



## REVISIÓN

# Aplicaciones del ácido tranexámico en los pacientes neurocríticos: revisión narrativa



Eva Esther Tejerina Álvarez<sup>a,c,\*</sup>, Irene Cavada Carranza<sup>b</sup>,  
Marcos Gómez Bermejo<sup>b</sup>, Teresa Molina García<sup>b</sup> y José Ángel Lorente Balanza<sup>a,c,d,e</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

<sup>d</sup> Departamento de Bioingeniería, Universidad Carlos III de Madrid, Leganés, Madrid, España

<sup>e</sup> Departamento Clínico, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

Recibido el 21 de septiembre de 2024; aceptado el 25 de noviembre de 2024

Disponible en Internet el 24 de febrero de 2025

## PALABRAS CLAVE

Ácido tranexámico;  
Daño cerebral agudo;  
Expansión del  
hematoma;  
Traumatismo  
craneoencefálico  
agudo;  
Hemorragia  
subaracnoidea;  
Hemorragia  
intracraneal

## KEYWORDS

Tranexamic acid;  
Acute brain injury;  
Hematoma  
expansion;

**Resumen** En los pacientes con hemorragia intracraneal, ya sea espontánea o traumática, la expansión del hematoma se asocia con peores resultados neurológicos y mayor mortalidad. La limitación del sangrado intracraneal y su expansión mediante la administración de un agente antifibrinolítico como el ácido tranexámico (ATX) puede mejorar potencialmente los desenlaces clínicos en los pacientes con daño cerebral agudo. Sin embargo, los estudios sobre el impacto del ATX en estos pacientes han mostrado resultados variables, y aún no está clara su eficacia, la dosificación adecuada y ni el momento óptimo de administración. El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia clínica sobre el uso adecuado del ATX en el tratamiento de las hemorragias intracraneales, tanto traumáticas como no traumáticas, y sus implicaciones para la práctica clínica.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

## Tranexamic acid applications in neurocritical patients: A narrative review

**Abstract** In patients with spontaneous or traumatic intracranial hemorrhage, hematoma expansion is associated with poorer neurological outcomes and increased mortality. The administration of an antifibrinolytic agent like tranexamic acid (TXA) may potentially improve clinical outcomes in patients with acute brain injury by preventing such intracranial expansion.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [evateje@gmail.com](mailto:evateje@gmail.com) (E.E. Tejerina Álvarez).

Acute traumatic brain injury;  
Subarachnoid hemorrhage;  
Intracranial hemorrhage

However, studies on the impact of TXA in these patients have yielded variable results, and its efficacy, appropriate dosing and optimal timing of administration remain unclear. The present review summarizes the clinical evidence regarding the proper use of tranexamic acid in the treatment of intracranial traumatic and non-traumatic hemorrhage, and its implications for clinical practice.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

## Introducción

El ácido tranexámico (ATX), un análogo sintético de la lisina, presenta propiedades antifibrinolíticas y antiinflamatorias, y ha demostrado ser eficaz para disminuir la necesidad de transfusión de hemoderivados en los pacientes quirúrgicos<sup>1,2</sup>, evitar la progresión del volumen de la hemorragia y controlar la inflamación asociada en los pacientes traumatizados<sup>3,4</sup>, y reducir la mortalidad en los pacientes con hemorragia perinatal<sup>5</sup>.

El uso del ATX, como agente antifibrinolítico, en los pacientes con enfermedad estructural neurológica aguda (traumatismo craneoencefálico [TCE], hemorragia subaracnoidea [HSA] o hemorragia intracraneal [HIC]), puede ayudar a reducir o prevenir la expansión del sangrado intracraneal y el aumento del riesgo asociado de muerte y discapacidad. Sin embargo, el papel del ATX sigue siendo controvertido<sup>6,7</sup> y existe incertidumbre con respecto a su beneficio clínico, la dosis recomendada y los riesgos asociados.

El objetivo de la presente revisión narrativa es resumir la evidencia clínica más relevante sobre los efectos del ATX en los pacientes neurocríticos, y establecer las recomendaciones de su uso sobre la base de la literatura revisada.

## Métodología

Se seleccionaron artículos en la plataforma PubMed, EMBASE, Science Direct y The Cochrane Database utilizando los términos: «tranexamic acid», «traumatic brain injury», «intracerebral hemorrhage» y «subarachnoid hemorrhage», utilizando el operador booleano «OR» y «AND».

## Impacto del uso del ATX en los pacientes con traumatismo craneoencefálico

El ensayo CRASH-2<sup>4</sup>, en el que se incluyeron 20.211 pacientes con traumatismos (intra y extracraneales) y hemorragia extracraneal importante, fue el primer estudio aleatorizado y controlado (ECA) que demostró que la administración temprana<sup>8</sup> (dentro de las 3 h posteriores a la lesión) del ATX reduce la mortalidad sin aumentar el riesgo de eventos adversos.

Las directrices europeas de 2016<sup>9</sup> recomiendan (grado 1A) el uso del ATX en los pacientes traumatizados que sangran o corren riesgo de sufrir una hemorragia significativa,

dentro de las primeras 3 h tras el trauma (grado 1B), y la administración de la primera dosis preferiblemente en el camino al hospital (grado 2C).

Posteriormente, se realizó un ECA anidado dentro del CRASH-2<sup>10</sup>, que incluyó a 270 pacientes traumatizados con, o en riesgo de hemorragia extracraneal significativa y TCE, definido por una escala de coma de Glasgow (GCS)  $\leq 14$  y una tomografía axial computarizada (TAC) compatible con lesión cerebral traumática. En este subgrupo, la administración de ATX se asoció con una reducción no significativa del crecimiento de hematomas (diferencia ajustada  $-3,8$  ml, intervalo de confianza [IC] del 95%:  $-11,5$ - $3,9$ ) y del desarrollo de nuevas hemorragias intracraneales. La tendencia no significativa hacia posibles beneficios clínicos, en términos de menor mortalidad y dependencia funcional, justificaron la realización de nuevos ensayos clínicos en esta población.

A continuación, el ensayo CRASH-3<sup>11</sup> incluyó 12.737 pacientes con TCE y GCS  $\leq 12$  o hemorragia intracraneal en la TAC y sin hemorragia extracraneal grave, que fueron aleatorizados a ATX (6.406, 50,3%) o placebo (6.331, 49,7%). Entre los 9.202 (72,2%) pacientes tratados en las 3 h tras la lesión, la mortalidad relacionada con lesiones craneales a los 28 días fue menor en el grupo del ATX (18,5 vs. 19,8%; riesgo relativo [RR]: 0,94; IC 95%: 0,86-1,02), en los pacientes con TCE de leve a moderado (GCS: 9-15) (RR: 0,78; IC 95%: 0,64-0,95), pero no en los pacientes con TCE grave (GCS: 3-8) (RR: 0,99; IC 95%: 0,91-1,07). El tratamiento precoz ( $< 3$  h) fue más eficaz que el tratamiento tardío ( $> 3$  h) en los pacientes con TCE leve y moderado ( $p = 0,005$ ), pero el tiempo transcurrido hasta el tratamiento no tuvo un efecto evidente en los pacientes con TCE grave ( $p = 0,73$ ). El riesgo de eventos oclusivos vasculares y de convulsiones fue similar en ambos grupos. El estudio CRASH-3 sugiere que la efectividad del AXT en el tratamiento del TCE depende de la gravedad de la lesión y del tiempo de inicio del tratamiento, pero presenta varias limitaciones. Estas incluyen criterios de inclusión subjetivos, cambios en el objetivo principal del estudio, y posibles sesgos en la clasificación de la causa de muerte. La validez externa es cuestionable debido a la participación mayoritaria de países de bajos ingresos. Además, el estudio carece de poder suficiente para analizar subgrupos y plantea dudas sobre la plausibilidad biológica de los resultados, ya que el AXT parece ser efectivo solo en casos de TCE leve a moderado, pero no para en el TCE grave<sup>7</sup>. El beneficio del uso de ATX en los pacientes con TCE podría no solo deberse a su efecto

antifibrinolítico y prevención de hemorragias, sino también a sus efectos antiinflamatorios, protección del endotelio y mejora de la función plaquetaria<sup>12</sup>.

Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han examinado los efectos del ATX en los pacientes con TCE<sup>13-21</sup>, y sus resultados se resumen en la [tabla 1](#). Las revisiones y metaanálisis anteriores a la publicación del estudio CRASH-3<sup>13-16</sup>, y que incluyeron mayoritariamente pacientes del estudio CRASH-2, concluyen que el ATX es eficaz para reducir el riesgo de expansión del hematoma, reducir la tasa de mortalidad y mejorar los resultados funcionales en los pacientes con TCE sin aumentar la tasa de eventos trombóticos. A partir del año 2020, las revisiones sistemáticas y metaanálisis<sup>17-21</sup> incorporan los resultados del estudio CRASH-3 (ensayo clínico más grande en el contexto de TCE y con el mayor peso en los metaanálisis publicados) y confirman los efectos del ATX sobre la reducción de la expansión del hematoma y la ausencia de eventos adversos asociados a su administración, pero los efectos encontrados sobre la mortalidad son heterogéneos. Es interesante señalar que las revisiones que demuestran un efecto sobre la mortalidad son aquellas que incluyen todos los pacientes del ensayo CRASH-2 (no solo a los pacientes con TCE), de forma que las conclusiones no pueden atribuirse concretamente a la población de pacientes con TCE.

Las únicas guías publicadas hasta el momento que mencionan el uso del ATX en los pacientes con TCE son las directrices para el manejo pre-hospitalario del TCE en su tercera edición<sup>22</sup>, en las que se hace referencia a 2 ensayos clínicos<sup>23,24</sup>. En estos estudios la administración extra-hospitalaria del ATX en los pacientes con TCE moderado o grave, no proporcionó ningún beneficio clínico, incluso aumentó la mortalidad. En base a los resultados de estos estudios y del estudio CRASH-3, estas guías no recomiendan el uso del ATX en el entorno pre-hospitalario.

En conclusión, la administración temprana del ATX podría ofrecer beneficios modestos en los pacientes con TCE leve a moderado, al disminuir el crecimiento de hemorragias intracraneales y reducir discretamente la mortalidad, pero no ha demostrado ningún efecto en los casos graves. Aunque el riesgo asociado de eventos adversos es bajo, dada la ausencia de un claro beneficio clínico, estos autores no recomiendan su uso en los pacientes con TCE grave. Únicamente se podría considerar su empleo en los pacientes con TCE leve o moderado (GCS: 9-15) y evidencia de sangrado intracraneal en la TAC inicial.

## Impacto del uso del ATX en los pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática

La hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma intracraneal (HSAa) representa aproximadamente el 5% de todos los ictus. Una de las principales causas de muerte y discapacidad de la HSAa es el resangrado del aneurisma, que ocurre antes de que se pueda realizar la oclusión del aneurisma entre el 10 y el 22% de los pacientes afectados, siendo su mayor incidencia en las primeras 24 h y, alcanzando su punto máximo en las primeras 6 h después del evento inicial<sup>25</sup>. Hasta el 60% de los pacientes que sufren un resangrado mueren, y otro 30% desarrollan secuelas graves<sup>26</sup>. La forma más efectiva de prevención del resangrado es la exclu-

sión del aneurisma roto de la circulación (endovascular o quirúrgica) lo más precozmente posible, de manera ideal en las primeras 24 h<sup>27</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, el tratamiento del aneurisma a menudo se pospone, ya sea por un retraso en el diagnóstico o por el traslado a un centro de tratamiento terciario<sup>28</sup>.

Los primeros estudios indicaron que la administración de antifibrinolíticos, previa a la oclusión del aneurisma, podría reducir la tasa de resangrado, pero sin mejoría de los resultados funcionales, probablemente a expensas de un mayor riesgo de isquemia cerebral diferida (ICD). Sin embargo, estos ensayos probaron el uso del fármaco antifibrinolítico en tratamientos prolongados, durante al menos 10 días, a altas dosis y no utilizaron de forma generalizada medidas específicas de prevención de la ICD<sup>29</sup>.

Posteriormente, el primer ECA que evaluó la administración temprana (dentro de las primeras 48 h desde el ingreso hospitalario), y a corto plazo (durante un máximo de 72 h) del ATX en 596 pacientes con HSA, mostró una reducción del riesgo de resangrado (2,4 vs. 10,8%), sin un aumento del riesgo de eventos isquémicos tardíos, y con una reducción de la mortalidad atribuible al resangrado del 80%, aunque sin mejoría de los resultados funcionales<sup>30</sup>. La siguiente actualización de la revisión Cochrane<sup>31</sup>, en la que se incluyó este estudio, concluye que los resultados del tratamiento a corto plazo son prometedores, pero que se necesitan ensayos adicionales.

El siguiente gran ECA es el estudio ULTRA recientemente publicado<sup>32</sup>. Fue diseñado con el objetivo de evaluar el efecto de la administración de ATX lo antes posible tras el diagnóstico de HSA (se excluyeron HSA de distribución perimesencefálica o de origen traumático, pero no se exigía la identificación de una anomalía vascular como causa de la HSA), y por un breve periodo de tiempo (hasta la oclusión del aneurisma o hasta un máximo de 24 h) para reducir el riesgo de ICD. Este estudio incluyó 955 pacientes (480 en el grupo tratado y 475 en el grupo control), la mayoría con una Escala Fisher grado IV (66 y 64%, respectivamente). No hubo diferencias significativas en los resultados funcionales a los 6 meses (porcentaje de pacientes con una puntuación favorable en la escala modificada de Rankin [mRS]: 0-3, 60 vs. 64%; *odds ratio* [OR]: 0,87; IC 95%: 0,67-1,13). Sin embargo, en un análisis secundario, la tasa de resultados funcionales excelentes (mRS: 0-2) fue menor en el grupo de ATX (48 vs. 56%; OR: 0,74; IC 95%: 0,57-0,96). No hubo diferencias en la mortalidad ni en la tasa de resangrados antes del tratamiento del aneurisma (10 vs. 14%; OR: 0,71; IC 95%: 0,48-1,04). Aunque, tampoco se identificó un aumento de eventos adversos con el uso de ATX, con tasas de ICD (23 vs. 22%; OR: 1,01; IC 95%: 0,74-1,37), y complicaciones tromboembólicas (11 vs. 13%; OR: 0,81; IC 95%: 0,48-1,38) similares en ambos grupos.

En la última revisión Cochrane publicada en 2022<sup>33</sup> y, desde la publicada con anterioridad<sup>31</sup>, solo se añadió este último ECA<sup>32</sup> a los previos. Los autores concluyen que el tratamiento antifibrinolítico, después de la implementación de medidas preventivas de isquemia y administrado dentro de las primeras 72 h, reduce el riesgo de nuevas hemorragias (RR: 0,65; IC 95%: 0,47-0,91,  $p=0,01$ ; 11 ensayos, 2.717 participantes; reducción del riesgo absoluto 7%, IC 95%: 3-12%; evidencia de calidad moderada), sin aumento del riesgo de ICD (RR: 1,10; IC 95%: 0,83-1,46;  $p=0,49$ ; 2

**Tabla 1** Principales metaanálisis que evalúan el efecto del ATX en los pacientes con TCE

| Autor                                     | Año  | Estudios incluidos y tamaño muestral (n.º de pacientes ATX/placebo)                                                                                                                                                                                                                                    | Mortalidad                                      | Resultados neurológicos                                                                          | Expansión del hematoma                         | Eventos adversos                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zehtabahi S et al. <sup>13</sup><br>2 ECA | 2014 | CRASH-2 Collaborators (2011) <sup>10</sup><br>(n = 133/137)<br>Yutthakasemsunt S (2013) [1*]<br>(n = 120/118)                                                                                                                                                                                          | RR: 0,64<br>(IC 95%:<br>0,41-1,02)<br>p = 0,77  | Muerte, estado vegetativo o dependencia total<br><br>RR: 0,77<br>(IC 95%: 0,59-1,02)<br>p = 0,76 | RR: 0,76<br>(IC 95%:<br>0,58-0,98)<br>p = 0,45 |                                                                                                                                                                  |
| Ker K et al. <sup>14</sup><br>2 ECA       | 2015 | CRASH-2 Collaborators (2011) <sup>10</sup><br>(n = 133/137)<br>Yutthakasemsunt S (2013) [1*]<br>(n = 120/120)                                                                                                                                                                                          | RR: 0,63<br>(IC 95%:<br>0,4-0,99)<br>p = 0,05   | Muerte o discapacidad<br><br>RR: 0,77<br>(IC 95%: 0,581,02)<br>p = 0,06                          | RR: 0,75<br>(IC 95%:<br>0,58-0,98)<br>p = 0,03 | IAM<br>RR: 0,51<br>(IC 95%: 0,09-2,73)<br>p = 0,43<br>Ictus<br>RR: 0,34<br>(IC 95%: 0,01-8,35)<br>p = 0,51<br>TVP<br>RR: 0,25<br>(IC 95%: 0,03-2,26)<br>p = 0,22 |
| Weng S et al. <sup>15</sup><br>5 ECA      | 2019 | CRASH-2 Perel P (2012) [2*]<br>(n = 133/137)<br>Yutthakasemsunt S (2013) [1*]<br>(n = 120/118)<br>Jokar A (2017) [3*] (n = 40/40)<br>Chakroun-Walha O (2018) [4*]<br>(n = 96/84)<br>Fakharian E (2018) [5*] (n = 74/75)                                                                                | RR: 0,83<br>(IC 95%:<br>0,60-1,16)<br>p = 0,28  | Favorables<br><br>RR: 1,07<br>(IC 95%: 0,96-1,13)<br>p = 0,30                                    | RR: 0,77<br>(IC 95%:<br>0,61-0,98)<br>p = 0,03 | Eventos trombóticos<br><br>RR: 0,95<br>(IC 95%: 0,50-1,79)<br>p = 0,87                                                                                           |
| Chen H y Chen M <sup>16</sup><br>6 ECA    | 2020 | CRASH-2 Collaborators (2011) <sup>10</sup><br>(n = 133/137)<br>Yutthakasemsunt S (2013) [1*]<br>(n = 120/118)<br>CRASH-2 Roberts I (2013) <sup>8</sup><br>(n = 10.093/10.114)<br>Jokar A (2017) [3*] (n = 40/40)<br>Chakroun-Walha O (2018) [4*]<br>(n = 96/84)<br>Fakharian E (2018) [5*] (n = 74/75) | RR: 0,91<br>(IC 95%:<br>0,85-0,97)<br>p = 0,004 | Desfavorables<br><br>RR: 0,72<br>(IC 95%: 0,47-1,11)<br>p = 0,14                                 | RR: 0,78<br>IC 95%:<br>(0,61-0,99)<br>p = 0,04 | Embolismo pulmonar<br><br>RR: 1,86<br>IC 95%: (0,42-8,29)<br>p = 0,42                                                                                            |

**Tabla 1** (continuación)

| Autor                            | Año  | Estudios incluidos y tamaño muestral (n.º de pacientes ATX/placebo) | Mortalidad                      | Resultados neurológicos         | Expansión del hematoma          | Eventos adversos                            |
|----------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|
| Yokobori S et al. <sup>17</sup>  | 2020 | CRASH-2 Collaborators (2011) <sup>10</sup> (n = 133/137)            | RR: 0,93<br>(IC 95%: 0,85-1,01) | Desfavorables                   |                                 | Complicaciones isquémicas o tromboembólicas |
| 7 ECA                            |      | Yutthakasemsunt S (2013) [1*] (n = 120/118)                         | p = 0,09                        | RR: 0,76<br>(IC 95%: 0,55-1,06) |                                 |                                             |
|                                  |      | Jokar A (2017) [3*] (n = 40/40)                                     |                                 | p = 0,60                        |                                 | RR: 1,33<br>(IC 95%: 0,35-5,04)             |
|                                  |      | Chakroun-Walha O (2018) [4*] (n = 96/84)                            |                                 |                                 |                                 | p = 0,68                                    |
|                                  |      | Fakharian E (2018) [5*] (n = 74/75)                                 |                                 |                                 |                                 |                                             |
|                                  |      | CRASH-3 (2019) <sup>11</sup> (n = 4.613/4.514)                      |                                 |                                 |                                 |                                             |
|                                  |      | Ebrahimi P (2019) [6*] (n = 40/40)                                  |                                 |                                 |                                 |                                             |
| July J y Pranata R <sup>18</sup> | 2020 | CRASH-2 Roberts I (2013) <sup>8</sup> (n = 10.060/10.067)           | RR: 0,92<br>(IC 95%: 0,88-0,97) | Desfavorables                   | RR: 0,79<br>(IC 95%: 0,64-0,97) | Eventos vasculares oclusivos                |
| 7 ECA                            |      | Yutthakasemsunt S (2013) [1*] (n = 120/118)                         | p = 0,002                       | RR: 0,93<br>(IC 95%: 0,72-1,21) | p = 0,03                        | RR: 0,85<br>(IC 95%: 0,71-1,02)             |
|                                  |      | Jokar A (2017) [3*] (n = 40/40)                                     |                                 | p = 0,59                        |                                 | p = 0,09                                    |
|                                  |      | Chakroun-Walha O (2018) [4*] (n = 96/84)                            |                                 |                                 |                                 |                                             |
|                                  |      | Fakharian E (2018) [5*] (n = 74/75)                                 |                                 |                                 |                                 |                                             |
|                                  |      | CRASH-3 (2019) <sup>11</sup> (n = 4.613/4.514)                      |                                 |                                 |                                 |                                             |
|                                  |      | Rowell SE (2019) [7*] (n = 312/309)                                 |                                 |                                 |                                 |                                             |
| Lawati K et al. <sup>19</sup>    | 2021 | CRASH-2 Perel P (2012) [2*] (n = 133/137)                           | RR: 0,95<br>(IC 95%: 0,88-1,02) | GOS < 4 o<br>GOS-E ≤ 4          | RR: 0,77<br>(IC 95%: 0,58-1,03) | RR: 0,97<br>(IC 95%: 0,85-1,11)             |
| 9 ECA                            |      | Yutthakasemsunt S (2013) [1*] (n = 120/118)                         | p = 0,18                        | RR: 0,9<br>(IC 95%: 0,69-1,17)  |                                 |                                             |
|                                  |      | Jokar A (2017) [3*] (n = 40/40)                                     |                                 | p = 0,45                        |                                 |                                             |
|                                  |      | Chakroun-Walha O (2018) [4*] (n = 96/84)                            |                                 |                                 |                                 |                                             |
|                                  |      | Fakharian E (2018) [5*] (n = 78/78)                                 |                                 |                                 |                                 |                                             |
|                                  |      | CRASH-3 (2019) <sup>11</sup> (n = 6.406/6.331)                      |                                 |                                 |                                 |                                             |
|                                  |      | Ebrahimi P (2019) [6*] (n = 40/40)                                  |                                 |                                 |                                 |                                             |
|                                  |      | Rowell SE (2020) [7*] (n = 657/309)                                 |                                 |                                 |                                 |                                             |
|                                  |      | Mousavinejad M (2020) [8*] (n = 20/20)                              |                                 |                                 |                                 |                                             |

**Tabla 1** (continuación)

| Autor                        | Año  | Estudios incluidos y tamaño muestral (n.º de pacientes ATX/placebo) | Mortalidad                      | Resultados neurológicos         | Expansión del hematoma                | Eventos adversos                |
|------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Huang H et al. <sup>20</sup> | 2022 | CRASH-2 Perel P (2012) [2*] (n = 133/137)                           | RR: 0,99<br>(IC 95%: 0,92-1,06) | GOS < 4                         | SMD: -0,35<br>(IC 95%: -0,62 - -0,08) | RR: 0,93<br>(IC 95%: 0,76-1,14) |
| 13 ECA                       |      | Yutthakasemsunt S (2013) [1*] (n = 120/118)                         | p = 0,73                        | RR: 0,96<br>(IC 95%: 0,82-1,11) | p = 0,01                              | p = 0,48                        |
|                              |      | Jokar A (2017) [3*] (n = 40/40)                                     |                                 | p = 0,57                        |                                       |                                 |
|                              |      | Chakroun-Walha O (2018) [4*] (n = 96/84)                            |                                 |                                 |                                       |                                 |
|                              |      | Fakharian E (2018) [5*] (n = 78/78)                                 |                                 |                                 |                                       |                                 |
|                              |      | CRASH-3 (2019) <sup>11</sup> (n = 6.406/6.331)                      |                                 |                                 |                                       |                                 |
|                              |      | Ebrahimi P (2019) [6*] (n = 40/40)                                  |                                 |                                 |                                       |                                 |
|                              |      | Rowell SE (2020) [7*] (n = 657/309)                                 |                                 |                                 |                                       |                                 |
|                              |      | Mousavinejad M (2020) [8*] (n = 20/20)                              |                                 |                                 |                                       |                                 |
|                              |      | Mojallal F (2020) [9*] (n = 56/44)                                  |                                 |                                 |                                       |                                 |
|                              |      | Mahmood A (2021) [10*] (n = 884/883)                                |                                 |                                 |                                       |                                 |
|                              |      | Bossers SM (2021) [11*] (n = 693/1.134)                             |                                 |                                 |                                       |                                 |
|                              |      | van Wessem K (2021) [12*] (n = 120/114)                             |                                 |                                 |                                       |                                 |
| Song JX et al. <sup>21</sup> | 2024 | CRASH-2 Perel P (2012) [2*] (n = 133/137)                           | RR: 0,92<br>(IC 95%: 0,85-1,00) |                                 | RR: 0,78<br>(IC 95%: 0,62-0,97)       | Embolismo pulmonar              |
| 10 ECA                       |      | Yutthakasemsunt S (2013) [1*] (n = 120/118)                         | p = 0,05                        |                                 | p = 0,03                              | RR: 1,33<br>(IC 95%: 0,56-3,15) |
|                              |      | Jokar A (2017) [3*] (n = 40/40)                                     |                                 |                                 |                                       | p = 0,52                        |
|                              |      | Chakroun-Walha O (2018) [4*] (n = 96/84)                            |                                 |                                 |                                       |                                 |
|                              |      | Fakharian E (2018) [5*] (n = 78/78)                                 |                                 |                                 |                                       |                                 |
|                              |      | CRASH-3 (2019) <sup>11</sup> (n = 4.613/4.514)                      |                                 |                                 |                                       |                                 |
|                              |      | Ebrahimi P (2019) [6*] (n = 40/40)                                  |                                 |                                 |                                       |                                 |
|                              |      | Rowell SE (2020) [7*] (n = 657/309)                                 |                                 |                                 |                                       |                                 |
|                              |      | Mousavinejad M (2020) [8*] (n = 20/20)                              |                                 |                                 |                                       |                                 |
|                              |      | Safari H (2021) [13*] (n = 47/47)                                   |                                 |                                 |                                       |                                 |

ECA: ensayo clínico aleatorizado; GOS: Glasgow Outcome Scale; GOS-E: Glasgow Outcome Scale Extended; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo; SMD: standardized mean difference; TVP: trombosis venosa profunda.

\*Referencia en material adicional.



**Tabla 2** Principales metaanálisis que evalúan el efecto del ATX en los pacientes con HSA

| Autor                                                     | Año  | Estudios incluidos y tamaño muestral (n° pacientes ATX/placebo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Mortalidad                                      | Resultados neurológicos                                                                          | Resangrado                                           | Eventos adversos                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Roos YB et al. <sup>29</sup><br>9 ECA                     | 2003 | Girvin JP (1973) [14*] (n = 39/27)<br>Van Rossum J (1977) [15*] (n = 26/25)<br>Chandra B (1978) [16*] (n = 20/19)<br>Maurice-Williams RS [17*] (1978) (n = 25/25)<br>Kaste M (1979) [18*] (n = 32/32)<br>Fodstad H (1981) [19*] (n = 30/29)<br>Vermeulen M (1984) [20*] (n = 241/238)<br>Tsementzis SA (1990) [21*] (n = 50/50)<br>Roos Y (2000) [22*] (n = 229/233)                                                 | OR: 0,99<br>(IC 95%:<br>0,79-1,24)<br>p = 0,23  | Muerte, estado vegetativo, discapacidad grave<br><br>OR: 1,12<br>(IC 95%: 0,88-1,43)<br>p = 0,75 | OR: 0,45<br>(IC 95%:<br>0,32-0,61)<br>p < 0,0001     | ICD<br>OR: 1,34<br>(IC 95%: 0,98-1,82)<br>p = 0,07<br><br>Hidrocefalia<br>OR: 1,24<br>(IC 95%: 0,86-1,85)<br>p = 0,3      |
| Baharoglu MI et al. <sup>31</sup><br>10 ECA               | 2013 | Girvin JP (1973) [14*] (n = 39/27)<br>Van Rossum J (1977) [15*] (n = 26/25)<br>Chandra B (1978) [16*] (n = 20/19)<br>Maurice-Williams RS (1978) [17*] (n = 25/25)<br>Kaste M (1979) [18*] (n = 32/32)<br>Fodstad H (1981) [19*] (n = 30/29)<br>Vermeulen M (1984) [20*] (n = 241/238)<br>Tsementzis SA (1990) [21*] (n = 50/50)<br>Roos Y (2000) [22*] (n = 229/233)<br>Hillman J (2002) <sup>30</sup> (n = 254/251) | OR: 1<br>(IC 95%:<br>0,85-1,18)<br>p = 0,98     | Muerte, estado vegetativo, discapacidad grave<br><br>OR 1,02<br>(IC 95%: 0,91-1,15)<br>p = 0,71  | OR: 0,44<br>(IC 95%:<br>0,26-0,75)<br>p = 0,002      | ICD<br>OR: 1,34<br>(IC 95%: 0,88-2,03)<br>p = 0,17<br><br>Hidrocefalia<br>OR: 1,17<br>(IC 95%: 0,87-1,55)<br>p = 0,03     |
| Feng Y y Chen H <sup>34</sup><br>4 ECA<br>1 Observacional | 2021 | Fodstad H (1981) [19*] (n = 30/29)<br>Vermeulen M (1984) [20*] (n = 241/238)<br>Wijdicks EF (1989) [23*] (n = 119/238)<br>Post R (2019) [24*] (n = 119/390)<br>Post R (2021) <sup>32</sup> (n = 480/475)                                                                                                                                                                                                             | OR: 0,94<br>(IC 95%:<br>0,75-1,18)<br>p = 0,61  | Desfavorables<br><br>OR: 0,95<br>(IC 95%: 0,61-1,48)<br>p = 0,82                                 | OR: 0,62<br>(IC 95%:<br>0,41-0,93)<br>p = 0,02       | ICD<br>OR: 1,34<br>(IC 95%: 0,78-2,04)<br>p = 0,34<br><br>Hidrocefalia<br>1,17<br>(IC 95%: 0,94-1,46)<br>p = 0,17         |
| Liu L et al. <sup>35</sup><br>7 ECA                       | 2021 | Fodstad H (1981) [19*] (n = 30/29)<br>Vermeulen M (1984) [20*] (n = 241/238)<br>Wijdicks EF (1989) [23*] (n = 119/238)<br>Tsementzis SA (1990) [21*] (n = 50/50)<br>Roos Y (2000) [22*] (n = 229/233)<br>Hillman J (2002) <sup>30</sup> (n = 254/251)<br>Post R (2021) <sup>32</sup> (n = 480/475)                                                                                                                   | DR: 0,00<br>(IC 95%:<br>-0,00-0,04)<br>p = 0,91 | Favorables<br>(GOS $\geq$ 4)<br><br>DR: -0,01<br>(IC 95%: -0,05-0,02)<br>p = 0,51                | DR: -0,06<br>(IC 95%: -0,09<br>- -0,03)<br>p = 0,000 | ICD<br>DR: 0,00<br>(IC 95%:<br>-0,03-0,03)<br>p = 0,96<br><br>Hidrocefalia<br>DR: 0,04<br>(IC 95%: 0,01-0,08)<br>p = 0,02 |

Tabla 2 (continuación)

| Autor                                    | Año  | Estudios incluidos y tamaño muestral (n° pacientes ATX/placebo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Mortalidad                                     | Resultados neurológicos                                                                 | Resangrado                                        | Eventos adversos                                                                                                      |
|------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ren J et al. <sup>36</sup><br>10 ECA     | 2022 | van Rossum J (1977) [15*] (n = 26/25)<br>Chandra B (1978) [16*] (n = 20/19)<br>Maurice-Williams RS (1978) [17*] (n = 25/25)<br>Kaste M (1979) [18*] (n = 32/32)<br>Fodstad H (1980) [25*] (n = 53/52)<br>Vermeulen M (1984) [20*] (n = 241/238)<br>Tsementzis SA (1990) [21*] (n = 50/50)<br>Roos Y (2000) [22*] (n = 229/233)<br>Hillman J (2002) <sup>30</sup> (n = 254/251)<br>Post R (2021) <sup>32</sup> (n = 480/475)                                                                                                                  | RR: 1,00<br>(IC 95%:<br>0,81-1,22)<br>p = 0,97 | Favorables<br>(mRS < 3)<br><br>RR: 0,99<br>(IC 95%: 0,88-1,11)<br>p = 0,86              | RR: 0,53<br>(IC 95%:<br>0,39-0,71)<br>p < 0,0001  | ICD<br>RR: 1,18<br>(IC 95%: 0,89-1,56)<br>p = 0,24<br><br>Hidrocefalia<br>RR: 1,13<br>(IC 95%: 1,02-1,24)<br>p = 0,01 |
| Ghaith HS et al. <sup>37</sup><br>13 ECA | 2022 | Van Rossum J (1977) [15*] (n = 26/25)<br>Chandra B (1978) [16*] (n = 20/19)<br>Maurice-Williams RS (1978) [17*] (n = 25/25)<br>Kaste M (1979) [18*] (n = 32/32)<br>Gelmers HJ (1980) [26*] (n = 26/31)<br>Fodstad H (1981) [19*] (n = 30/29)<br>Fodstad H (1981) [27*] (n = 21/20)<br>Vermeulen M (1984) [20*] (n = 241/238)<br>Tsementzis SA (1990) [21*] (n = 50/50)<br>Roos Y (2000) [22*] (n = 229/233)<br>Hillman J. (2002) <sup>30</sup> (n = 254/251)<br>Post R (2021) <sup>32</sup> (n = 480/475)                                    | RR: 1,00<br>(IC 95%:<br>0,81-1,24)<br>p = 0,97 | Favorables<br>(mRS: 0-3 o GOS = 1)<br><br>RR: 0,98<br>(IC 95%: 0,91-1,06)<br>p = 0,69   | RR: 0,56<br>(IC 95%:<br>0,44-0,72]<br>p < 0,00001 | ICD<br>RR: 1,22<br>(IC 95%: 0,89-1,66)<br>p = 0,22<br><br>Hidrocefalia<br>RR: 1,1<br>(IC 95%: 1-1,21)<br>p = 0,05     |
| Shi M et al. <sup>38</sup><br>13 ECA     | 2022 | Gibbs JR (1971) [28*] (n = 22/25)<br>Van Rossum J (1977) [15*] (n = 26/25)<br>Chandra B (1978) [16*] (n = 20/19)<br>Maurice-Williams RS [17*] (1978) (n = 25/25)<br>Fodstad H (1978) [29*] (n = 23/23)<br>Kaste M (1979) [18*] (n = 32/32)<br>Fodstad H (1981) [19*] (n = 30/29)<br>Fodstad H (1981) [27*] (n = 21/20)<br>Vermeulen M (1984) [20*] (n = 241/238)<br>Tsementzis SA (1990) [21*] (n = 50/50)<br>Roos Y (2000) [22*] (n = 229/233)<br>Hillman J (2002) <sup>30</sup> (n = 254/251)<br>Post R (2021) <sup>32</sup> (n = 480/475) | RR: 0,96<br>(IC 95%:<br>0,84-1,10)<br>p = 0,55 | Desfavorables<br>(mRS ≥ 4 o GOS ≤ 3)<br><br>RR: 1,04<br>(IC 95%: 0,95-1,15)<br>p = 0,41 | RR: 0,59<br>(IC 95%:<br>0,43-0,82)<br>p = 0,001   | ICD<br>RR: 1,17<br>(IC 95%: 0,95-1,46)<br>p = 0,15<br><br>Hidrocefalia<br>RR: 1,09<br>(IC 95%: 0,99-1,2)<br>p = 0,10  |



**Tabla 2** (continuación)

| Autor                           | Año  | Estudios incluidos y tamaño muestral (n° pacientes ATX/placebo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Mortalidad                                  | Resultados neurológicos                                                                                             | Resangrado                                   | Eventos adversos                                                                                                     |
|---------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Germans MR et al. <sup>33</sup> | 2022 | Girvin JP (1973) [14*] (n = 39/27)<br>Van Rossum J (1977) [15*] (n = 26/25)<br>Chandra B (1978) [16*] (n = 20/19)<br>Maurice-Williams RS (1978) [17*] (n = 25/25)<br>Kaste M (1979) [18*] (n = 32/32)<br>Fodstad H (1981) [19*] (n = 30/29)<br>Vermeulen M (1984) [20*] (n = 241/238)<br>Tsementzis SA (1990) [21*] (n = 50/50)<br>Roos Y (2000) [22*] (n = 229/233)<br>Hillman J (2002) <sup>30</sup> (n = 254/251)<br>Post R (2021) <sup>32</sup> (n = 480/475)                                       | RR: 1,02<br>(IC 95%: 0,90-1,16)<br>p = 0,77 | Muerte, estado vegetativo, discapacidad grave<br><br>RR: 1,03<br>(IC 95%: 0,94-1,13)<br>p = 0,53                    | RR: 0,65<br>(IC 95%: 0,47-0,91)<br>p = 0,01  | ICD<br>RR: 1,17<br>(IC 95%: 0,9-1,51)<br>p = 0,25<br><br>Hidrocefalia<br>RR: 1,09<br>(IC 95%: 0,99-1,21)<br>p = 0,09 |
| Fatima K et al. <sup>39</sup>   | 2023 | Van Rossum J (1977) [15*] (n = 26/25)<br>Chandra B (1978) [16*] (n = 20/19)<br>Maurice-Williams RS (1978) [17*] (n = 25/25)<br>Kaste M (1979) [18*] (n = 32/32)<br>Gelmers HJ (1980) [26*] (n = 26/31)<br>Fodstad H (1981) [19*] (n = 30/29)<br>Vermeulen M (1984) [20*] (n = 241/238)<br>Tsementzis SA (1990) [21*] (n = 50/50)<br>Roos Y (2000) [22*] (n = 229/233)<br>Hillman J (2002) <sup>30</sup> (n = 254/251)<br>Post R (2019) [24*] (n = 119/390)<br>Post R (2021) <sup>32</sup> (n = 480/475) | OR: 0,92<br>(IC 95%: 0,72-1,45)<br>p = 0,5  | Muerte, estado vegetativo, discapacidad grave (mRS ≥ 4 o GOS ≤ 3)<br><br>OR: 1,02<br>(IC 95%: 0,86-1,2)<br>p = 0,85 | OR: 0,55<br>(IC 95%: 0,4-0,75)<br>p = 0,0002 | ICD<br>OR 1,19<br>(IC 95%: 0,88-1,6)<br>p = 0,26                                                                     |

DR: diferencia de riesgos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GOS: Glasgow Outcome Scale; IC: intervalo de confianza; ICD: isquemia cerebral diferida; mRS: escala modificada de Rankin; RR:: riesgo relativo; OR: *odds ratio*.

\*Referencia en material adicional.

ensayos, 1.318 participantes; evidencia de alta calidad), pero no mejora la supervivencia global ni la posibilidad de independencia funcional. Estos resultados son congruentes con los reportados en las diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados<sup>29,31,33-39</sup>, cuyos resultados se resumen en la [tabla 2](#), aunque los estudios analizados presentan una gran heterogeneidad, en dosis, tiempo de inicio y duración de tratamiento<sup>40</sup>.

En un análisis post hoc del estudio ULTRA<sup>41</sup>, se incluyeron a los 813 participantes con un aneurisma cerebral confirmado en angiografía por TAC y/o angiografía por sustracción digital. No hubo diferencias en el resultado funcional (mRS: 0-3, 58% en el grupo de ATX y 60% en el grupo control, OR: 0,92; IC 95%: 0,69-1,24), ni en ninguno de los desenlaces secundarios: excelente resultado clínico (mRS: 0-2; OR: 0,76; IC 95%: 0,57-1,03), mortalidad por todas las causas a los 30 días (OR: 0,91; IC 95%: 0,65-1,28) y a los 6 meses (OR: 1,10; IC 95%: 0,80-1,52). Sin embargo, se observó una disminución del resangrado antes del tratamiento del aneurisma (11,2 vs. 16,1%; OR: 0,66; IC 95%: 0,44-0,99), de nuevo sin aumento en la incidencia de ICD (OR: 0,99; IC 95%: 0,72-1,36).

Un nuevo análisis post hoc del estudio ULTRA<sup>42</sup> investigó el impacto del tiempo transcurrido hasta el inicio del ATX sobre el resangrado y el resultado funcional tras una HSAa. Se incluyeron 807 pacientes estratificados en 3 categorías, en función del momento de inicio del tratamiento (0-3, 3-6 y más de 6 h). Los pacientes del grupo de ATX presentaron menos episodios de resangrado (16,2 vs. 19,9%; *hazard ratio* [HR]: 0,86; IC 95%: 0,62-1,19), y se comprobó que el momento de inicio de AXT tuvo un efecto significativo en la tasa de resangrado ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, solo se observó un efecto protector cuando el ATX se inició después de 6 h (reducción de la tasa absoluta del 1,4%), clínicamente no relevante, dado el bajo número de resangrados en esta categoría de tiempo, con un impacto global mínimo en la tasa total de resangrados. El tratamiento con ATX no mostró ningún efecto sobre la obtención de un resultado funcional favorable (OR: 0,96; IC 95%: 0,72-1,27), sin evidencia de modificación del efecto por el momento de inicio del ATX ( $p = 0,53$ ).

Recientemente se han publicado las guías americanas de 2023 de la AHA/ASA<sup>43</sup>, que hacen referencia al estudio ULTRA. Estas guías no recomiendan el uso rutinario del AXT en los pacientes con HSAa (recomendación de clase 3, nivel de evidencia A) debido a la variabilidad de los resultados en los ensayos publicados. Sin embargo, consideran la posibilidad de su uso con una duración corta en los pacientes cuyo tratamiento del aneurisma se retrase por circunstancias logísticas o médicas.

En resumen, la administración del AXT en los pacientes con HSAa antes de la oclusión del aneurisma puede reducir el riesgo de resangrado, sin aumento de eventos adversos, pero sin mejoría de los resultados funcionales ni disminución de la mortalidad. Por tanto, estos autores consideran que los agentes antifibrinolíticos no deben usarse de forma rutinaria, pero pueden ser una opción terapéutica utilizados por un periodo breve ( $< 72$  h) para reducir el riesgo de resangrado, en los pacientes con un retraso inevitable de la oclusión del aneurisma ( $> 24$  h), y sin contraindicaciones médicas como factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones tromboembólicas (historia

previa de enfermedad tromboembólica o de hipercoagulabilidad, alteraciones ECG agudas, elevación de la troponina o síntomas de tromboembolismo) y/o insuficiencia renal grave (creatinina  $> 1,7$  mg/dl). La administración de ATX se debe suspender entre 2-4 h antes del procedimiento endovascular, dado que la arteriografía, por sí misma, tiene riesgo tromboembólico.

## Impacto del uso del ATX en los pacientes con hemorragia intracraneal espontánea

Aunque la hemorragia intracraneal (HIC) no traumática o espontánea representa solo entre 10-20% de todos los accidentes cerebrovasculares, es responsable de casi la mitad de todas las muertes por ictus y se asocia con una morbilidad significativa<sup>44</sup>. La expansión del hematoma (EH) (definida como un incremento mayor o igual a 6 ml o del 33% del hematoma basal) se produce en hasta un tercio de los pacientes tras una HIC y es la principal causa de deterioro neurológico. En casi la mitad de los pacientes, la EH ocurre en las primeras 24 h del inicio de los síntomas, siendo más frecuente en las primeras 4-6 h, y se asocia a peor pronóstico, mayor discapacidad funcional y mortalidad<sup>45</sup>.

El primer estudio que estudió el uso del ATX en la HIC espontánea fue el TICH-2<sup>46</sup>. Se trata de un ECA que comparó el tratamiento con ATX con placebo, en el que se incluyeron 2.325 pacientes de 12 países. La administración de ATX produjo una reducción significativa pero modesta de la EH (OR: 0,80; IC 95%: 0,66-0,8;  $p = 0,03$ ) y de la mortalidad precoz a los 7 días (OR: 0,73; IC 95%: 0,53-0,99;  $p = 0,04$ ), pero sin diferencias significativas en el resultado funcional ni en la mortalidad a los 90 días. Sin embargo, se identificó un subgrupo de pacientes con una presión arterial sistólica (PAS) inicial menor o igual a 170 mmHg, en los que la administración de ATX se asoció a una mejora en la puntuación de la escala de Rankin modificada (mRS) a los 90 días (OR: 0,73; IC 95%: 0,59-0,9). Este resultado puede estar confundido por el efecto de la gravedad de la HIC, dado que los hematomas de mayor volumen se acompañan de cifras mayores de PAS y peores resultados<sup>47</sup>. El empleo de ATX no se asoció con un aumento de eventos tromboembólicos ni otros eventos adversos graves. Una de las limitaciones de este estudio se debe a la heterogeneidad de la población incluida, con una gran proporción de pacientes con hemorragia intraventricular (32%). La falta de beneficio del ATX podría deberse a que la mayoría de los pacientes fueron tratados más de 3 h después del inicio de la hemorragia, fuera de la ventana ideal para prevenir la EH. Por otro lado, dado que la recuperación funcional de la HIC puede tardar varios meses (hasta 6 meses), quizás hubiera sido necesario ampliar el tiempo de seguimiento<sup>48</sup>.

En un ensayo clínico posterior (TICH-NOAC)<sup>49</sup> de pequeño tamaño muestral se incluyeron 63 pacientes con HIC que recibían anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K. En este estudio la incidencia de EH (38 vs. 45%, aOR: 0,63; IC 95%: 0,22-1,82;  $p = 0,40$ ), la mortalidad (47 vs. 42%, aOR: 1,07; IC 95%: 0,37-3,04;  $p = 0,91$ ) y las complicaciones tromboembólicas (13 vs. 6%, aOR: 1,86; IC 95%: 0,37-9,50;  $p = 0,45$ ) no difirieron entre el grupo tratado con ATX en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, este ensayo se

**Tabla 3** Principales ECA que evalúan el efecto del ATX en los pacientes con HIC espontánea e identificación de «spot sign»

| Autor                                                | Año  | Tamaño muestral (n° pacientes ATX/placebo)                  | Mortalidad                                                                                                           | Resultados neurológicos                                                                                                                              | Expansión del hematoma                                                                                                 | Eventos tromboembólicos                                                                                              |
|------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meretoja A et al. <sup>50</sup><br>STOP-AUST         | 2020 | 100 (50/50)                                                 | 26 vs. 16%<br>OR: 2,38<br>(IC 95%:<br>0,66-8,67)<br>p = 0,19                                                         | OR: 1,0<br>(IC 95%:<br>0,63-1,61)<br>P = 0,97                                                                                                        | 44 vs. 52%<br>OR: 0,72<br>(IC 95%:<br>0,32-1,59)<br>p = 0,41                                                           | 2 vs. 4%<br>OR: 0,49<br>(IC 95%:<br>0,04-5,58)<br>p = 0,57                                                           |
| Ovensen C et al. <sup>51</sup><br>Subgrupo de TICH-2 | 2021 | 254<br>Con «spot sign»: (30/34)<br>Sin «spot sign»: (95/95) | Con «spot sign»:<br>HR: 1,50<br>(IC 95%:<br>0,62-3,67)<br><br>Sin «spot sign»:<br>HR: 0,75<br>(IC 95%:<br>0,36-1,55) | Desfavorables (mRS: 4-6)<br><br>Con «spot sign»:<br>OR: 0,72<br>(IC 95%:<br>0,21-2,55)<br><br>Sin «spot sign»:<br>OR: 1,18<br>(IC 95%:<br>0,60-2,32) | Con «spot sign»:<br>aOR: 0,85<br>(IC 95%:<br>0,29-2,46)<br><br>Sin «spot sign»:<br>aOR: 0,77<br>(IC 95%:<br>0,41-1,45) | Con «spot sign»:<br>OR: 1,15<br>(IC 95%:<br>0,21-6,17)<br><br>Sin «spot sign»:<br>OR: 0,65<br>(IC 95%:<br>0,18-2,39) |
| Liu J et al. <sup>52</sup><br>TRAIGE                 | 2021 | 171 (36/34)                                                 | 8,1 vs. 10,0%<br>OR: 0,82<br>(IC 95%:<br>0,28-2,37)<br>p = 0,71                                                      | Desfavorables (mRS: 4-6)<br><br>OR: 1,23<br>(IC 95%:<br>0,65-2,33)<br>p = 0,53                                                                       | 40,4 vs. 41,5%<br>OR: 0,96<br>(IC 95%:<br>0,52-1,77)<br>p = 0,89                                                       | 1,2 vs. 1,3%<br>p = 0,96                                                                                             |

aOR: odds ratio ajustada; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; mRS: escala de Rankin modificada; OR: odds ratio;

interrumpió prematuramente debido al agotamiento de los fondos.

Tras el estudio TICH-2, se ha puesto especial énfasis en identificar los pacientes con mayor riesgo de EH y, por tanto, con mayor beneficio potencial del empleo de ATX. El «spot sign» en una angiografía por TAC o en un TAC con contraste, que indica una extravasación de contraste y fuga activa de sangre en la zona del hematoma, es un predictor de EH. Sin embargo, estudios recientes como el STOP-AUST, publicado en 2020<sup>50</sup> y otros 2 en 2021, un análisis de un subgrupo preespecificado del ensayo TICH-2<sup>51</sup> y el estudio TRAIGE<sup>52</sup>, no encontraron beneficios significativos del ATX en los pacientes con «spot sign» en términos de EH, resultados funcionales, mortalidad, ni eventos tromboembólicos. Aunque se observó una ligera tendencia a menor mortalidad en el estudio TRAIGE<sup>52</sup>, los resultados no fueron concluyentes debido a limitaciones como el pequeño tamaño muestral, en probable relación con la dificultad para la realización de pruebas de imagen en tiempo óptimo, así como la correcta identificación del «spot sign»<sup>53</sup>, y el retraso en el tratamiento. Los resultados de estos estudios se resumen en la [tabla 3](#).

En conjunto, los principales metaanálisis y revisiones sistemáticas que evalúan el empleo del ATX en los pacientes con HIC espontánea<sup>54-60</sup>, cuyos resultados se recogen en la [tabla 4](#), concluyen que el ATX reduce la EH, pero sin que

se traduzca en un beneficio significativo en el desenlace funcional o en la mortalidad del paciente.

Por último, recientemente se han publicado los resultados del estudio STOP-MSU<sup>61</sup>. Se trata de un ECA, que incluyó 202 pacientes, con el objetivo de determinar el efecto del tratamiento con ATX en las 2 h posteriores a la HIC. No se han obtenido diferencias en comparación con placebo en ninguno de los siguientes desenlaces: EH a las 24 h (43 vs. 38%, OR: 1,31; IC 95%: 0,72-2,40; p = 0,37), resultado funcional en el día 90 (OR: 0,83; IC 95%: 0,60-1,14), mortalidad a los 7 días (8 vs. 8%, OR: 1,08; IC 95%: 0,35-3,35), mortalidad a los 90 días (18 vs. 15%, OR: 1,61; IC 95%: 0,65-3,98), sin observar tampoco ninguna diferencia significativa en el análisis por subgrupos. Entre los factores que pueden haber contribuido a estos hallazgos se encuentra la inclusión de los pacientes con hematomas relativamente pequeños y profundos, y el pequeño crecimiento absoluto medio de los hematomas basales a las 24 h. Este estudio presenta como limitaciones un pequeño tamaño muestral, y que únicamente se registró la PAS inicial del paciente, por lo que no se pudo estudiar la posible interacción entre el efecto del ATX y el control de la PAS en la EH.

En las últimas guías de la AHA/ASA<sup>62</sup> no se establece ninguna recomendación para el uso del ATX en los pacientes con HIC y se hace referencia con un grado de evidencia 2b a que en los pacientes con HIC espontánea (con o sin «spot sign»),

**Tabla 4** Principales metaanálisis que evalúan el efecto del ATX en los pacientes con HIC espontánea

| Autor                                                                                       | Año  | Estudios incluidos y tamaño muestral (n.º de pacientes ATX/placebo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Mortalidad                                     | Resultados neurológicos                                                                                   | Expansión del hematoma                         | Eventos adversos                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Wang X et al. <sup>54</sup><br>6 ECA                                                        | 2021 | Sprigg N (TICH-1) (2014) [30*]<br>(n = 16/8)<br>Arumugam A (2015) [31*] (n = 15/15)<br>Sprigg n (TICH-2) (2018) <sup>46</sup><br>(n = 1161/1164)<br>Meretoja A (2020) <sup>50</sup> (n = 50/50)<br>Ni J (2020) [32*] (n = 13/77)<br>Liu J (TRAIGE) (2021) <sup>52</sup> (n = 89/82)                                                                                                                                                      | RR: 1,01<br>(IC 95%:<br>0,87-1,18)<br>p = 0,86 | Favorables<br>(mRS ≤ 2)<br><br>RR: 1,10<br>(IC 95%: 0,92-1,32)<br>p = 0,27                                | RR: 0,87<br>(IC 95%:<br>0,77-0,99)<br>p = 0,03 | Eventos tromboembólicos<br><br>RR: 1,20<br>(IC 95%:<br>0,85-1,69)<br>p = 0,30         |
| Guo Y et al. <sup>55</sup><br>5 ECA<br>Un análisis <i>post-hoc</i><br>Un análisis subgrupos | 2021 | Sprigg N (TICH-1)(2014) [30*]<br>(n = 16/8)<br>Arumugam A (2015) [31*] (n = 15/15)<br>Sprigg N (TICH-2) (2018) <sup>46</sup><br>(n = 1161/1164)<br>Meretoja A (STOP-AUST) (2020) <sup>50</sup><br>(n = 50/50)<br>Law ZK. Post-hoc TICH – 2 (2020) [33*]<br>(n = 2325)<br>Ovesen C. Subgrupos TICH-2 (2021) <sup>51</sup><br>(n = “spot sign” positivo: 27/30 y<br>“spot sign” negativo: 80/78)<br>Liu J (2021) <sup>52</sup> (n = 89/82) | OR: 1,02<br>(IC 95%:<br>0,84-1,23)<br>p = 0,83 | Desfavorables<br>(muerte o discapacidad)<br>(mRS: 4-6)<br><br>OR: 0,99<br>(IC 95%: 0,84-1,15)<br>p = 0,91 | OR: 0,82<br>(IC 95%:<br>0,69-0,98)<br>p = 0,03 | Eventos tromboembólicos mayores<br><br>OR: 1,09<br>(IC 95%:<br>0,72-1,65)<br>P = 0,67 |
| Bouillon-Minois<br>JB et al. <sup>56</sup><br>3 ECA (HIC)                                   | 2021 | Sprigg N (TICH-1) (2014) [30*]<br>(n = 16/8)<br>Sprigg N (TICH-2) (2018) <sup>46</sup><br>(n = 1161/1164)<br>Meretoja A (STOP-AUST) (2020) <sup>50</sup><br>(n = 50/50)                                                                                                                                                                                                                                                                  | RR: 1,02<br>(IC 95%:<br>0,86-1,17)<br>NS       | —                                                                                                         | —                                              | —                                                                                     |

**Tabla 4** (continuación)

| Autor                            | Año  | Estudios incluidos y tamaño muestral (n.º de pacientes ATX/placebo)                                                                                                                                                                        | Mortalidad                                     | Resultados neurológicos                                       | Expansión del hematoma                               | Eventos adversos                               |
|----------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Gao B et al. <sup>57</sup>       | 2021 | Sprigg N (TICH-1) (2014) [30*]<br>(n = 16/8)                                                                                                                                                                                               | —                                              | —                                                             | RR: 0,84<br>(IC 95%:<br>0,74-0,97)<br>p = 0,02       | —                                              |
| 3 ECA                            |      | Arumugam A (2015) [31*] (n = 15/15)<br>Sprigg N (TICH-2) (2018) <sup>46</sup><br>(n = 1161/1164)                                                                                                                                           |                                                |                                                               |                                                      |                                                |
| Yu Z y Ling L <sup>58</sup>      | 2023 | Sorimachi T (2007) [34*] (n = 188)<br>Sprigg N (TICH-1) (2014) [30*]<br>(n = 16/8)                                                                                                                                                         | OR: 1,14<br>(IC 95%:<br>0,73-1,77)<br>p = 0,58 | Favorables<br>(mRS: 0-3)                                      | OR: 0,81<br>(IC 95%:<br>0,68-0,97)<br>p = 0,02       | Eventos tromboembólicos mayores                |
| 3 ECA                            |      | Arumugam A (2015) [31*] (n = 15/15)<br>Sprigg N (TICH-2) (2018) <sup>46</sup><br>(n = 1161/1164)                                                                                                                                           |                                                | OR: 1,06<br>(IC 95%: 0,89-1,26)<br>p = 0,51                   |                                                      | OR: 1,04<br>(IC 95%:<br>0,67-1,62)<br>p = 0,87 |
| Un estudio observacional         |      |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                |                                                               |                                                      | —                                              |
| Xiong Y et al. <sup>59</sup>     | 2023 | Sprigg N (TICH-1) (2014) [30*]<br>(n = 16/8)                                                                                                                                                                                               | OR: 1,02<br>(IC 95%:<br>0,84-1,23)<br>p = 0,84 | Favorables<br>(mRS ≤ 2)                                       | MD: -1,78<br>(IC 95%: -2,78<br>- -0,79)<br>p < 0,001 | —                                              |
| 5 ECA                            |      | Arumugam A (2015) [31*] (n = 15/15)<br>Sprigg N (TICH-2) (2018) <sup>46</sup><br>(n = 1161/1164)<br>Meretoja A (STOP-AUST) (2020) <sup>50</sup><br>(n = 50/50)<br>Liu J (TRAIGE) (2021) <sup>52</sup> (n = 89/82)                          |                                                | OR: 1,05<br>(IC 95%: 0,89-1,24)<br>p = 0,58                   |                                                      |                                                |
| Eilertsen H et al. <sup>60</sup> | 2023 | Sprigg N (TICH-1) (2014) [30*]<br>(n = 16/8)                                                                                                                                                                                               |                                                | Desfavorables<br>(muerte o dependencia)                       | RR: 0,86<br>(IC 95%:<br>0,76-0,96)<br>p = 0,008      | Eventos tromboembólicos                        |
| 5 ECA                            |      | Sprigg N (TICH-2) (2018) <sup>46</sup><br>(n = 1161/1164)<br>Meretoja A (STOP-AUST) (2020) <sup>50</sup><br>(n = 50/50)<br>Liu J (TRAIGE) (2021) <sup>52</sup> (n = 89/82)<br>Polymeris AA (TICH-NOAC) (2023) <sup>49</sup><br>(n = 32/31) |                                                | (mRS: 4-6)<br><br>RR: 1,00<br>(IC 95%: 0,93-1,07)<br>p = 0,99 |                                                      | RR: 1,23<br>(IC 95%:<br>0,88-1,71)<br>p = 0,23 |

ECA: ensayo clínico aleatorizado; IC: intervalo de confianza; MD: mean difference; mRS: escala Rankin modificada; RR: riesgo relativo; OR: odds ratio.

\*Referencia en material adicional.

la eficacia del ATX para mejorar el resultado funcional no está bien establecida.

En conclusión, el empleo de ATX no mejora los resultados funcionales ni influye en la mortalidad en la HIC espontánea, y solo ha demostrado pequeñas reducciones en el volumen del hematoma, lo que no justifica su uso. Es necesario la realización de nuevos estudios, sin las limitaciones de los previos, con un tamaño muestral adecuado, la inclusión de los pacientes con signos radiológicos de alto riesgo de aumento del hematoma, mayor tiempo de seguimiento de los mismos, la administración precoz de ATX y evaluar el efecto concomitante del control estrecho de la PAS.

Actualmente, los investigadores del estudio TICH están llevando a cabo un gran ensayo de fase 3, que incluirá a 5.500 participantes, de ATX frente a placebo, que se administrará dentro de las 4,5 h posteriores al inicio de los síntomas, cuyo objetivo principal es evaluar la mortalidad a los 7 días<sup>63</sup>.

Por tanto, en base a la evidencia disponible en la actualidad y, a la espera de los resultados de nuevos estudios, estos autores no recomiendan la administración del ATX en los pacientes con HIC espontánea.

## Conclusiones

En base a los estudios publicados, a pesar de que el ATX ofrece un beneficio modesto en términos de mortalidad en pacientes con TCE leve o moderado, su uso se desaconseja en casos graves y, únicamente puede recomendarse de modo general en presencia de lesiones extracraneales. En pacientes con HSAA, la prevención de nuevas hemorragias debe centrarse en la obliteración endovascular o quirúrgica precoz del aneurisma responsable del sangrado inicial; sin embargo, el ATX puede tener un papel en aquellas situaciones donde no es posible una intervención rápida. Y, en los pacientes con HIC no traumática, los datos solo han demostrado pequeñas disminuciones en el volumen del hematoma. Por tanto, a pesar de la ausencia de eventos adversos, el ATX no mejora los resultados funcionales ni influye en la mortalidad, por lo que su uso no puede recomendarse de forma rutinaria. Se necesitan más estudios para establecer qué tipo de pacientes con daño cerebral agudo tienen más probabilidades de beneficiarse del ATX, la dosis óptima y el momento de administración.

## Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de organismos de financiación de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relevantes.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.medin.2025.502139>.

## Bibliografía

1. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD001886 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001886.pub4>
2. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: Systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e3054 <https://doi.org/10.1136/bmj.e3054>
3. Maegele M. Prehospital Tranexamic Acid (TXA) in Patients with Traumatic Brain Injury (TBI). *Transfus Med Rev*. 2021;35:87–90 <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2021.08.003>
4. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al., CRASH-2 trial collaborators. 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;376:23–32 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60835-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60835-5)
5. Shakur H, Elbourne D, Gulmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): Tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: An international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials*. 2010;11:40 <https://doi.org/10.1186/1745-6215-11-40>
6. de Faria JL, da Silva Brito J, Costa E, Silva LT, Killesse CTSM, de Souza NB, et al. Tranexamic acid in Neurosurgery: A controversy indication-review. *Neurosurg Rev*. 2021;44:1287–98 <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01324-0>
7. Taccone FS, Citerio G, Stocchetti N. Is tranexamic acid going to CRASH the management of traumatic brain injury? *Intensive Care Med*. 2020;46:1261–3 <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05879-5>
8. Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, 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;377:1096–101, 1101.e1–2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60278-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60278-X)
9. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Fourth edition. *Crit Care*. 2016;20:100 <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1265-x>
10. CRASH-2 Collaborators, Intracranial Bleeding Study. Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: A nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study). *BMJ*. 2011;343:d3795 <https://doi.org/10.1136/bmj.d3795>
11. 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 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32233-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32233-0)
12. Levy JH. Antifibrinolytic therapy: New data and new concepts. *Lancet*. 2010;376:3–4 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60939-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60939-7)
13. Zehatabchi S, Abdel BS, Falzon L, Nishijima DK. Tranexamic acid for traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2014;32:1503–9 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.09.023>
14. Ker K, Roberts I, Shakur H, Coats TJ. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD004896 <https://doi.org/10.1002/14651858>
15. Weng S, Wang W, Wei Q, Lan H, Su J, Xu Y. Effect of tranexamic acid in patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2019;123:128–35 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.11.214>



16. Chen H, Chen M. The efficacy of tranexamic acid for brain injury: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Emerg Med.* 2019;38:364–70 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.158499>
17. Yokobori S, Yatabe T, Kondo Y, Kinoshita K, Japan Resuscitation Council (JRC) Neuroresuscitation Task Force and the Guidelines Editorial Committee. Efficacy and safety of tranexamic acid administration in traumatic brain injury patients: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020;8:46 <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00460-5>
18. July J, Pranata R. Tranexamic acid is associated with reduced mortality, hemorrhagic expansion, and vascular occlusive events in traumatic brain injury - meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol.* 2020;20:119 <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01694-4>
19. Lawati KA, Sharif S, Maqbal SA, Rimawi HA, Petrosoniak A, Belley-Cote EP, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in acute traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med.* 2021;47:14–27 <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06279-w>
20. Huang H, Xin M, Wu X, Liu J, Zhang W, Yang K, et al. The efficacy of tranexamic acid treatment with different time and doses for traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2022;20:79 <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00440-9>
21. Song JX, Wu JX, Zhong H, Chen W, Zheng JC. Therapeutic efficacy of tranexamic acid on traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2024;32:18 <https://doi.org/10.1186/s13049-024-01188-z>
22. Lulla A, Lumba-Brown A, Totten AM, Maher PJ, Badjatia N, Bell R, et al. Prehospital Guidelines for the Management of Traumatic Brain Injury - 3rd Edition. *Prehosp Emerg Care.* 2023;27:507–38 <https://doi.org/10.1080/10903127.2023.2187905>
23. Rowell SE, Meier EN, McKnight B, Kannas D, May S, Sheehan K, et al. Effect of out-of-hospital tranexamic acid vs placebo on 6-month functional neurologic outcomes in patients with moderate or severe traumatic brain injury. *JAMA.* 2020;324:961–74. Erratum in: *JAMA* 2020;324:1683. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20143> <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8958>
24. Bossers SM, Loer SA, Bloemers FW, Den Hartog D, Van Lieshout EMM, Hoogerwerf N, et al., BRAIN-PROTECT collaborators. Association between prehospital tranexamic acid administration and outcomes of severe traumatic brain injury. *JAMA Neuro.* 2021;78:338–45 <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4596>
25. Starke RM, Connolly ES Jr. Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011;15:241–6 <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9581-0>
26. Stienen MN, Germans M, Burkhardt JK, Neidert MC, Fung C, Bervini D, et al., Swiss SOS Study Group. Predictors of in-hospital death after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Analysis of a Nationwide Database (Swiss SOS [Swiss Study on Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage]. *Stroke.* 2018;49:333–40 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019328>
27. Vergouwen MD, Jong-Tijen-Fa AV, Algra A, Rinkel GJ. Time trends in causes of death after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A hospital-based study. *Neurology.* 2016;86:59–63 <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002239>
28. Robbert M, Hoogmoed J, van Straaten HA, Coert BA, Peter Vandertop W, Verbaan D. Time intervals from aneurysmal subarachnoid hemorrhage to treatment and factors contributing to delay. *J Neurol.* 2014;261:473–9 <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7218-2>
29. Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD001245 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001245>
30. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective randomized study. *J Neurosurg.* 2002;97:771–8 <https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.4.0771>
31. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013:CD001245 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001245.pub2>
32. Post R, Germans MR, Tjerkstra MA, Vergouwen MDI, Jellema K, Koot RW, et al. ULTRA Investigators. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid haemorrhage (ULTRA): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397:112–8 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32518-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32518-6)
33. Germans MR, Dronkers WJ, Baharoglu MI, Post R, Verbaan D, Rinkel GJ, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;11:CD001245 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001245.pub3>
34. Feng Y, Chen H. Tranexamic acid for subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;50:748–52 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.09.047>
35. Liu T, Wu L, Xue R, Ding H. Efficacy and safety of tranexamic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Emerg Med.* 2021;50:646–53 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.09.051>
36. Ren J, Qian D, Wu J, Ni L, Qian W, Zhao G, et al. Safety and efficacy of tranexamic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol.* 2022;12:710495 <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.710495>
37. Ghaith HS, Gabra MD, Ebada MA, Dada OE, Al-Shami H, Bahbah EI, et al. Tranexamic acid for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of 2991 patients. *Int J Neurosci.* 2022;1–14 <https://doi.org/10.1080/00207454.2022.2148957>
38. Shi M, Yang C, Chen ZH, Xiao LF, Zhao WY. Efficacy and safety of tranexamic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Surg.* 2022;8:790149 <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.790149>
39. Fatima K, Ur Rehman MA, Asmar A, Farooq H, Ahmad NU, Danial A, et al. The efficacy of antifibrinolytic therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Future Sci OA.* 2023;9:FSO866 <https://doi.org/10.2144/fsoa-2023-0014>
40. Sigmon J, Crowley KL, Groth CM. Therapeutic review: The role of tranexamic acid in management of traumatic brain injury, nontraumatic intracranial hemorrhage, and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Am J Health Syst Pharm.* 2023;80:1213–22 <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxad134>
41. Tjerkstra MA, Post R, Germans MR, Vergouwen MDI, Jellema K, Koot RW, et al., ULTRA investigators. Tranexamic acid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Post hoc analysis of the ULTRA Trial. *Neurology.* 2022;99:e2605–14 <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000201160>
42. Germans MR, Tjerkstra MA, Post R, Brenner A, Vergouwen MD, Rinkel GJ, et al., ULTRA Investigators. Impact of time to start of tranexamic acid treatment on rebleed risk and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Eur Stroke J.* 2024;12, 23969873241246591 <https://doi.org/10.1177/23969873241246591>



43. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023;54:e314–70 <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000436>
44. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9:167–76 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70340-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70340-0)
45. Al-Shahi Salman R, Frantziar J, Lee RJ, Lyden PD, Battley TWK, Ayres AM, et al., ICH Growth Individual Patient Data Meta-Analysis Collaborators. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2018;17:885–94 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30253-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30253-9)
46. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, Al-Shahi Salman R, Bereczki D, Beridze M, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary Intracerebral Haemorrhage (TICH-2): An international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018;391:2107–15 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31033-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31033-X)
47. Broderick JP, Diringer MN, Hill MD, Brun NC, Mayer SA, Steiner T, et al. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: An exploratory analysis. *Stroke*. 2007;38:1072–5 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000258078.35316.30>
48. Lee KB, Kim JS, Hong BY, Sul B, Song S, Sung WJ, et al. Brain lesions affecting gait recovery in stroke patients. *Brain Behav*. 2017;7:e00868 <https://doi.org/10.1002/brb3.868>
49. Polymeris AA, Karwacki GM, Siepen BM, Schaedelin S, Tsakiris DA, Stippich C, et al. Tranexamic acid for intracerebral hemorrhage in patients on non-vitamin k antagonist oral anticoagulants (TICH-NOAC): A multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Stroke*. 2023;54:2223–34 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.042866>
50. Meretoja A, Yassi N, Wu TY, Churilov L, Sibolt G, Jeng JS, et al. Tranexamic acid in patients with intracerebral haemorrhage (STOP-AUST): A multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:980–7 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30369-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30369-0)
51. Ovesen C, Jakobsen JC, Gluud C, Steiner T, Law Z, Flaherty K, et al. Tranexamic acid for prevention of hematoma expansion in intracerebral hemorrhage patients with or without spot sign. *Stroke*. 2021;52:2629–36 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032426>
52. Liu J, Nie X, Gu H, Zhou Q, Sun H, Tan Y, et al. Tranexamic acid for acute intracerebral haemorrhage growth based on imaging assessment (TRAIGE): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Stroke Vasc Neurol*. 2021;6:160–9 <https://doi.org/10.1136/svn-2021-000942>
53. Tsukabe A, Watanabe Y, Tanaka H, Kunitomi Y, Nishizawa M, Arisawa A, et al. Prevalence and diagnostic performance of computed tomography angiography spot sign for intracerebral hematoma expansion depend on scan timing. *Neuroradiology*. 2014;56:1039–45 <https://doi.org/10.1007/s00234-014-1430-3>
54. Wang X, Ma L, Song J, You C. Tranexamic acid for adult patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: A systematic review with meta-analysis. *CNS Drugs*. 2021;35:1163–72 <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00865-2>
55. Guo Y, Guo XM, Li RL, Zhao K, Bao QJ, Yang JC, et al. Tranexamic acid for acute spontaneous intracerebral hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol*. 2021;12:761185 <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.761185>
56. Bouillon-Minois JB, Croizier C, Baker JS, Pereira B, Moustafa F, Outrey J, et al. Tranexamic acid in non-traumatic intracranial bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11:15275 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94727-y>
57. Gao B, Xue T, Rong X, Yang Y, Wang Z, Chen Z, et al. Tranexamic acid inhibits hematoma expansion in intracerebral hemorrhage and traumatic brain injury. Does blood pressure play a potential role? A meta-analysis from randomized controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30:105436 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105436>
58. Yu Z, Ling L. Tranexamic acid in intracerebral hemorrhage: A meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2023;133:621–8 <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1953020>
59. Xiong Y, Guo X, Huang X, Kang X, Zhou J, Chen C, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in intracranial haemorrhage: A meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18:e0282726 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282726>
60. Eilertsen H, Menon CS, Law ZK, Chen C, Bath PM, Steiner T, et al. Haemostatic therapies for stroke due to acute, spontaneous intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;10:CD005951 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005951.pub5>
61. Yassi N, Zhao H, Churilov L, Wu TY, Ma H, Nguyen HT, et al. *Lancet Neurol*. 2024;23:577–87 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00128-5)
62. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. Guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53:e282–361 <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000407>
63. Desborough M, Al-Shahi Salman R, Coats T, Dineen R, England T, Havard D, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary intracerebral haemorrhage (TICH-3): Protocol for a multinational phase 3 placebo-controlled randomised trial. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5:314–5 (abst.) <https://doi.org/10.1002/rth2.12589>