

Efecto de la infusión de ácido tranexámico en altas dosis por 24 horas en las muertes y eventos tromboembólicos en pacientes con hemorragia digestiva (HALT-IT): un estudio internacional aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

Catalina Reyes P.¹, Magdalena Ruiz-Esquide S.¹, Javier Rodríguez G.² y Luis Antonio Díaz P.³

Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Pregunta clínica

En pacientes con hemorragia digestiva, ¿Es útil el uso de ácido tranexámico con infusión en altas dosis durante 24 horas para disminuir la mortalidad?. Para responder a la pregunta clínica se discutirá el siguiente artículo de investigación: Roberts I, et al. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020; 395:1927-36¹¹.

Contexto

La hemorragia digestiva constituye la principal causa de hospitalización gastrointestinal en países desarrollados, generando más de medio millón de hospitalizaciones en Estados Unidos al año¹. Respecto a la hemorragia digestiva alta (HDA) (habitualmente proveniente del esófago, estómago y duodeno), las etiologías más frecuentes son las úlceras pépticas, várices esofágicas y neoplasias². Por su parte, el sangrado diverticular constituye la principal causa de hemorragia digestiva baja (HDB)³. La mortalidad depende de múltiples variables incluyendo la etiología, la edad y las comorbilidades. En efecto, la mortalidad puede alcanzar hasta un 20% en las hemorragias digestivas altas variceales y un 18% en la hemorragia digestiva baja en pacientes previamente hospitalizados^{4,5}.

El tratamiento inicial de la hemorragia digestiva

incluye la reanimación con cristaloides y la transfusión de hemoderivados. Respecto a este último punto, existe consenso en que el gatillo transfusional más adecuado es el umbral restrictivo (7 g/dL), excepto en pacientes con enfermedades cardiovasculares donde se debería considerar un umbral de al menos 8 g/dL^{2,6}. Adicionalmente, el uso de Omeprazol intravenoso en altas dosis debe ser administrado precozmente previo al estudio endoscópico en pacientes con sospecha de HDA, con el fin de disminuir la necesidad de tratamiento endoscópico y potencialmente el riesgo de resangrado⁷. Este punto es relevante, ya que un adecuado manejo inicial es crítico². De hecho, un estudio reciente demostró que en pacientes con hemorragia digestiva alta reanimados adecuadamente y manejados con terapia farmacológica estándar, el realizar endoscopia muy precoz (antes de 6 horas) no mejora los resultados, lo que destaca el rol del manejo inicial⁸.

Los trastornos de la coagulación pueden gatillar o ser consecuencia de una hemorragia digestiva, por lo que su pesquisa y corrección es un pilar fundamental del tratamiento médico. En otros escenarios como el traumatismo encéfalo craneal y hemorragia postparto, el ácido tranexámico ha demostrado disminuir el sangrado quirúrgico y la mortalidad por sangrado, sin aumento de eventos tromboembólicos^{9,10}. Sin embargo, no existía evidencia de calidad sobre el uso de ácido tranexámico en hemorragia digestiva. El estudio que se analizará a continuación tiene como objetivo evaluar el impacto del ácido tranexámico en la mortalidad y eventos trombo-embólicos en los pacientes con hemorragia digestiva aguda.

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Cirugía Digestiva, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 21 de diciembre 2021

Aprobado: 4 de junio 2022

Correspondencia a:

Dr. Luis Antonio Díaz P.
Departamento de Gastroenterología
Escuela de Medicina
Pontificia Universidad de Chile
Diagonal Paraguay 362, Santiago, Chile
Tel: +56 223543820
luisdiazpiga@gmail.com

Metodología

Características generales

Pacientes: Se incluyeron pacientes adultos (considerado en 16 o 18 años según la edad legal para cada país participante) con hemorragia digestiva. El diagnóstico de hemorragia digestiva fue clínico y se consideró como significativo aquel sangrado que comprometiese la vida, incluyendo pacientes con hipotensión, taquicardia, signos de shock, requerimientos de hemoderivados, endoscopia de urgencia o cirugía.

Grupo de comparación: Se utilizó comparación con placebo.

Intervención: Los pacientes elegibles fueron asignados para recibir placebo o ácido tranexámico tan pronto como fuera posible y se comenzó el tratamiento de inmediato. Se administró una dosis de carga de 1g de ácido tranexámico o placebo (Cloruro de Sodio 0,9%) disueltos en 100 mL de Cloruro de Sodio 0,9% infundida en 10 min por vía intravenosa, seguida de una dosis de mantención de 3 g de ácido tranexámico o placebo en 1 L de solución isotónica intravenosa, infundida a 125 mg/hr por 24 h.

Resultados (Outcome)

El resultado primario fue la muerte por hemorragia dentro de los primeros 5 días post aleatorización. Las causas de muerte fueron asignadas por el investigador local principal y revisadas por el jefe de investigación. Los *outcomes* secundarios fueron muerte por hemorragia entre 24 horas y 28 días de la aleatorización, mortalidad por causa-específica y otras causas a 28 días, resangrado dentro de 24 horas, 5 días y 28 días, cirugía o intervención radiológica, transfusión de hemoderivados, eventos tromboembólicos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular e infarto agudo al miocardio), convulsiones, otras complicaciones, días en unidad de cuidados intensivo y estatus funcional. El diagnóstico de eventos tromboembólicos fue establecido mediante definiciones estrictas y criterios diagnósticos que incluyeron presentación clínica, imagenología, biomarcadores de laboratorio y examen post-mortem.

Evaluación de la validez interna

Diseño del estudio: el *HALT-IT trial* es un estudio clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y multicéntrico (164 hospitales de 15 países).

Aleatorización: Un estadístico independiente generó números de aleatorización y tras ello se ad-

ministraron paquetes con el tratamiento. Cuando un paciente era inscrito en el estudio se seleccionaba el paquete de tratamiento enmascarado previamente con el número más bajo dentro de una caja de ocho paquetes. Se utilizó aleatorización en bloque, pero la aleatorización no fue estratificada. La adherencia a la asignación fue monitoreada durante el ensayo clínico y cualquier paquete fuera de secuencia utilizado fue inmediatamente señalado en la base de datos del ensayo y los investigadores re-entrenados. Finalmente se recolectaban los datos, incluso si el tratamiento no fue administrado.

Ciego: Se removieron las etiquetas del fabricante y se reemplazaron con la etiqueta del ensayo clínico y el número de randomización. Aparte del número de randomización, las etiquetas de tratamientos eran idénticas para ácido tranexámico y placebo. Los pacientes, personal de salud y aquellos evaluando los resultados fueron ciegos a la asignación.

Seguimiento: Se recolectaron los datos al momento del fallecimiento, alta hospitalaria o 28 días posterior a la randomización, el que ocurriese primero. Los investigadores y sus instituciones proporcionaron acceso directo a las fuentes de información para el monitoreo, auditoría e inspecciones regulatorias relacionadas al ensayo clínico.

Interrupción precoz: No.

Resultados

En las Tablas 1 y 2 se exponen los principales resultados del estudio. En el grupo placebo se incluyeron un total de 5.981 pacientes y en el grupo experimental 5.956 pacientes. El 89% fueron hemorragias digestivas altas, de las cuales se sospechó sangrado variceal en el 45%. Se registraron 1.112 muertes y la mediana de tiempo de mortalidad fueron 55 horas posteriores a la aleatorización. No hubo diferencias significativas en la mortalidad por sangrado a las 24 h, 5 días o 28 días posteriores a la aleatorización (Tabla 1).

En cuanto a los resultados secundarios, se observó un aumento de los eventos tromboembólicos venosos y convulsiones con el uso de ácido tranexámico respecto al placebo. Se examinó el efecto del ácido tranexámico ajustado por el nivel de ingreso del país señalado por el Banco Mundial, uso de terapia anticoagulante previa y presión arterial sistólica, sin variaciones en el riesgo relativo (Tabla 2).

Tabla 1. *Outcome* primario: Efecto del ácido tranexámico en mortalidad

Resultados	Ácido tranexámico n = 5.956	Placebo n = 5.981	RR (IC 95%)	RRR	RRA	NNT
Muerte por sangrado a 24 h	124 (2,1%)	120 (2,0%)	1,04 (0,8-1,33)	0,04	0,08	13,23
Muerte por sangrado a 5 días	222 (3,7%)	226 (3,8%)	0,99 (0,82-1,18)	-0,01	-0,05	19,49
Muerte por sangrado a 28 días	253 (4,2%)	262 (4,4%)	0,97 (0,82-1,15)	-0,03	-0,13	7,53
Muerte por cualquier causa a 28 días	564 (9,5%)	548 (9,2%)	1,03 (0,92-1,16)	0,03	0,31	3,26

RR: riesgo relativo; IC: Intervalo de confianza, RRR: Reducción de riesgo relativo; RRA: Reducción del riesgo absoluto; NNT: Número necesario a tratar.

Tabla 2. *Outcomes* secundarios: Efecto del ácido tranexámico en efectos adversos y complicaciones

Resultados	Ácido tranexámico n = 5.952	Placebo n = 5.977	RR (IC 95%)	RRR	RRA	NNT
Cualquier evento trombótico	86 (1,4%)	72 (1,2%)	1,20 (0,88-1,64)	0,20	0,24	4,16
Trombosis venosa profunda	23 (0,4%)	12 (0,2%)	1,92 (0,96-3,86)	0,92	0,19	5,39
Tromboembolismo pulmonar	28 (0,5%)	16 (0,3%)	1,76 (0,95-3,24)	0,76	0,20	4,93
Infarto agudo al miocardio	24 (0,4%)	28 (0,5%)	0,86 (0,50-1,48)	-0,14	-0,07	15,33
Accidente cerebrovascular	19 (0,3%)	18 (0,3%)	1,06 (0,56-2,02)	0,06	0,02	55,35
Insuficiencia renal	142 (2,4%)	157 (2,6%)	0,91 (0,73-1,14)	-0,09	-0,24	4,15
Insuficiencia hepática	196 (3,3%)	184 (3,1%)	1,07 (0,88-1,30)	0,07	0,21	4,66
Insuficiencia respiratoria	105 (1,8%)	131 (2,2%)	0,81 (0,62-1,04)	-0,20	-0,43	2,34
Sepsis	210 (3,5%)	216 (3,6%)	0,98 (0,81-1,18)	-0,02	-0,09	11,68
Neumonía	193 (3,2%)	174 (2,9%)	1,11 (0,91-1,36)	0,11	0,33	3,02
Convulsiones	38 (0,6%)	22 (0,4%)	1,73 (1,03-2,03)	0,73	0,27	3,70
Días en UCI	0,4 (0%)	0,4 (0%)	-0,06 (0,01-0,13)	0,00	0,00	35575

RR: riesgo relativo; IC: Intervalo de confianza, RRR: Reducción de riesgo relativo; RRA: Reducción del riesgo absoluto; NNT: Número necesario a tratar.

Comentarios

General

El presente estudio evalúa el efecto del ácido tranexámico en la mortalidad asociada al sangrado en hemorragia digestiva. De este se concluye que el ácido tranexámico no reduce la mortalidad asociada a sangrado, pero se asocia a un incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos venosos y convulsiones. El riesgo de re-sangrado fue similar en ambos grupos.

Riesgo de sesgo

En este trabajo existe un bajo riesgo de sesgo. Los grupos de intervención fueron aleatorizados y generados por secuencia con ocultamiento de la asignación. El sesgo de realización, es bajo por la utilización de doble-ciego, con ciego en la implementación de la terapia mediante el enmascaramiento adecuado de los paquetes de tratamiento por un tercero. Además del

ciego del análisis por parte de los clínicos. La pérdida de pacientes fue baja, con una exclusión de un total de 106 pacientes por errores en protocolo, de un total de 12.009 pacientes incluidos.

Relevancia de los resultados

El estudio es relevante dado que presenta un alto nivel evidencia para no recomendar el uso de ácido tranexámico en hemorragia digestiva, dado que ésta no disminuye la mortalidad respecto al placebo y aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos. No se observaron diferencias significativas en otros *outcomes* secundarios, ajustados por diversas variables previamente descritas.

Aplicabilidad externa

En términos generales este trabajo tiene una aplicabilidad externa adecuada porque fue construido con una amplia población en diversos países y hospitales.

El ácido tranexámico es un medicamento accesible y de bajo costo. Aunque sería interesante estudiar el efecto del ácido tranexámico en pacientes con hemorragia digestiva en Latinoamérica, es poco probable que esos resultados puedan generar un cambio en la evidencia actual.

Conclusiones

La terapia con ácido tranexámico en hemorra-

gia digestiva no demostró disminuir mortalidad ni riesgo de resangrado. Por otro lado, el uso de ácido tranexámico se asoció a un aumento de eventos tromboembólicos venosos y convulsiones. Los criterios de selección de los pacientes fueron clínicos, por lo que pudiesen haber existido clasificaciones erróneas, sin embargo, este escenario es similar a lo que ocurre en la práctica clínica habitual. Debido a sus riesgos y ausencia de beneficio, los resultados no recomiendan el uso de rutina del ácido tranexámico en pacientes con hemorragia digestiva.

Referencias

1. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156:254-72.e11.
2. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:899-917.
3. Oakland K, Guy R, Uberoi R, Hogg R, Mortensen N, Murphy MF, et al. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit. *Gut*. 2018;67:654-62.
4. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*. 2015;64:1680-704.
5. Oakland K, Chadwick G, East JE, Guy R, Humphries A, Jairath V, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2019;68:776-89.
6. Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:755.
7. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;:CD005415.
8. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, Chan HCH, Yip H-C, Chan SM, et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med*. 2020;382:1299-308.
9. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with postpartum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:2105-16.
10. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:1713-23.
11. HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1927-36.