

## Analisis Critico: Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2 trial)

### Ácido Tranexámico para la Hemorragia Intracerebral Hiperaguda

Referencia: Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. Lancet. 2018 May 26;391(10135):2107-2115. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31033-X. Epub 2018 May 16.

#### Situación

El ácido tranexámico en casos de trauma grave es eficiente para controlar la hemorragia y mejorar la mortalidad.

#### Diseño del estudio

- ✓ Randomizado, doble ciego, controlado contra placebo
- ✓ 12 Países, 124 Hospitales
- ✓ De marzo 2013 a Septiembre 2017
- ✓ Criterios de Inclusión
  - Hemorragia Intracraneal (HIC) dentro de las 8 hs de inicio de los síntomas
- ✓ Criterios de Exclusión
  - Anticoagulación
  - HIC secundario a trombolisis
  - Alteración Vascular (MAV, Trombosis Seno venoso, Aneurisma)
  - GCS menor a 5
  - Rankin Modificado Previo >4
  - HIC secundario a Trauma
- ✓ Los pacientes eran randomizado a recibir tranexámico versus placebo
- ✓ Dosis Tranexámico: 1 gr de carga en 100 ml en 10 minutos + 1 gr en 250 ml en infusión de 8 hs.
- ✓ Se realizó una segunda tomografía de cerebro a las 24 horas, para evidenciar la expansión del hematoma
- ✓ Se definió la expansión del hematoma como un crecimiento mayor a 6 ml o un 33% de acuerdo a la primera tomografía
- ✓ Objetivos Primario: Estado funcional a los 90 días (Medida por score de Rankin Modificado)
- ✓ Objetivos Secundarios
  - Compromiso Neurológico a los 7 días (NIHSS + EQ 5D + Barthel Index)
  - Expansión del Hematoma
- ✓ Objetivos de Seguridad
  - Mortalidad a 7 y 90 días
  - Complicaciones a 90 días
- ✓ Se estimó un total de 2000 pacientes asumiendo 5 % de significancia y un poder de 90%

#### Resultados

- ✓ Se reclutaron 2325 pacientes, 1161 fueron a grupo tranexámico y 1164 a grupo placebo
- ✓ De la tabla 1 se destaca (tranexámico versus placebo)
  - Edad 69.1 y 68.7 años
  - Tiempo de síntomas a randomización 3.6 y 3.7
  - Mas del 60 % de los pacientes se randomización luego de las 3 horas, pero solo el cerca del 30 % luego de las 4,5 horas.
  - La TA fue 173/93 mmHg entre ambos grupos
  - GCS 13 vs 14
  - NIHSS 13 en ambos grupos
  - Casi el 60% eran hematomas profundos
  - El volumen fue 14.1 vs 12.5
  - Poco más del 30 % tenían hemorragia intraventricular
  - 82 % fueron reclutados en el Reino Unido
- ✓ El tiempo medio desde la randomización al tratamiento fue de solo 21 minutos
- ✓ No encontraron diferencias significativas en el Rankin a 90 días entre ambos grupos.
- ✓ 71% vs 72 % de Rankin mayor de 3, sin ser estadísticamente significativo
- ✓ Se observó menor expansión del hematoma en el grupo tranexámico, siendo 25 % vs 29 %.
- ✓ A 7 días se observó menor mortalidad en grupo tranexámico 9% vs 11 % (significativa), pero esta diferencia se perdió a los 90 días, siendo 22 % vs 21 %, sin diferencia estadística.
- ✓ En el análisis de subgrupos, el único subgrupo con diferencia estadística a favor del grupo tranexámico, fueron aquellos pacientes con TAS menor a 170 mmHg, versus mayor a 170 mmHg
- ✓ Se presentaron menos efectos adversos en grupo tranexámico a 2, 7 y 90 días

### **Conclusión de los Autores**

El ácido tranexámico no afecta los resultados funcionales a 90 días, a pesar de menor mortalidad temprana, menor expansión y menor tasa de efectos adversos.

### **Análisis Crítico**

- ✓ Como puntos fuertes de este estudio se destaca además su diseño, siendo controlado contra placebo y doble ciego, que el criterio de inclusión fue simple y muy abarcativo, dándole una gran validez externa al estudio.
- ✓ Otro punto fuerte es que existieron poca pérdida de pacientes en el seguimiento y muy pocas violaciones al protocolo.
- ✓ Como punto débil, el criterio de inclusión tan abarcativo si bien le da validez externa, hace que las poblaciones sean muy heterogéneas, es decir en ambos grupos existen pacientes desde asintomáticos hasta casos severos. Podemos ver que el rango de NIHSS va desde 0 hasta 42 y lo mismo sucede con la escala de coma de Glasgow, que va desde 5 hasta 15.
- ✓ Otro de los puntos débiles, que puede explicar en parte la ausencia de diferencias, es el tiempo a la randomización. Es conocido que los HIC se expanden predominantemente dentro de las primeras horas, siendo más frecuente dentro de las 3 hs del inicio de los síntomas. Por lo tanto las terapéuticas dirigidas a disminuir la expansión deben estar destinadas a ese subgrupo de pacientes. Si bien se hace un análisis de este subgrupo de pacientes, los mismos solo representan el 30% de población, por lo que puede ser que el número de pacientes no sea suficiente para mostrar una mejoría.
- ✓ Al observar el análisis de subgrupos vemos una diferencia significativa en los pacientes que tienen una TAS menor a 170 mmHg al momento del ingreso. Esto no tiene una explicación clara, por lo que debemos tener cuidado con este análisis. Una posible explicación es el mejor resultado de estos pacientes con valores menores a 170 mmHg se debe predominantemente a un mejor manejo de la presión y no al ácido tranexámico, ya que solo se tiene en cuenta el valor de TAS de ingreso.
- ✓ Cabe destacarse que los resultados de seguridad fueron favorables a la rama tranexámico, algo que se había visto en diferentes poblaciones, dándole al ácido tranexámico un adecuado perfil de seguridad en pacientes gravemente enfermos y con riesgo de sangrado en diferentes escenarios. Se debe desterrar el miedo a la trombosis con dosis adecuadas de ácido tranexámico. Este es un dato positivo que podemos sacar del presente estudio.
- ✓ El hecho de tener tan pocos pacientes con estudio vascular (únicamente el 11%) y por ende mucho menos con spot sign (signo del punto, indicador de riesgo de expansión) hace que este dato no pueda ser tenido en cuenta a la hora de decidir el uso de ácido tranexámico. Es decir, existe la posibilidad de buscar criterios de inclusión más estrictos como por ejemplo spot sign positivo o la gravedad del cuadro que pueden hacer que el ácido tranexámico tenga un rol en esos pacientes.

### **Conclusión**

- ✓ En base al presente estudio y a la evidencia actual, el uso de ácido tranexámico de forma rutinaria en pacientes con HIC espontáneo y no secundario a anticoagulación no se puede recomendar. Queda pendiente determinar si existe la posibilidad de utilizarlo en determinados subgrupos de pacientes. Es decir, existe la posibilidad de buscar criterios de inclusión más estrictos como por ejemplo spot sign positivo, la gravedad del cuadro, o la anticoagulación que pueden hacer que el ácido tranexámico tenga un rol en esos pacientes.

Dr. Nicolás M Ciarrocchi  
Coordinador Sección Neurointensivismo  
[www.nicolas.ciarrocchi@hiba.org.ar](mailto:www.nicolas.ciarrocchi@hiba.org.ar)