



[Inicio](#)  
[Home](#)

[Índice del volumen](#)  
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)  
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)  
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)  
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)  
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



## Editorial

# TRAUMATIC BLEEDING: A LARGE SCALE RANDOMISED CONTROLLED TRIAL IS NEEDED AND ALL NEW COLLABORATORS ARE WELCOME

Tim Coats MD PhD.\*, Beverley Hunt MD\*\*, Ian Roberts MD PhD\*\*\*, Haleema Shakur\*\*\*

\*University of Leicester. \*\*Guy's & St Thomas' Trust.

\*\*\*London School of Hygiene & Tropical Medicine. United Kingdom

[ian.roberts@lshtm.ac.uk](mailto:ian.roberts@lshtm.ac.uk)

[Versión en Español](#)

For people at ages 5 to 45 years, trauma is second only to HIV/AIDS as a cause of death. Each year, worldwide, over three million people die as a result of trauma, many after reaching hospital<sup>1</sup>. Among trauma patients who do survive to reach hospital, exsanguination is a common cause of death, accounting for nearly half of in-hospital trauma deaths<sup>2</sup>. Central nervous system injury and multi-organ failure account for most of the remainder, both of which can be exacerbated by severe bleeding<sup>3</sup>.

The haemostatic system helps to maintain the integrity of the circulatory system after severe vascular injury, whether traumatic or surgical in origin<sup>4</sup>. Major surgery and trauma trigger similar haemostatic responses and any consequent massive blood loss presents an extreme challenge to the coagulation system. Part of the response to surgery and trauma, in any patient, is stimulation of clot breakdown (fibrinolysis) which may become pathological (hyper-fibrinolysis) in some<sup>4</sup>. Anti-fibrinolytic agents have been shown to reduce blood loss in patients with both normal and exaggerated fibrinolytic responses to surgery, and do so without apparently increasing the risk of post-operative complications, most notably there is no increased risk of venous thromboembolism<sup>5</sup>.

Systemic anti-fibrinolytic agents are widely used in major surgery to prevent fibrinolysis and thus reduce surgical blood loss. A recent systematic review<sup>6</sup> of randomised controlled trials of anti-fibrinolytic agents (mainly aprotinin or tranexamic acid) in elective surgical patients identified 89 trials including 8,580 randomised patients (74 trials in cardiac, eight in orthopaedic, four in liver, and three in vascular surgery). The results showed that these treatments reduced the numbers needing transfusion by one third, reduced the volume needed per transfusion by one unit, and halved the need for further surgery to control bleeding. These differences were all highly statistically significant. There was also a statistically non-significant reduction in the risk of death (RR=0.85: 95%CI 0.63 to 1.14) in the anti-fibrinolytic treated group.

Because the haemostatic abnormalities that occur after injury are similar to those after surgery, it is possible that anti-fibrinolytic agents might also reduce blood loss, the need for transfusion and mortality following trauma. However, to date there has been only one small randomised controlled trial (70 randomised patients, drug versus placebo: 0 versus 3 deaths) of the effect of anti-fibrinolytic

agents in major trauma<sup>7</sup>. As a result, there is insufficient evidence to either support or refute a clinically important treatment effect. Systemic anti-fibrinolytic agents have been used in the management of eye injuries where there is some evidence that they reduce the rate of secondary haemorrhage<sup>8</sup>.

A simple and widely practicable treatment that reduces blood loss following trauma might prevent thousands of premature trauma deaths each year and secondly could reduce exposure to the risks of blood transfusion. Blood is a scarce and expensive resource and major concerns remain about the risk of transfusion-transmitted infection. Trauma is common in parts of the world where the safety of blood transfusion is not assured. A recent study in Uganda estimated the population-attributable fraction of HIV acquisition as a result of blood transfusion to be around 2%, although some estimates are much higher<sup>9, 10</sup>. Only 43% of the 191 WHO member states test blood for HIV, hepatitis C and B viruses. Every year, unsafe transfusion and injection practices are estimated to account for 8-16 million Hepatitis B infections, 2.3-4.7 million Hepatitis C infections and 80,000-160,000 HIV infections<sup>11</sup>. A large randomised trial is therefore needed of the use of a simple, inexpensive, widely practicable anti-fibrinolytic treatment such as tranexamic acid (aprotinin is considerably more expensive and is a bovine product with consequent risk of allergic reaction and hypothetically transmission of disease), in a wide range of trauma patients, who when they reach hospital are thought to be at risk of major haemorrhage that could significantly affect their chances of survival.

The [CRASH 2 trial](#) will be a large international, placebo controlled trial of the effects of the early administration of the anti-fibrinolytic agent tranexamic acid on death, vascular events and transfusion requirements<sup>12</sup>. The trial aims to recruit some 20,000 patients with trauma and will be one of the largest trauma trials ever conducted. However, it will only be possible to conduct such a trial if hundreds of healthcare professionals worldwide work together to recruit patients to the trial in order to make it a success.

---

## Editorial

# HEMORRAGIA TRAUMÁTICA: NECESIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO, CONTROLADO, ALEATORIZADO, A GRAN ESCALA. BIENVENIDA A NUEVOS COLABORADORES

Para la población comprendida entre los 5 a 45 años, el trauma es la segunda causa de mortalidad, tras HIV/AIDS. Alrededor de tres millones de personas mueren Cada año en el mundo a consecuencia de traumatismos, muchos después de llegar al hospital<sup>1</sup>. Entre los pacientes que sobreviven al traumatismo, y llegan al hospital, la hemorragia es una causa común de muerte, responsable de casi la mitad de los fallecimientos hospitalarios por traumatismo<sup>2</sup>. La lesión del sistema nervioso central y el fallo multiorgánico explican la mayoría de los restantes, que pueden agravarse por hemorragia severa<sup>3</sup>.

El sistema hemostático ayuda a mantener la integridad del sistema circulatorio después de una lesión vascular importante, ya sea de origen traumático o quirúrgico<sup>4</sup>. La cirugía mayor y el traumatismo grave accionan respuestas hemostáticas similares y cualquier hemorragia masiva consiguiente supone un desafío extremo al sistema de la coagulación. Parte de la respuesta a la cirugía y al trauma, en cualquier paciente, es el estímulo de ruptura del coágulo (fibrinólisis) que a veces, puede llegar a ser patológico (hiperfibrinólisis)<sup>4</sup>. Los agentes antifibrinolíticos han demostrado ser capaces de reducir la pérdida hemática tanto en pacientes con respuestas fibrinolíticas normales como exageradas, a la cirugía, y lo hacen al parecer, sin incremento del riesgo de complicaciones postoperatorias, y aun más notable, sin aumento del riesgo de tromboembolismo

venoso<sup>5</sup>.

Los agentes antifibrinolítico sistemicos se utilizan extensamente en cirugía mayor para prevenir la fibrinólisis y reducir la hemorragia quirúrgica. Una revisión sistemática reciente<sup>6</sup> de ensayos clínicos controlados y randomizados, sobre agentes antifibrinolíticos (principalmente aprotinina o ácido tranexámico) en pacientes quirúrgicos electivos, identificó 89 ensayos con 8.580 pacientes randomizados (74 ensayos en cardiología, ocho en ortopedia, cuatro en hepatología, y tres en cirugía vascular). Los resultados demostraron que estos tratamientos redujeron en un tercio el número de pacientes que necesitaron transfusión, y además, redujeron el volumen de transfusión necesaria en una unidad, y redujeron a la mitad la necesidad de la cirugía adicional para controlar la hemorragia. Todas estas diferencias tenían alta significación estadística. Había también una reducción estadísticamente no significativa en el riesgo de la mortalidad (RR=0.85: 95% CI de 0.63 a 1.14) en el grupo de pacientes tratados con antifibrinolíticos.

Debido a que las anomalías hemostáticas que ocurren después del daño son similares a las postquirúrgicas, es posible que los agentes antifibrinolíticos puedan reducir también la pérdida de la sangre, la necesidad de transfusión y la mortalidad posterior a consecuencia del traumatismo. Sin embargo, hasta la fecha ha habido solamente un ensayo clínico controlado aleatorizado, (70 pacientes randomizados, droga versus placebo: 0 versus 3 fallecimientos) sobre el efecto de los agentes antifibrinolíticos en traumatismos<sup>7</sup>. Como resultado, hay evidencia insuficiente, tanto para apoyar como para rechazar, un efecto del tratamiento clínicamente importante. Los antifibrinolíticos sistémicos han sido utilizados en el tratamiento de lesiones oculares donde hay una cierta evidencia que reducen la tasa de hemorragia secundaria<sup>8</sup>

Un simple y ampliamente practicable tratamiento, que reduce la hemorragia consecutiva al traumatismo, puede prevenir millares de muertes prematuras por traumatismo cada año y secundariamente, podría reducir los riesgos de la transfusión sanguínea. La sangre es un recurso escaso y costoso y sigue habiendo preocupacion importante sobre el riesgo de infección transfusional. El traumatismo es común en regiones del mundo donde la calidad de la transfusión no está asegurada. Un estudio reciente en Uganda estimaba que la proporción de población con adquisición del VIH por transfusión de sangre era alrededor 2%, aunque algunas estimaciones son mucho mas altas<sup>9, 10</sup>. Solamente el 43% de los 191 estados miembros de la WHO testan la sangre para el VIH, y la hepatitis por virus C y B. Se estima que cada año, las transfusiones e inyecciones inseguras, explicarían entre 8 y 16 millones de infecciones de hepatitis B, de 2.3 a 4.7 millones de infecciones de hepatitis C y 80.000-160.000 casos de infecciones por VIH<sup>11</sup>. Por lo tanto, es necesario un ensayo clínico, amplio, aleatorizado, acerca del uso de un simple, barato, y usual tratamiento antifibrinolítico tal como ácido tranexámico (el aprotinin es considerablemente más costoso y es un producto bovino con el consiguiente riesgo de reacción alérgica e hipotética transmisión de enfermedades), en una amplia muestra de pacientes con traumatismo, que llegan al hospital con sospecha de riesgo de hemorragia importante que pudiera afectar a la supervivencia.

El [ensayo clínico CRASH 2](#) tratará de ser un amplio ensayo clínico internacional, controlado con placebo, de los efectos de la administración temprana del agente antifibrinolítico ácido tranexámico, sobre la mortalidad, los eventos vasculares y los requerimientos transfusionales<sup>12</sup>. El ensayo tratará de reclutar unos 20.000 pacientes con traumatismo y será uno de los ensayos más grandes sobre desarrollados hasta la fecha sobre traumas. Sin embargo, será solamente posible llevarlo a cabo si centenares de profesionales sanitarios de todo el mundo trabajan juntos para reclutar pacientes para que el ensayo sea un éxito.

---

## REFERENCES / REFERENCIAS

1. Murray CJL, Lopez AD. Global health statistics: a compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions. Harvard School of Public Health, Boston: Harvard University Press, 1996.
2. Sauaia A, Moore FA, Moore E, Moser K, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. J Trauma 1995;38:185-193.

3. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Hypotension. *J Neurotrauma*. 2000;17(6-7):591-5.
4. Lawson JH, Murphy MP. Challenges for providing effective hemostasis in surgery and trauma. *Semin Hematol* 2004;41:55-64.
5. Porte RJ, Leebeek FW. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002; 62: 2193-211.
6. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D. Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
7. Coats T, Roberts I, Shakur H. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. (Cochrane Review). In preparation for: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
8. Aylward GW, Dunlop IS, Little BC. Meta-analysis of systemic antifibrinolytics in traumatic hyphema. *Eye* 1994;8:440-442.
9. Kiwanuka N, Gray RH, Serwadda D, et al. The incidence of HIV-1 associated with injections and transfusions in a prospective cohort, Raki, Uganda. *AIDS* 2004;18:342-343.
10. Heymann SJ, Brewer TF. The problem of transfusion associated acquired immunodeficiency syndrome in Africa: a quantitative approach. *Am J Infection Control* 1992;20:256-62.
11. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet* 2003; 361: 161-9.
12. <http://www.crash2.lshtm.ac.uk>

**Address for correspondence:**  
CRASH-2 trial co-ordinating centre  
London School of Hygiene & Tropical Medicine,  
Keppel Street, London WC1E 7HT  
Phone 0207 958 8128. Fax: 0207 299 4663  
[ian.roberts@lshtm.ac.uk](mailto:ian.roberts@lshtm.ac.uk)