para ambas comparaciones

La mayoría de los pacientes son transfundidos (tabla 3), como se puede suponer a partir de los criterios de admisión al estudio. Una minoría de pacientes recibe transfusión masiva (definida arbitrariamente como la transfusión de, al menos, 10 unidades de glóbulos rojos), lo que constituye un marcador de gravedad y, efectivamente, la mortalidad es mayor en ese grupo de pacientes (tabla 4).

Otros marcadores de gravedad del trauma y de su repercusión clínica son la presión arterial sistólica (tabla 5) y el tiempo de llenado capilar (tabla 6). La mayoría de pacientes no estaban hipotensos, pero casi todos tenían alteración del tiempo de llenado capilar central (medido en la piel que cubre el esternón); en ambos casos se encontró que, mientras más alterado el parámetro clínico, mayor mortalidad.

TABLA 3  
*Pacientes transfundidos durante los primeros 28 días después del trauma en el estudio CRASH2*

Transfusión	Colombia		Resto del mundo		p§
	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	
Total	747 (55%)	5.409 (54%)	0,354		
Glóbulos rojos empacados	743 (55%)	5.374 (54%)	0,335		
Plasma fresco congelado	252 (19%)	1.205 (12%)	<0,001		
Plaquetas	112 (8%)	249 (2%)	<0,001		
Crioprecipitados	67 (5%)	88 (1%)	<0,001		
Transfusión masiva*	75 (6%)	254 (3%)	<0,001		

Aunque la proporción total de pacientes transfundidos fue similar, en el grupo de Colombia hay una mayor proporción de pacientes transfundidos con elementos de la coagulación que en el resto del mundo (§comparación con  $\chi^2$  de Pearson.).

\* Se considera transfusión masiva cuando el paciente recibe al menos 10 unidades de glóbulos rojos empacados.

TABLA 4  
*Relación entre cantidad de transfusión y mortalidad*

Relación transfusión masiva y mortalidad	Colombia		Resto del mundo		p§
	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	
No transfundidos	38 (6%)	567	578 (12%)	4.046	
Transfundidos	138 (18%)	609	1106 (20%)	4.303	
Transfundidos >10 $\mu$ g	21 (28%)	54	84 (33%)	170	

La mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes transfundidos, tanto en Colombia como en el resto del mundo;  $\chi^2$  de Pearson,  $p < 0,001$  para ambas comparaciones. Además, el grupo de pacientes con una mayor transfusión durante su hospitalización, tuvo una mayor mortalidad,  $\chi^2$  de Pearson,  $p < 0,001$ .

\* Se considera transfusión masiva cuando el paciente recibe, al menos, 10 unidades de glóbulos rojos empacados.

TABLA 5  
*Relación entre la presión arterial sistólica al ingreso al estudio y la mortalidad*

Presión arterial sistólica	Colombia		Resto del mundo		p§
	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	
<76 mm de Hg	78 (23%)	258	479 (35%)	905	
76-89 mm de Hg	38 (17%)	191	318 (19%)	1.315	
>89 mm de Hg	60 (8%)	727	819 (12%)	6.077	

Como era de esperarse, hay una mayor mortalidad entre los pacientes que tienen hipotensión al ingreso al estudio, tanto en el grupo de Colombia como en el resto del mundo;  $\chi^2$  de Pearson,  $p < 0,001$  para ambas comparaciones.

TABLA 6  
*Relación entre tiempo de llenado capilar y mortalidad*

Tiempo de llenado capilar	Colombia		Resto del mundo		p§
	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	
<2	0	6	76 (7%)	982	
2-4	107 (11%)	899	1.166 (16%)	6.154	
>4	68 (21%)	254	426 (26%)	1.188	

Como era de esperarse, hay una mayor mortalidad entre los pacientes que tienen mala perfusión, evidenciada por un lento llenado capilar central, al ingreso al estudio, tanto en el grupo de Colombia como en el resto del mundo;  $\chi^2$  de Pearson,  $p < 0,001$  para ambas comparaciones.

La tabla 7 nos muestra las complicaciones registradas hasta ahora en el estudio CRASH2. La tasa se mantiene por debajo de 2% a 28 días, como se ha descrito en los casos de trauma (10), hasta ahora sin diferencias entre Colombia y el resto del mundo. Como el estudio está en curso, no podemos saber si hay diferencia en este aspecto entre el grupo de placebo y el de estudio.

TABLA 7  
*Complicaciones a 28 días en pacientes con trauma y hemorragia significativa*

Complicaciones	Colombia		Resto del mundo		p§
	Número total	%	Número total	%	
TEP	11	0,81	79	0,79	0,919
TVP	4	0,30	45	0,45	0,421
ACV	13	0,96	60	0,60	0,116
Infarto de miocardio	10	0,74	43	0,43	0,115
Sangrado gastrointestinal	14	1,04	132	1,32	0,390

TEP: trombo embolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; ACV: ataque cerebrovascular (isquémico)

La proporción de complicaciones ha sido baja en todo el mundo y no hay diferencia significativa cuando se compara al grupo de Colombia con el resto del mundo.

## Discusión

El estudio CRASH2 se enmarca en lo que se ha llamado estudios a gran escala ("megaestudios", o *megatrials* en inglés), que pretenden responder a las preguntas con

relevancia clínica, pero que apuntan a aspectos de la terapéutica que requieren de grandes muestras para lograr demostrar un efecto con validez estadística.

La literatura médica nos provee de múltiples ejemplos de este tipo de estudio en áreas de terapéutica médica, pero en la atención del trauma ha sido difícil desarrollar este tipo de estudios. El carácter impredecible, la noción de urgencia y la gran diversidad de lesiones que presentan las víctimas de trauma, hacen difícil el diseño y ejecución de estos estudios. Sin embargo, es muy importante desarrollar estudios sobre trauma pues, como expusimos en la introducción de este artículo, el trauma es una epidemia de grandes proporciones en todo el mundo; por lo tanto, cualquier avance en la atención a las víctimas de trauma tiene un profundo impacto en el bienestar de la sociedad.

El grupo colaborador CRASH nació en el cambio de siglo, con el estudio CRASH (*Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury*) a partir de la propuesta de grupo de trauma de Cochrane (*Cochrane Injuries Group*) en *London University*. Este primer estudio marcó un hito en la producción científica, pues se constituyó en el mayor estudio clínico prospectivo de trauma realizado hasta entonces y logró zanjar el asunto del uso de corticoides en los casos de trauma cerebral, que hasta ese momento seguía siendo objeto de controversia <sup>(11)</sup>.

Los resultados preliminares del estudio CRASH2 nos demuestran que no hay grandes diferencias demográficas entre las víctimas de trauma entre Colombia y el resto del mundo; no obstante, existe una importante diferencia en cuanto el tipo de trauma (penetrante/cerrado) y confirma la impresión general sobre el ambiente de violencia que se vive en el país. Por otro lado, la terapia que reciben los pacientes no parece diferente y la mortalidad asociada parece ser menor; esto puede estar en relación con una menor gravedad general del trauma en Colombia, debido precisamente a que, como predomina el trauma penetrante, el compromiso del estado general es menor que en el trauma cerrado y, una vez resuelto el choque hipovolémico y controlada quirúrgicamente la lesión, las posibilidades de recuperación son mayores.

Las complicaciones asociadas al trauma, la hemorragia y el uso de ácido tranexámico parecen

mantenerse en el nivel esperado para estos pacientes. Cuando se publiquen los resultados definitivos del estudio completo podremos ver si esta afirmación se verifica.

### ***Estudios a gran escala***

La mayoría de las investigaciones que se publican sobre trauma proviene de estudios a pequeña escala, que poco contribuyen a responder las preguntas que los médicos se hacen a la hora de decidir la terapia para sus pacientes. Para mejorar la calidad de la información, se han propuesto, por lo menos, dos soluciones <sup>(12)</sup>:

1. análisis sistemáticos, en los que se reúnen los resultados de varios estudios similares para tratar de extraer una conclusión con mayor validez estadística, por ejemplo, los metanálisis, y
2. estudios a gran escala que permitan encontrar diferencias estadísticamente significativas y que se enfoquen en una población de pacientes similar a la que encuentra el médico en su práctica cotidiana.

Los “megaestudios” se sitúan en la cima del escalafón en boga que clasifica los estudios de terapéutica según su validez científica, pues son estudios multicéntricos, controlados, de asignación aleatoria y enmascarada a los grupos de tratamiento. El hecho de que sean multicéntricos busca compensar las diferencias de los aspectos no controlados en el estudio; el gran tamaño de muestra permite obtener un gran poder en el análisis estadístico; el azar se encarga de distribuir los individuos de manera homogénea en los grupos, y el control con un grupo de referencia (placebo) pone en evidencia el efecto del medicamento que se está estudiando.

Este diseño permite disminuir las posibilidades de sesgo y genera información científica muy confiable <sup>(13)</sup>. Por ejemplo, el primer estudio CRASH se diseñó para buscar una diferencia de 2% en la supervivencia de los pacientes con trauma craneoencefálico significativo con el uso de esteroides. Para detectar una diferencia tan pequeña se necesitaban 20.000 pacientes; al final, con 10.000 casos se logró demostrar, con un buen poder y muy baja probabilidad de error, que el uso de esteroides aumenta en algo más de 3% la mortalidad en trauma craneoencefálico <sup>(14)</sup>.

Un aspecto muy interesante de los estudios CRASH es el principio de incertidumbre, que es la base para la selección de los pacientes<sup>(8)</sup>. Este principio sostiene que, en ausencia de información científica y ante un caso de trauma, si un médico no tiene certeza sobre la utilidad del tratamiento propuesto en el estudio (el uso de ácido tranexámico), debe incluirlo en el estudio. El otro criterio importante es la estimación que hace el médico tratante sobre la gravedad de la hemorragia; si el paciente sufre alteraciones de su hemodinamia o si a juicio del médico tratante existe el riesgo de necesitar una transfusión, el paciente es elegible para el estudio. Estas características pueden parecer imprecisas, pero son la expresión del proceso de decisión clínica que usamos los médicos cotidianamente; por lo tanto, los pacientes incluidos en el estudio se parecen a los pacientes que consultan diariamente a nuestros servicios de urgencias.

Otro aspecto importante es la sencillez del diseño<sup>(15)</sup>, tanto en el reclutamiento, como en el manejo y el diligenciamiento del formulario, lo cual facilita la observancia del protocolo, disminuye los costos y favorece la aplicación ulterior de sus conclusiones en la vida real.

Los estudios CRASH se han hecho en una red mundial de hospitales en países que representan a la mayoría de la población mundial y que recluta pacientes de diferentes razas y culturas, con diversas clases de trauma y condiciones de atención, y que, por lo tanto, reflejan las condiciones de la práctica clínica. Esto hace que la validez externa de sus conclusiones sea muy grande y, por lo tanto, aplicable a la práctica médica.

El costo del ácido tranexámico es muy bajo en todo el planeta. En Colombia, una ampolla de 500 mg cuesta Col\$ 5.300; la dosis usada en el estudio CRASH2 cuesta Col\$ 21.200 y está incluido en el manual de procedimientos y tarifas que regula los medicamentos disponibles en el POS (Plan Obligatorio de Salud) en toda Colombia. A manera de comparación, los precios de cada unidad de los componentes sanguíneos son: glóbulos rojos empacados, Col\$ 275.000; plasma fresco congelado, Col\$ 74.000, y crioprecipitados, Col\$ 56.000. Esto, sin contar con el ahorro que se pueda generar por la disminución de complicaciones relacionadas con las transfusiones, si el estudio muestra efectividad del uso de ácido tranexámico.

La participación de tantos y tan diferentes hospitales en el mundo entero y en nuestro país, y en particular, el entusiasta apoyo recibido por parte de grupos quirúrgicos reconocidos en el manejo del trauma, se convierten en un hito en la historia de grandes estudios científicos en el mundo y coloca a Colombia, en este estudio específicamente, a la vanguardia en la participación a nivel latinoamericano y en un puesto destacado a nivel mundial. Además, permite que centros alejados de las grandes capitales, especialmente, estén en contacto y sean copartícipes de la producción científica de alta calidad.

### **Agradecimientos**

A Pablo Perel del *London School of Hygiene and Tropical Medicine*, por el análisis estadístico, y a Liliana Vallecilla, por la revisión del manuscrito.

### **Conflictos de interés**

Todos los autores participan en el estudio CRASH2. Ninguno recibe dinero ni estímulos de ninguna clase de parte de la industria farmacéutica por la realización del estudio ni por participar en la escritura de este artículo.

### **Listado de países participantes**

Albania, Arabia Saudita, Argentina, Australia, Bélgica, Camerún, Canadá, China, Colombia, Cuba, Ecuador, Egipto, El Salvador, Eslovaquia, España, Georgia, Ghana, India, Indonesia, Irán, Irak, Italia, Japón, Kenia, Malasia, México, Nigeria, Perú, Reino Unido, República Checa, Serbia & Montenegro, Singapur, Sudáfrica, Sri Lanka, Tanzania, Tailandia, Túnez, Zambia.

### **Listado de hospitales participantes en Colombia**

El grupo CRASH2 en Colombia está compuesto por los investigadores que han participado en el estudio CRASH2: Carlos Morales, Hospital San Vicente de Paúl (Universidad de Antioquia), Medellín; Jorge Herrera, Hospital San José (Universidad del Cauca), Popayán;

Jorge H. Mejía, Fundación Valle del Lili (Universidad del Valle, CES), Cali; Camilo Ortiz, Hospital San Andrés, Tumaco; Juan Diego Ciro, Clínica las Américas, Medellín; Luz Elena Flórez, Hospital General de Medellín; Adalgiza Reyes, Hospital Universitario del Caribe, Cartagena; Federico Benítez, Clínica La Estancia, Popayán; Fabián Eduardo Puentes Manosalva, Hospital San Félix (Universidad de Manizales). La Dorada, Caldas; Andrés Villarreal, Hospital San José, Buga; María Fernanda Jiménez,

Hospital San Ignacio, Bogotá; Hernán Delgado, Hospital Civil, Ipiales y Hospital San Andrés, Tumaco; Zulma Urbina, Hospital San Rafael, Tunja; Julio Velandia, Hospital San Rafael, Tunja; Laureano Quintero, Hospital Evaristo García (Universidad del Valle), Cali; Andrés Rubiano, Hospital Hernando Moncaleano, Neiva; Argemiro Gallego, Hospital General, Medellín; Wilson Gualteros, Hospital San Jorge, Pereira y Bernardo Ayala, Hospital San Andrés, Tumaco.

## Hemorrhage and trauma; advances in the CRASH2 study in Colombia

### Abstract

**Introduction.** Trauma is a global epidemic that mainly affects the young and economically productive population in countries with middle and low per capita income. Hemorrhage is responsible for a high proportion of trauma deaths, especially in the first day.

**Materials and methods.** CRASH2 is a clinical, multicentric, double blinded, controlled, randomized trial on the use of a fibrinolytic agent, tranexamic acid, for reduction of transfusions, diminishing the number of operations, and lower mortality in patients that have suffered trauma and significant hemorrhage. In this paper we compare demographic and clinical aspects of the Colombian study population with those of the rest of the world. Because the study is still in progress, the blinded component must continue and therefore no comparison can be made in regard to the treatment groups. It is estimated that the number of patients can be completed by December 2009, and definitive conclusions can be made towards the middle of 2010.

**Results.** The proportion of men is higher in Colombia; there is more penetrating trauma and less craneocephalic trauma; patients are younger, they consult earlier, are admitted to the intensive care unit with lesser frequency, and mortality is lower than in the rest of the world. The majority of patients do not exhibit hypotension, although there is prolongation of capillary filling. The majority receive transfusions as frequently as in the rest of the world; transfusion is associated with greater mortality. Incidence of thrombotic complications are similar:

**Discussion.** Participants in the CRASH2 study are similar in Colombia and in the rest of the world; the type of trauma and mortality are different, reflecting the state of violence in Colombia. Clinical «megastudies» are possible and are also necessary in order to answer relevant medical questions.

**Key words:** hemorrhage; multiple trauma; wounds and injuries; complications; mortality; tranexamic acid; multicenter study.

### Referencias

1. PEDEN M., MC GEE K., SHARMA G. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. Geneva: World Health Organization; 2002.
2. SAUAIA A., MOORE FA., MOORE EE., MOSER KS., BREMAN R., READ RA., PONS PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. J Trauma. 1995;38:185-93.



3. KRUG E., DAHLBERG L., ZWI A., MERCY J., LOZANO R. (editors). World report on violence and health. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. 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(Suppl.):S3-11.
5. FORERO L., GONZÁLEZ J., BOHÓRQUEZ G., CARREÑO P., INSUASTY J., SORIANO M. Datos para la vida. Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses. Bogotá, Colombia: Forensis; 2007.
6. HECKBERT SR., VEDDER NB., HOFFMAN W., WINN, R.K., HUDSON, L.D., JURKOVICH, G.J., COPASS, M.K., HARLAN, J.M., RICE, C.L., and MAIER, R.V. Outcome after hemorrhagic shock in trauma patients. *J Trauma*. 1998;45:545-9.
7. MOORE FA., SAUAIA A, MOORE EE., HAENEL JB., BURCH JM., LEZOTTE DC. Post injury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma*. 1996;40:501-10.
8. CHALMERS I. Well informed uncertainties about the effects of treatments. *BMJ*. 2004;328:475-6.
9. ARANGO M. CRASH-2: the Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage trial. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2005;52:585-6.
10. COATS T., ROBERTS I., SHAKUR H. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Review*. 2004.
11. ROBERTS I., YATES D., SANDERCOCK P., FARRELL B., WASSERBERG J., LOMAS G., *et al*; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10,008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1321-8.
12. CHALMERS TC. Clinical trial quality needs to be improved to facilitate metaanalyses. *Online J Curr Clin Trials*. 1993;Doc No 89.
13. CHALMERS TC, CELANO P, SACKS HS, SMITH H. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med*. 1983;309:1358-61.
14. EDWARDS P., ARANGO M., BALICA L., COTTINGHAM R., EL-SAYED H., FARRELL B., *et al*; CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomized placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet*. 2005;365:1957-9.
15. WANG D., BAKHAI A. *Clinical Trials: A Practical Guide to Design, Analysis and Reporting*. London: Remedica; 2006:113-118.

## Correspondencia:

JORGE HUMBERTO MEJÍA-MANTILLA, MD

Correo electrónico: [jorge.mejia.m@etb.net.co](mailto:jorge.mejia.m@etb.net.co)

Cali, Colombia



## Revista Colombiana de Cirugía

Sitio en la Red: [www.ascolcirugia.org](http://www.ascolcirugia.org)[www.scielo.org.co](http://www.scielo.org.co)[www.bases.bvsalud.org](http://www.bases.bvsalud.org)[www.colciencias.gov.co](http://www.colciencias.gov.co)[www.encolombia.com/rcirurgia.htm](http://www.encolombia.com/rcirurgia.htm)[www.imbiomed.com/index3.html](http://www.imbiomed.com/index3.html)