



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Papel del ácido tranexámico en el tratamiento
médico de la hemorragia postparto:
una revisión bibliográfica

Role of tranexamic acid in medical treatment of
postpartum hemorrhage: a bibliographic review

Autora

Naomi Artal López

Directora

Dra. María Pilar Andrés Orós

Facultad de Medicina
Junio 2019

ÍNDICE

RESUMEN	pág. 3
ABSTRACT	pág. 5
INTRODUCCIÓN	pág. 7
1. <u>Concepto y magnitud del problema en datos epidemiológicos</u>	pág. 7
2. <u>Factores de riesgo y etiología</u>	pág. 8
3. <u>Estrategias preventivas de la HPP y manejo del alumbramiento</u>	pág. 10
4. <u>Manejo terapéutico de la HPP</u>	pág. 12
4.1. <i>Help and Hands</i>	pág. 12
4.2. <i>Assess and resuscitate</i>	pág. 13
4.3. <i>Establish etiology</i>	pág. 14
4.4. <i>Massage uterus</i>	pág. 14
4.5. <i>Oxytocics</i>	pág. 14
4.6. <i>Shift to operating theater</i>	pág. 15
4.7. <i>Tamponade balloon and Tranexamic acid</i>	pág. 16
4.8. <i>Apply compression sutures</i>	pág. 18
4.9. <i>Systematic pelvic devascularization</i>	pág. 20
4.10. <i>Interventional radiology</i>	pág. 21
4.11. <i>Subtotal/total abdominal hysterectomy</i>	pág. 21
OBJETIVOS	pág. 23
MATERIAL Y MÉTODOS	pág. 24

RESULTADOS	pág. 26
1. <u>Farmacocinética y farmacodinamia del ácido tranexámico</u>	pág. 26
2. <u>Indicaciones del ácido tranexámico</u>	pág. 27
3. <u>Contraindicaciones y efectos adversos</u>	pág. 28
4. <u>Papel del ácido tranexámico en el tratamiento de la HPP</u>	pág. 29
4.1. Antecedentes.....	pág. 29
4.2. El ensayo WOMAN.....	pág. 30
4.2.1. Descripción y metodología del estudio	pág. 30
4.2.2. Resultados del estudio y su interpretación	pág. 31
5. <u>Recomendaciones actuales de la OMS</u>	pág. 35
DISCUSIÓN	pág. 37
CONCLUSIONES	pág. 44
BIBLIOGRAFÍA	pág. 45
ANEXOS	pág. 54
1. <u>Resumen de los artículos revisados</u>	pág. 54
2. <u>Protocolo para el manejo de la HPP en Aragón</u>	pág. 57
3. <u>Listado de abreviaturas</u>	pág. 59

RESUMEN

Introducción: La hemorragia postparto (HPP) es la principal responsable de la mortalidad materna a nivel mundial, y la reducción de su incidencia uno de los principales retos de la Obstetricia moderna. El tratamiento es inicialmente médico, basado en uterotónicos, pudiendo recurrir a otras medidas, como taponamientos uterinos, suturas compresivas y ligaduras o embolizaciones arteriales, según la magnitud del sangrado y estabilidad hemodinámica de la paciente. La histerectomía es siempre el último recurso. En la actualidad, se ha despertado especial interés por la utilización de fármacos antifibrinolíticos como complemento de los uterotónicos. El objetivo de esta revisión es analizar el papel de uno de ellos, el ácido tranexámico (ATX), en el tratamiento médico de la HPP.

Material y métodos: Se realizaron dos búsquedas bibliográficas, en PubMed y la base de datos Trip, utilizando las palabras clave “postpartum hemorrhage” y “tranexamic acid”. La horquilla temporal escogida fue de 5 años, obteniéndose 165 artículos. Los resultados se limitaron usando como criterios de exclusión: baja calidad de las evidencias, conclusiones ambiguas, tratamiento exclusivamente quirúrgico de la HPP y presencia de patología previa materna no obstétrica. Se obtuvieron así 31 artículos.

Resultados: Múltiples estudios han reconocido los beneficios del ATX en el tratamiento médico de la HPP. Entre ellos, destaca el ensayo WOMAN, en el que participaron más de 20.000 mujeres. Las evidencias muestran que la administración de ATX dentro de las primeras tres horas tras el parto reduce la mortalidad por sangrado en las mujeres con HPP, sin aumentar la incidencia de eventos adversos. En base a esto, la OMS recomienda para el tratamiento de la HPP, independientemente de su etiología, una dosis de un gramo de ATX administrado en el transcurso de las primeras tres horas tras el parto, tan precoz como sea posible, junto con el resto de medidas terapéuticas habituales.

Discusión: Los futuros estudios deberían evaluar la utilidad del ATX en la profilaxis de la HPP, así como buscar vías de administración alternativas más accesibles.

Palabras clave: Hemorragia postparto, tratamiento médico, ácido tranexámico, mortalidad materna.

ABSTRACT

Introduction: Postpartum hemorrhage (PPH) remains the main cause of maternal mortality worldwide, and the reduction of its incidence is one of the main challenges of modern Obstetrics. Treatment is initially medical, based on uterotonics, turning to other measures, such as uterine tamponade, compressive sutures and arterial ligatures or embolizations, depending on bleeding's magnitude and patient's hemodynamic stability. Hysterectomy is always the last resource. Currently, a special interest has been awakened by antifibrinolytic drugs' use as a complement for uterotonics. This review's objective is to analyze the role of one of them, tranexamic acid (ATX), in medical treatment of PPH.

Materials and methods: Two bibliographical searches were carried out, in PubMed and Trip database, using the keywords "postpartum hemorrhage" and "tranexamic acid". The chosen period was 5 years, obtaining 165 articles. Results were limited using as exclusion criteria: low quality of evidence, ambiguous conclusions, exclusive surgical treatment for PPH and presence of non-obstetric maternal previous pathology. In this way, 31 articles were obtained.

Results: Multiple studies have recognized the benefits of ATX in medical treatment of PPH. Among them, the WOMAN trial, in which more than 20,000 women participated, stands out. Evidence shows that the administration of ATX within the first three hours after delivery reduces mortality due to bleeding in women with PPH, without increasing the incidence of adverse events. Based on this, the WHO recommends for PPH treatment, regardless of its etiology, a dose of one gram of ATX administered during the first three hours after delivery, as soon as possible, along with the rest of usual therapeutic measures.

Discussion: Future studies should evaluate the usefulness of ATX in the prophylaxis of PPH, as well as look for more accessible alternative routes of administration.

Keywords: Postpartum hemorrhage, medical treatment, tranexamic acid, maternal mortality.

INTRODUCCIÓN

1. Concepto y magnitud del problema en datos epidemiológicos

Según los últimos datos de la OMS⁽¹⁾, cada día fallecen en todo el mundo alrededor de 830 mujeres debido a complicaciones del embarazo o el parto, lo que significan más de 300.000 muertes maternas anuales. La mayor parte corresponden a países en vías de desarrollo. Destacan África, con 195.000 fallecidas en el año 2015, y el sudeste asiático, con 61.000. Durante el mismo periodo, en Europa hubo 1.800 muertes, 21 de ellas en España.

La mortalidad materna es uno de los más importantes indicadores de salud de un país, y su reducción, desde hace años, propósito prioritario de salud mundial⁽²⁾. Fue uno de los Objetivos de Desarrollo del Milenio de la ONU para 2015, a raíz de lo cual se elaboró un plan de actuación global que contribuyó a lograr la actual tendencia descendente de las tasas de mortalidad (*Tabla 1*). A pesar de ello, los datos continúan siendo alarmantes, por lo que sigue siendo Objetivo de Desarrollo Sostenible para el año 2030⁽³⁾.

Detrás de estas muertes se encuentran, como causa principal (27,1%), las hemorragias, siendo postparto más de dos tercios. De nuevo aquí se aprecian diferencias regionales, acarreado la hemorragia hasta el 36,9% de las muertes en el norte africano, descendiendo a un 16,3% en los países desarrollados⁽²⁾. Otras etiologías destacables de muerte materna son los trastornos hipertensivos (14%) y la sepsis (10,7%).

La hemorragia postparto (HPP), como la principal responsable de la mortalidad materna a nivel mundial, ocasiona hasta 86.000 muertes al año: 10 cada hora. Ello explica su valor como indicador de calidad de la atención obstétrica⁽⁴⁾. Tradicionalmente, es entendida como la pérdida de más de 500 ml de sangre en las primeras 24 horas tras un parto vaginal, o bien mayor de 1000 ml tras una cesárea. Algunas definiciones añaden el matiz de calificarla como

severa cuando es superior a un litro. Otras prefieren hablar en términos cualitativos, describiéndola como toda pérdida sanguínea suficiente para comprometer la estabilidad hemodinámica⁽⁵⁾.

Región de la OMS	Año	Tasa de mortalidad materna (por 100.000 nacidos vivos)	Número de muertes maternas
África	2015	542	195.000
	2005	712	214.000
	1995	914	224.000
Américas	2015	52	7.900
	2005	67	11.000
	1995	89	14.000
Asia Sudoriental	2015	164	61.000
	2005	268	106.000
	1995	438	173.000
Europa	2015	16	1.800
	2005	26	2.800
	1995	42	4.600
Mediterráneo Oriental	2015	166	28.000
	2005	250	36.000
	1995	340	46.000
Pacífico Occidental	2015	41	9.800
	2005	63	14.000
	1995	89	24.000
Global	2015	216	303.000
	2005	288	384.000
	1995	369	486.000

Tabla 1. Comparación de la mortalidad materna global y por continentes.
Periodos 1995 - 2005 - 2015 ⁽¹⁾

2. Factores de riesgo y etiología

Son muchos los autores que han señalado un incremento en la incidencia de la HPP en países desarrollados⁽⁴⁾⁽⁶⁾. Aunque la evidencia de estos estudios es limitada, se investiga si el aumento de los factores de riesgo obstétricos puede jugar un papel importante en este hecho. Un estudio canadiense encuentra la inducción del parto con oxitocina y la cesárea como explicación para esta creciente tasa de HPP⁽⁷⁾.

El estudio de Oberg et al. afirma que el haber tenido una HPP hace que se multiplique por nueve el riesgo de que esta reaparezca en futuros partos⁽⁸⁾. Otros factores de riesgo prenatales descritos son: anticoagulación, anemia, fibromas uterinos, edad mayor de 40 años, obesidad materna, primiparidad, técnicas de reproducción asistida, útero sobredistendido (embarazo múltiple o macrosomía), preeclampsia severa o placenta previa. Como factores intraparto, tradicionalmente se mencionan el parto vaginal instrumentado o prolongado, la episiotomía y la corioamnionitis u otras causas de fiebre durante el parto⁽⁶⁾.

Anteparto	Intraparto
<ul style="list-style-type: none"> · HPP previa · Cicatriz uterina previa · Anticoagulación · Anemia · Fibromas uterinos · Edad materna mayor de 40 años · Obesidad materna · Primiparidad · Técnicas de reproducción asistida · Útero sobredistendido (macrosomía, polihidramnios, embarazo múltiple) · Feto muerto anteparto · Preeclampsia severa · Placenta previa 	<ul style="list-style-type: none"> · Inducción del parto con oxitocina · Parto precipitado < 3h · Parto vaginal prolongado > 12h · Expulsivo prolongado · Parto vaginal instrumental · Episiotomía · Cesárea · Corioamnionitis · Otras causas de fiebre intraparto

Tabla 2. Factores de riesgo para HPP ⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

En dos tercios de los casos, la HPP surge sin causa aparente que la justifique. Para estas mujeres, se han valorado posibles condiciones subyacentes y desconocidas, de carácter ambiental o genético. Entre ellas, alteraciones de la hemostasia materna o de la señalización de la oxitocina a nivel miometrial⁽⁶⁾.

Las causas de HPP se agrupan en cuatro categorías que responden a la regla mnemotécnica de las cuatro “T”: tono (70%), trauma (20%), tejido placentario (10%) y trombina (<1%)⁽⁹⁾. Estudios recientes otorgan una mayor relevancia a los problemas placentarios, pasando de un 10 hasta incluso un

35,7% según Nyfløt et al⁽⁶⁾. Destacan la retención de placenta (19,8%) o tejido placentario (11,4%), y las anomalías en la placentación (4,4%): acretismo, incretismo o percretismo. Estas últimas son una preocupación cada vez más relevante en el campo de la Obstetricia⁽⁴⁾.

La atonía uterina continúa siendo la causa más frecuente de HPP, con un 60,4% en el estudio de Nyfløt⁽⁶⁾. En estos casos, la pérdida del tono miometrial favorece que el flujo de sangre materna al lecho placentario (500 ml por minuto, aproximadamente) continúe de forma descontrolada. Por otra parte, lesiones en el canal del parto, traumatismos quirúrgicos durante la cesárea o rupturas uterinas, se identificaron en el 10,7%, 5,9% y 1,1% de los casos. Trastornos de la coagulación preexistentes o una CID causaron, cada una, un 0,8% de las HPP⁽⁶⁾.

3. Estrategias preventivas de la HPP y manejo del alumbramiento

En la historia clínica se deben constatar los factores de riesgo de HPP detectados durante el periodo prenatal. Tienen especial relevancia los trastornos de coagulación maternos y la anemia, que reduce la tolerancia a la pérdida de sangre⁽⁴⁾. También se deben reseñar, como demuestran múltiples estudios⁽¹⁰⁾, anomalías en la penetración o localización placentaria.

El núcleo fundamental de la prevención tiene lugar durante el tercer periodo del trabajo de parto o alumbramiento. Clásicamente, se podían plantear dos modos de manejo: expectante o dirigido. En el primero no se realizaban maniobras extractoras de la placenta hasta pasados 30 minutos. Únicamente se procedía al “piel con piel” y a la lactancia temprana, con el objetivo de favorecer la secreción fisiológica de oxitocina⁽¹¹⁾. El manejo dirigido o activo es el recomendado por la OMS desde la publicación en 2012 de su protocolo de HPP⁽¹²⁾, por haber demostrado reducir un 50-70% la incidencia de esta. Se basa en el uso de uterotónicos (oxitocina, carbetocina, misoprostol), asociados a tracción controlada del cordón umbilical y contracción uterina suprapúbica. El objetivo de estas medidas es ayudar en la expulsión de la placenta, evitando su retención⁽⁴⁾. Se continuará con masaje uterino vigoroso

tras el alumbramiento⁽¹¹⁾. El “piel con piel” y la lactancia temprana no son incompatibles con estas acciones.

Anteriormente, también se incluía el pinzamiento inmediato del cordón entre las técnicas del manejo activo. En la actualidad, este procedimiento cuenta con numerosos detractores, como el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos de Reino Unido y su equivalente canadiense. Estos relacionan el pinzamiento precoz con mayor anemia neonatal, sin evidenciar beneficios significativos en cuanto a la incidencia de HPP. De esta forma, apoyan el pinzamiento tardío, cuando este sea posible⁽⁵⁾. Siguiendo su línea, tanto la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia como el grupo de trabajo interhospitalario de Aragón, también lo han eliminado de sus protocolos⁽¹³⁾.

Los agentes uterotónicos se imponen como los principales responsables de los beneficios del manejo activo, al garantizar unas contracciones uterinas efectivas. La oxitocina es el de elección: 10 UI, vía IM o IV. Tiene pocos efectos secundarios, destacando la hipotensión transitoria si la administración IV es rápida. La carbetocina, un análogo de la oxitocina de vida media más larga y más efectiva⁽⁵⁾, es ampliamente utilizada en Reino Unido, Canadá y Australia. En casos de atonía, se puede asociar metilergometrina, un derivado del cornezuelo del centeno que provoca una contracción uterina intensa y sostenida. Sin embargo, esta presenta una mayor incidencia de efectos secundarios, por lo que suele reservarse para tratamiento y no para profilaxis⁽⁴⁾.

El misoprostol ha sido clásicamente relegado a una segunda línea, usándose de forma compasiva junto con los anteriores en caso de existir algún factor de riesgo. La dosis sería de 600 µg, vía rectal⁽¹³⁾. Recientes estudios están otorgándole un mayor valor, especialmente en áreas de bajos recursos. Ello se debe a su posibilidad de administración oral, sublingual o rectal, larga vida útil y carencia de efecto en la tensión arterial y vías respiratorias. Puede, por tanto, utilizarse en mujeres asmáticas, en contra de otras muchas prostaglandinas. Su efecto secundario más relevante es la hipertermia. No obstante, esta suele autolimitarse en 3 horas y responder bien a antipiréticos y medidas físicas⁽⁴⁾.

4. Manejo terapéutico de la HPP

Cuando las medidas preventivas son insuficientes o no aplicadas, y la HPP acontece, se requiere un equipo multidisciplinar cualificado que trabaje según un protocolo de actuación claro y organizado. Este puede variar según el centro sanitario, pero a grandes rasgos seguirá el algoritmo conocido como “HAEMOSTASIS”. Este concepto fue introducido por primera vez en el año 2005 en un hospital londinense, por Lavanya Varatharajan et al. A día de hoy sigue vigente, habiendo demostrado reducir las transfusiones sanguíneas, las histerectomías, los ingresos en UCI y las muertes maternas⁽¹⁴⁾.

4.1. H – Help and Hands

La primera medida insta a solicitar ayuda y palpar el útero. En caso de confirmarse una atonía, se realizará masaje uterino energético y compresión bimanual. Esta última se lleva a cabo con una mano en vagina y otra en pared abdominal (*Figura 1*). También se revisará el canal del parto en busca de posibles desgarros, y se extraerán los coágulos en caso de haberlos. Podría valorarse el legrado si se confirma la retención de tejido placentario⁽¹³⁾.

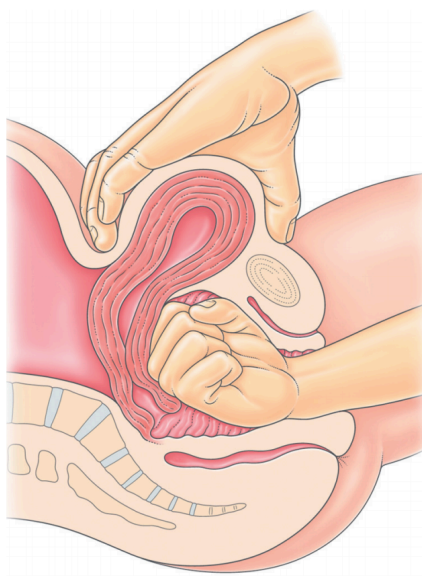


Figura 1. Compresión bimanual uterina ⁽¹⁵⁾

4.2. A – Assess and resuscitate

Se evaluarán los signos vitales, siguiendo el ABC de la reanimación: vía aérea, respiración y circulación. Al mismo tiempo, se canalizarán dos vías periféricas separadas, comenzando la administración de fluidos IV (cristaloides y coloides balanceados). El objetivo será reponer la volemia, manteniendo una TAS de 80-100 mmHg, con cuidado de no sobrehidratar. Se solicitarán hemograma, coagulación, gasometría y pruebas cruzadas. Según se precisen, se administrarán fibrinógeno, complejos protrombínicos y productos sanguíneos (concentrados de hematíes o plaquetas)⁽¹³⁾.

Para valorar las necesidades habrá que estimar antes las pérdidas sanguíneas, según criterios clínicos (*Tabla 3*) y/o métodos visuales (*Figura 2*). Si no se está bien entrenado, estos últimos pueden llevar a la infraestimación y consiguiente infratratamiento⁽¹³⁾.

GRADOS DE SHOCK	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV
Pérdida de sangre (ml y %)	<750 (15%)	750-1500 (15-30%)	1500-2000 (30-40%)	>2000 (>40%)
Frecuencia cardíaca	<100	100-120	120-140	>140
TAS (mmHg)	>90	80-90	70-79	<70
Frecuencia respiratoria	14-20	20-30	30-40	>40
Diuresis (ml/h)	>30	20-30	5-15	Mínima
Estado mental	Normal	Normal y/o agitada	Agitada	Letárgica

Tabla 3. Parámetros clínicos según grado de shock hipovolémico ⁽¹³⁾

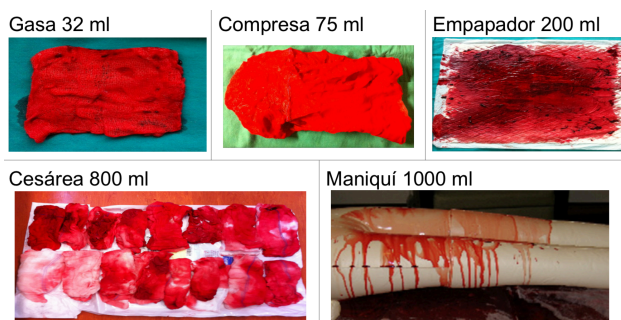


Figura 2. Estimación visual de pérdidas hemáticas ⁽¹³⁾

Se instaurará oxigenoterapia al 100% con mascarilla a 8-10 litros por minuto y se procederá al sondaje vesical permanente, comprobando que la diuresis se mantenga por encima de 30 ml/h. Será de utilidad el gluconato o cloruro cálcico, con un objetivo de calcio por encima de 1,1 mmol/L. Se procurará mantener una temperatura corporal por encima de 35°C, con la ayuda de sueros calientes y mantas térmicas⁽¹³⁾.

4.3. E – Establish etiology and Ensure availability of blood and ecbolics

Mientras se estabiliza a la paciente, se analizará lo ocurrido, intentando establecer la etiología de la hemorragia (tono, trauma, tejido o trombina). Ello permitirá orientar la actitud terapéutica. Se debe asegurar la disponibilidad de sangre y uterotónicos, que con gran probabilidad serán necesarios⁽¹⁴⁾.

4.4. M – Massage uterus

Recuerda la necesidad de continuar con el masaje uterino vigoroso, que será una de las medidas prioritarias y más efectivas⁽¹⁴⁾.

4.5. O – Oxytocics

La oxitocina es la base del tratamiento médico de la HPP. Los siguientes escalones corresponden a metilergometrina, misoprostol, dinoprostona y carboprost. Sus dosis, vía de administración y efectos secundarios más frecuentes se resumen en la *Tabla 4*. En cuanto al misoprostol, existe controversia. Algunos estudios determinan que es efectivo para reducir la HPP grave comparado con placebo, aunque menos que los agentes uterotónicos⁽⁴⁾. Otros niegan beneficio con su administración si ya se ha utilizado previamente oxitocina⁽¹⁶⁾. No obstante, en la práctica el misoprostol se sigue usando de forma compasiva⁽¹³⁾.

FÁRMACOS UTEROTÓNICOS	DOSIS	INICIO DE ACCIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS
1º) OXITOCINA	20 UI (2 amp.) IV en 500 cc SSF o Ringer a 180 ml/h. No más de 60 UI en 24 horas	2-4'	Náuseas, vómitos, hipotensión, taquicardia, intoxicación acuosa
2º) METILERGOMETRINA	0,2 mg (1 amp.) IV lento (1-2 min). Si no cede: 2ª dosis. No más de 5 amp.	2-5', con máxima acción a los 5'	HTA, náuseas, vasoespasmo periférico. <u>CONTRAINDICACIÓN:</u> Preeclampsia, enfermedad renal, vascular o hepática
3º) MISOPROSTOL (PGE1)	800-1000 µg (4-5 cp., rectales o sublinguales)		Náuseas, vómitos, hipertermia, temblores, diarrea
4º) DINOPROSTONA (PGE2)	5 mg (1 amp.) IV en 500 cc a 15 ml/h. Duplicar dosis cada 30'. No más de 60 ml/h.		Temblores, fiebre, hipertermia, taquicardia.
o	-		<u>CONTRAINDICACIÓN:</u>
CARBOPROST (PGF2α)	250 µg/ml (1 amp.) IM cada 15-20'. Si fracaso tras 2 dosis, seguir con otra línea de tratamiento. No más de 8 amp.		Asma, broncoconstricción, hipoxemia e HTA.

Tabla 4. Escalones del tratamiento médico con agentes uterotónicos ⁽¹³⁾

4.6. S – Shift to operating theater

Si las medidas anteriores no son efectivas, se trasladará a la paciente a quirófano (si no se encuentra ya ahí) para continuar el manejo con técnicas instrumentales / quirúrgicas. Durante el traslado, se continuará la compresión bimanual uterina, pudiendo también realizar una compresión aórtica externa. Esta última constituye una forma altamente efectiva de reducir el flujo sanguíneo uterino, frenando así la HPP. Sería especialmente útil en mujeres con placenta retenida, hasta que esta pudiera ser extraída. No obstante, no es muy utilizada, entre otros motivos por su incomodidad⁽⁴⁾.

En áreas de bajos recursos, el traje anti-shock no neumático puede ofrecer importantes beneficios. Constituido por neopreno, este fue inicialmente desarrollado para el ámbito militar, con las ventajas de ser fácil de usar, reutilizable y relativamente económico. Se envuelve alrededor de piernas y abdomen, llevando la sangre desde los vasos superficiales hacia los profundos, comprimiendo el útero y reduciendo el espacio intravascular. Ello ayuda a

controlar la hemorragia y mantener la presión arterial hasta la llegada al hospital, lo cual hace que OMS lo recomiende en sus últimas publicaciones⁽¹²⁾.

4.7. T – Tamponade balloon and Tranexamic acid

Si fracasan tratamiento médico y medidas físicas, podrá realizarse un taponamiento uterino, siempre excluyendo antes laceraciones o retención de tejido placentario y vaciando el útero de coágulos, si existieran. Este procedimiento permite aplicar una presión intrauterina mayor que la sistémica, ayudando a detener el flujo sanguíneo y cediendo la hemorragia. Podrá realizarse mediante un empaquetamiento uterino con gasas (no recomendado en la actualidad) o mediante un catéter con balón⁽¹⁷⁾.

La primera opción (“packing”) consiste en colocar sistemáticamente varios metros de gasa dentro de la cavidad uterina, ocluyéndola. Esto aplica una presión directa sobre capilares y vasos venosos sangrantes, favoreciendo la reducción significativa o interrupción del sangrado. Como desventajas, no es posible comprobar de inmediato su efectividad, ya que si el sangrado perdura, este tardará en reconocerse pues necesitará avanzar varios metros de gasa antes de ser evidente. También requiere cierta experiencia y se ha asociado a mayor riesgo de infección y traumatismo. Estos motivos hacen que actualmente se encuentre en desuso en nuestro medio. No obstante, el “packing” continuará siendo una opción en áreas donde no se disponga de catéteres con balón. En estos casos, se procurará minimizar el riesgo de infección intrauterina mediante antibioterapia profiláctica⁽¹⁷⁾.

La alternativa con mejores resultados utiliza un balón que se distiende en la cavidad uterina, ocupando toda su extensión. El sangrado cede cuando la presión del balón supera la arterial sistémica, apreciándose los resultados de forma inmediata. Estudios recientes establecen su efectividad en hasta un 97% de los casos⁽¹⁸⁾, convirtiéndose en la primera opción de tratamiento para hemorragias incoercibles farmacológicamente. Además, es menos invasiva y más barata y rápida que el resto de medidas quirúrgicas.

Podrán utilizarse distintos tipos de balones. Uno de ellos es el tubo de Sengstaken-Blakemore, inicialmente diseñado para tratar sangrados por varices esofágicas. Otras opciones son el balón de Rüsck o el catéter de Foley, este último tradicionalmente de uso urológico. En zonas de bajos recursos, pueden usarse catéteres “improvisados”, como el condón hidrostático intrauterino⁽¹⁷⁾.

No obstante, de todas las posibilidades, es el balón de Bakri (*Figura 3*) el que tiene indicación específica para HPP. Hecho de silicona, es fácil de insertar vía vaginal o, en caso de cesárea, abdominal. Se rellena gradualmente con suero fisiológico, hasta un máximo de 500 cc. Se recomienda comprobar ecográficamente su correcta colocación, más allá del orificio cervical interno⁽¹⁷⁾. Se cubrirá con antibioterapia de amplio espectro y se añadirán 10 UI de oxitocina en perfusión lenta hasta la retirada del balón en 12 - 24 horas, cuando se procederá a su vaciamiento gradual⁽¹³⁾. Su único inconveniente es ser más caro y, por tanto, menos asequible para los países en vías de desarrollo⁽¹⁷⁾.

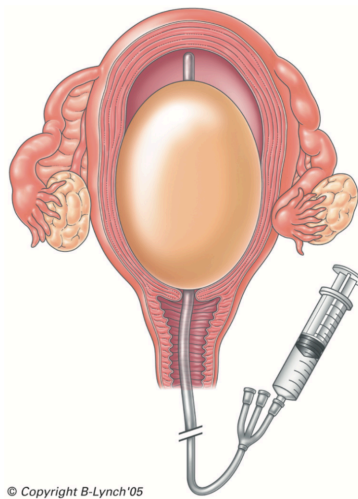


Figura 3. Balón de Bakri

El algoritmo “HAEMOSTASIS” recomienda en este momento asegurar que se ha administrado 1 gramo de ácido tranexámico IV. De nombre químico ácido trans-4-(aminometil)-ciclohexano-1-carboxílico (AMCHA), se trata de un

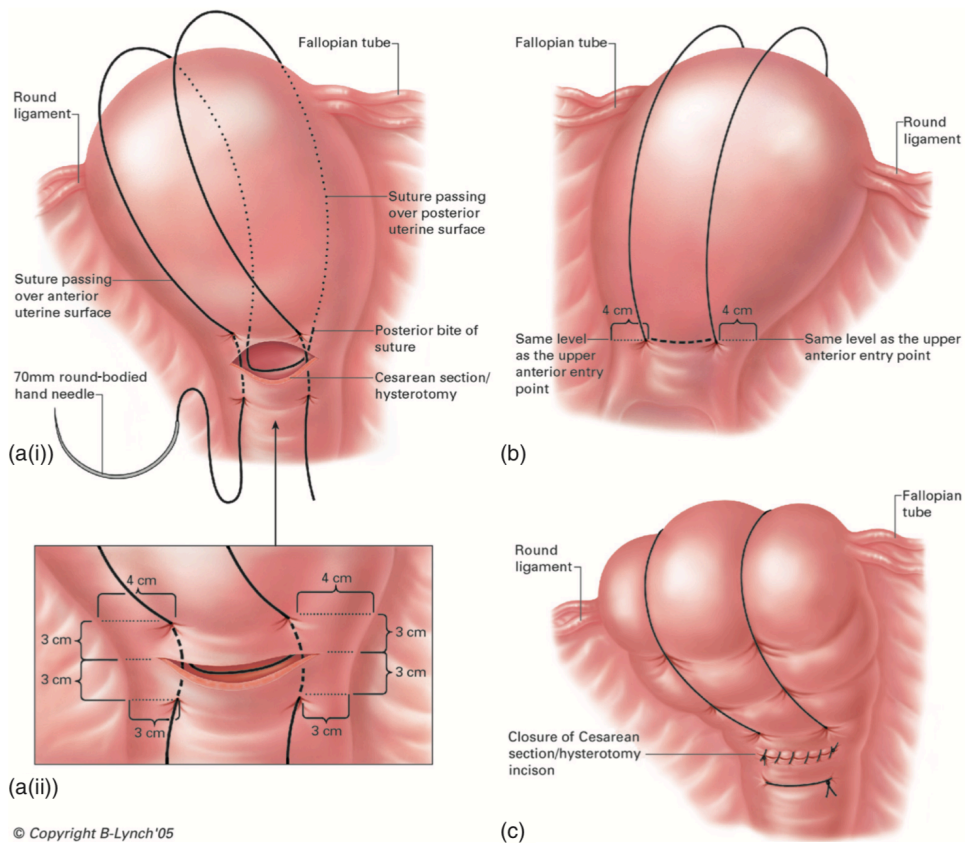
agente antifibrinolítico descubierto en 1962 por la médico japonesa Utako Okamoto, pensando en el tratamiento de las HPP⁽¹⁹⁾. Han tenido que pasar casi cincuenta años para que su valor haya comenzado a apreciarse, y siete más para que su papel en la HPP haya sido reafirmado⁽²⁰⁾. Según las últimas evidencias, podría reducir estos sangrados con independencia de su etiología, lo cual motiva su inclusión actual en muchos protocolos⁽²¹⁾. Desde 2009, forma parte de la lista de medicamentos esenciales de la OMS⁽²²⁾. Su papel en la HPP será el eje en torno al cual se desarrollará este trabajo.

4.8. A – Apply compression sutures

Si las medidas anteriores fallan se procederá a técnicas quirúrgicas conservadoras⁽¹⁴⁾. No obstante, si están disponibles y hay estabilidad hemodinámica, actualmente se prioriza la realización de procedimientos de radiología intervencionista⁽¹³⁾.

Las técnicas quirúrgicas variarán según la etiología del sangrado. Si se objetiva una laceración, se suturará vía transvaginal o transabdominal. Si hay retención de tejido placentario, se extraerá mediante legrado por raspado o aspirado⁽²³⁾. En caso de atonía uterina, se realizarán suturas compresivas, aprovechando la disposición de las fibras musculares uterinas en relación con las arterias. Si el sangrado se reduce con la compresión bimanual, es probable que estas suturas sean efectivas⁽¹⁵⁾.

La sutura B-Lynch (*Figura 4*) rodea al útero, ejerciendo una compresión vertical, continua y uniforme sobre los vasos. Favorece así el cese del sangrado y el drenaje de la cavidad. Requiere una laparotomía previa para exteriorizar el útero y una histerotomía para acceder a él. Esta última permite, además, explorar la cavidad, evacuar coágulos y/o tejidos retenidos, y diagnosticar placentaciones anormales⁽¹⁵⁾. La tensión máxima de la sutura durará 24 - 48 horas, debido a la involución uterina de la primera semana postparto⁽²⁴⁾.



© Copyright B-Lynch'05

Figure 2 Summary of the application of the B-Lynch procedure

Figura 4. Sutura B-Lynch ⁽¹⁵⁾

La sutura B-Lynch no excluye la utilización del balón de Bakri, pudiendo combinarse en la técnica conocida como “sándwich uterino”, descrita en 2007 por los norteamericanos Nelson y O’Brien⁽²⁵⁾.

Existen otras alternativas, como la sutura de Hayman y la de Ho-Cho (Figura 5). La primera no precisa histerotomía y es más rápida de aplicar, pero no permite la exploración directa de la cavidad y se ha relacionado con una tensión desigual que podría conducir a isquemia segmentaria. La segunda se ha relacionado con dificultades de la involución uterina, piometra por restricción del drenaje y sinequias uterinas⁽¹⁵⁾.

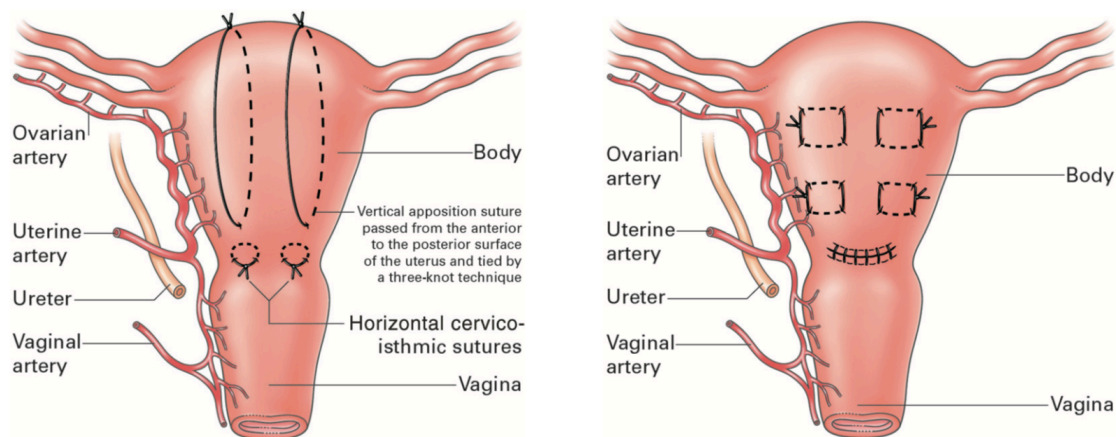


Figura 5. Sutura de Hayman (izquierda) y Ho-Cho (derecha) ⁽¹⁵⁾

4.9. S – Systematic pelvic devascularization

La segunda técnica quirúrgica conservadora corresponde a las ligaduras arteriales. Estas suelen realizarse a nivel de las arterias uterina o iliaca interna, unilateral o bilateralmente. También se ha descrito la ligadura de las arterias ovárica o cérvicovaginal⁽¹³⁾. Se trata de una zona de rica vascularización, por lo que se requiere una buena técnica y conocimiento de la anatomía pélvica, para no comprometer el aporte sanguíneo del resto de órganos pélvicos⁽¹⁵⁾.

La arteria uterina se liga recién pasado su cruce con el uréter, cuando se acerca a la pared uterina para dividirse en rama ascendente y descendente. La técnica de O’Leary fue descrita en 1995 y consiste en la ligadura bilateral en masa de las ramas ascendentes de arterias y venas uterinas. Su efectividad se establece en un 93%⁽²⁶⁾.

La anterior representa una alternativa a la ligadura de la arteria iliaca interna, con una efectividad del 69% y reservada para hemorragias de mayor magnitud que condicionan inestabilidad hemodinámica⁽²⁷⁾. Esta se liga en la porción anterior, 2 - 3 centímetros bajo la bifurcación de la iliaca primitiva. De esta forma, se desvasculariza el útero sin comprometer el suministro sanguíneo de la división posterior. Sus complicaciones más destacables son: lesión de la

vena iliaca externa o interna, atonía de la vejiga, isquemia de músculos glúteos o trombosis de la arteria iliaca externa⁽²⁸⁾.

4.10. I – Interventional radiology

La embolización arterial uterina por radiología intervencionista constituye una opción terapéutica efectiva, con prioridad de aplicación con respecto a las técnicas quirúrgicas conservadoras según los últimos protocolos⁽¹³⁾. Esta requiere, además de la disponibilidad en el centro, la estabilidad hemodinámica de la paciente. En 2009, un ensayo clínico discutió esta condición, señalando que podría ser efectiva incluso en situación de inestabilidad, exponiendo una tasa de éxito global del 79%⁽²⁹⁾. Esta técnica, aunque precisa un tiempo quirúrgico más prolongado para su realización, ha demostrado reducir la necesidad de transfusiones y la estancia hospitalaria⁽²⁸⁾.

4.11. S – Subtotal/total abdominal hysterectomy

La histerectomía abdominal total consiste en la extirpación de útero con cérvix. La subtotal, que conserva el cuello uterino, es técnicamente más fácil y conlleva menor tiempo quirúrgico, pérdidas sanguíneas y complicaciones. Por ello, esta última es habitualmente la preferida. No obstante, debido al impacto irreversible en la fertilidad, ambas se reservan como último recurso en el tratamiento de la HPP. La histerectomía se llevaría a cabo en caso de estado hemodinámico precario por hemorragia masiva incoercible con ninguna de las medidas anteriores. Esto es más frecuente en contextos de acretismo, atonía o rotura uterina. En estos casos, la histerectomía puede ser la única forma de prevenir la muerte⁽³⁰⁾.

La pérdida sanguínea estimada durante la histerectomía obstétrica de emergencia es de aproximadamente 3,5 litros. Esta hemorragia, unida a la previa, puede condicionar una coagulopatía secundaria que haga que el sangrado continúe aún después de la histerectomía. Para estos casos, ya en 1926 se desarrolló el empaquetamiento de Logothetopoulos⁽³¹⁾. Este consistía

en unos rollos de gasa introducidos transabdominalmente, que sobresalían por vagina. Desde ahí, se colgaba una tracción (bolsa de un litro de suero) que ayudaba a ejercer una presión pélvica bien distribuida. Así, las áreas sangrantes se comprimían contra la resistencia ósea y fascial de la pelvis, consiguiendo controlar la hemorragia en la mayoría de los casos. Actualmente, esta técnica se conoce como “packing pélvico” y existen dispositivos específicos para realizarlo⁽¹³⁾. Resulta especialmente útil en países en vías de desarrollo, donde la ligadura o la embolización no están fácilmente disponibles. Los principales riesgos son infecciones o necrosis por presión perineal. Por ello, se asociará antibioterapia profiláctica de amplio espectro y el “packing” se extraerá, vía vaginal, lo antes posible tras la estabilización.

Aún con todas las medidas, la tasa de mortalidad materna asociada a histerectomía obstétrica alcanza el 2,6%. Esta asciende al 4 - 12,5% en áreas de bajos recursos, manteniéndose entre el 0 - 4% en países desarrollados. Estas cifras podrían justificarse, entre otras razones, por la condición moribunda de la paciente cuando se procede a la histerectomía⁽³¹⁾.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

1. Realizar una revisión de la bibliografía acerca del papel del ácido tranexámico en el tratamiento médico de mujeres con hemorragia postparto.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Conocer las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del ácido tranexámico.
2. Determinar las indicaciones, contraindicaciones y posibles efectos adversos de su administración.
3. Analizar los principales estudios publicados acerca del ácido tranexámico en mujeres con hemorragia postparto.
4. Revisar las recomendaciones actuales de la OMS respecto su uso para el tratamiento de la hemorragia postparto.
5. Averiguar la rentabilidad del ácido tranexámico en la hemorragia postparto en mujeres de países de bajos y altos ingresos.
6. Investigar acerca de vías de administración alternativas.
7. Evaluar el valor profiláctico del ácido tranexámico en mujeres de bajo y alto riesgo de hemorragia postparto.
8. Valorar los posibles efectos a largo plazo del tratamiento con ácido tranexámico, tanto en madres como en sus hijos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este trabajo se realizó una revisión bibliográfica de la evidencia científica publicada acerca del papel del ácido tranexámico en el tratamiento médico de la hemorragia postparto.

En primer lugar, se procedió a una búsqueda avanzada con el motor de búsqueda PubMed, que proporciona libre acceso a la base de datos MEDLINE. Las palabras clave utilizadas fueron los términos MeSH “postpartum hemorrhage” y “tranexamic acid”, combinados con el operador booleano AND. La horquilla temporal escogida fue de 5 años (2014 - 2019), priorizando los artículos más recientes, con el objetivo de disponer de la evidencia más actual. Únicamente se incluyeron seis artículos más antiguos (de entre 2001 y 2011), por la relevancia de sus hallazgos. También se aplicó un filtro de idioma, limitando los resultados de la búsqueda a artículos en inglés, generalmente publicados en revistas con mayor factor de impacto. Así, se obtuvieron 69 resultados.

Posteriormente se realizó una segunda búsqueda, esta vez en la base de datos Trip. Las palabras clave utilizadas fueron de nuevo “postpartum hemorrhage” y “tranexamic acid”, combinadas con AND y bajo la misma horquilla temporal. Se encontraron así 96 artículos, presentados en orden según la calidad de sus evidencias.

En base a los títulos y *abstracts* de los 165 artículos obtenidos, se seleccionaron aquellos que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

- Calidad moderada/alta de las evidencias: se incluyeron metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, estudios de casos-controles y estudios de cohortes. También se incorporaron guías clínicas elaboradas por sociedades científicas.
- Conclusiones claras y relevantes para este trabajo.

- Tratamiento médico de la hemorragia postparto en mujeres previamente sanas.

De esta forma, se tuvieron en cuenta como criterios de exclusión:

- Resultados duplicados: 22 artículos eliminados.
- Baja calidad de las evidencias: 49 artículos se excluyeron por ser estudios descriptivos (series de casos y estudios de prevalencia), cartas al editor o artículos de opinión. Excepcionalmente, se incluyó una serie de casos por la particularidad de sus hallazgos.
- Conclusiones ambiguas o no establecidas: 37 artículos eliminados. Excepcionalmente, se incluyó el protocolo de un ensayo clínico todavía en curso.
- Tratamiento exclusivamente quirúrgico de la hemorragia postparto: 17 artículos eliminados.
- Presencia de patología previa materna no obstétrica (coagulopatías, cardiopatías): 9 artículos eliminados. Excepcionalmente, se incluyó una revisión sistemática incumpliendo este criterio, por ser de alta calidad.

Se obtuvo así un conjunto de 31 artículos (5 metanálisis, 7 revisiones sistemáticas, 15 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, 2 estudios de casos y controles, 1 estudio de cohortes y 1 serie de casos), que sirvieron de base para elaborar este trabajo.

RESULTADOS

Dentro del tratamiento médico, los uterotónicos continúan siendo el eje principal. Destaca la oxitocina, aunque también la metilergometrina y las prostaglandinas (misoprostol, dinoprostona, carboprost). No obstante, en los últimos años, se ha despertado interés por la utilización de nuevos fármacos que complementen a estos uterotónicos. En concreto, antifibrinolíticos, que ya habían demostrado resultados en hemorragias de otras localizaciones⁽³²⁾⁽³³⁾.

Para ello, se han ido llevando a cabo diversos ensayos clínicos, comparando el uso de distintos antifibrinolíticos con respecto a su no utilización en la HPP. Estos no han objetivado resultados estadísticamente significativos con las intervenciones, salvo por una excepción: el ácido tranexámico (ATX)⁽³⁴⁾. Su eficacia en este campo sí está siendo ampliamente probada en los estudios. Destaca el ensayo WOMAN, en el que han participado más de 20.000 mujeres procedentes de países de altos, medios y bajos recursos⁽²⁰⁾. Así, el ATX parece ofrecer una opción terapéutica prometedora a nivel mundial, que será expuesta y analizada a lo largo de este trabajo.

1. Farmacocinética y farmacodinamia del ácido tranexámico

El ATX es un derivado sintético del aminoácido lisina con actividad antifibrinolítica. Presenta una fuerte afinidad por los cinco sitios de unión de lisina del plasminógeno, inhibiendo competitivamente la activación de este a plasmina. Ello resulta en la inhibición final de la fibrinólisis, al no tener plasmina que desarme la red de fibrina, en fibrinógeno y dímero-D, y disuelva coágulo. A concentraciones más altas, la inhibición pasa a ser no competitiva. Este agente tiene una vida media más larga que su análogo, el ácido aminocaproico. Es también menos tóxico y aproximadamente diez veces más potente⁽³⁵⁾.

Por vía oral, su biodisponibilidad es del 30-50% de la dosis administrada, no viéndose afectada por la ingesta alimentaria. El volumen de distribución oscila entre 9 y 12 litros. Solo una pequeña fracción (<5%) se metaboliza en el hígado, pasando a ácido carboxílico y forma acetilizada del ATX. Así, el 95% se excreta por vía urinaria como sustancia inalterada. Este fármaco actúa durante las dos a tres horas posteriores a su administración oral, e inmediatamente tras su administración IV, con una vida media de 3 horas⁽³⁵⁾.

Se trata de un fármaco de fácil administración, relativamente barato y disponible en la mayoría de entornos sanitarios. Generalmente, cuenta con un periodo de validez de 3 años y puede ser almacenado a temperatura ambiente (15-30°C)⁽²¹⁾.

2. Indicaciones del ácido tranexámico

El ATX ha sido utilizado clásicamente como agente hemostático en el sangrado menstrual abundante, cirugías o traumatismos. En relación con esta última indicación se publicó en 2010 el estudio CRASH-2 (*Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage*)⁽³³⁾. Fue un ensayo aleatorizado y controlado con placebo, que incluyó a 20.211 pacientes politraumatizados de 40 países, con un sangrado significativo o en riesgo de presentarlo. Su conclusión fue que la administración de ATX en las primeras tres horas tras la lesión reducía de manera segura y significativa el riesgo de muerte por hemorragia y por el resto de causas. Administrado después de estas tres horas, no reducía dicho riesgo. No se apreció incremento aparente de eventos oclusivos vasculares.

Asimismo, previene las hemorragias en hemofílicos sometidos a una extracción dental, disminuyendo la necesidad de terapia de reemplazo durante y después de esta. También reduce la hiperfibrinólisis, tanto generalizada por tratamientos trombolíticos, como local por hemorragias digestivas recidivantes, colitis ulcerosa, etc. Destaca su utilidad en el angioedema hereditario, pudiendo

prevenir los ataques agudos al disminuir la activación de la primera proteína del complemento, inducida por la plasmina⁽³⁵⁾.

Los estudios más novedosos analizan su utilidad en hemorragias intracraneales agudas, epistaxis espontáneas, hemorragias postparto y trombocitopenias de la edad pediátrica⁽³⁵⁾.

3. Contraindicaciones y efectos adversos

En caso de insuficiencia renal se precisa ajuste de dosis. Si existen antecedentes de hematuria masiva, podría haber riesgo de obstrucción ureteral. También se debe extremar la precaución si hay historia de trombosis o toma de anticonceptivos orales, ya que el ATX podría potenciar el riesgo trombótico. No obstante, esto no ha sido demostrado⁽²⁰⁾⁽³³⁾. Sí se ha confirmado un aumento de dicho riesgo con su administración junto con factor IX⁽³⁵⁾.

En cuanto a la lactancia, antes se consideraba una contraindicación. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que el ATX pasa a la leche materna en concentraciones ínfimas (1% de la concentración plasmática), que con poca probabilidad producirían un efecto antifibrinolítico en el lactante⁽³⁶⁾. Así, la OMS considera compatible la utilización de ATX durante la lactancia, aunque son necesarios más estudios a largo plazo⁽²¹⁾.

Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea o síntomas ortostáticos por hipotensión arterial tras administración por inyección intravenosa rápida. También podrían darse reacciones de hipersensibilidad⁽³⁵⁾.

4. Papel del ácido tranexámico en el tratamiento de la HPP

4.1. Antecedentes

El valor del ATX como agente antifibrinolítico en cirugías fue confirmado por múltiples ensayos, recogidos en una Revisión Sistemática Cochrane del año 2007 que llegó a incluir 20.781 pacientes⁽³²⁾. Esta evidenció una reducción de las pérdidas sanguíneas y necesidad de transfusiones con la administración del fármaco. La disminución del riesgo de muerte por sangrado en pacientes politraumatizados tratados con ATX también fue confirmada por un potente estudio (CRASH-2)⁽³³⁾, que reclutó a 20.211 pacientes.

En el campo de la Obstetricia, las evidencias acerca del beneficio del ATX en pacientes con HPP eran más limitadas. A pesar de que su valor en este ámbito fue ya descrito en 1962⁽¹⁹⁾, la revisión de la bibliografía hasta 2011 muestra escasos y pequeños estudios al respecto. Entre ellos, los ensayos de Yang et al.⁽³⁷⁾, Gai et al.⁽³⁸⁾ y Gohel et al.⁽³⁹⁾, sí sugieren una reducción de las pérdidas sanguíneas e incidencia de HPP con la administración de ATX. No obstante, la reducida calidad y potencia de estos estudios hacía necesario el desarrollo de otros de mayor magnitud, que analizaran adecuadamente los riesgos y beneficios de esta intervención.

Con este objetivo, surgió el ensayo EXADELI (*EXAcyl to treat hemorrhage during DELivery*)⁽⁴⁰⁾. Desarrollado entre 2005 y 2008, y publicado en 2011, fue un estudio aleatorizado, abierto, controlado y multicéntrico, que reclutó a 152 mujeres en ocho unidades obstétricas francesas. Estas habían perdido más de 800 ml de sangre tras un parto vaginal. De ellas, finalmente 144 cumplieron completamente el protocolo, asignándose 72 a cada grupo. El experimental recibió, en el momento del diagnóstico de la HPP, una dosis de carga de 4 gramos de ATX. Esta se diluyó en 50 ml de solución salina y se administró por vía IV durante 1 hora. Se continuó con una dosis de mantenimiento de 1 gramo/hora durante 6 horas. Las pacientes del grupo control únicamente recibieron las medidas terapéuticas habituales.

Así, este ensayo fue el primero en confirmar que el ATX podía reducir las pérdidas sanguíneas en volumen y duración. Con ello, disminuía la progresión a HPP severa y la necesidad de concentrados de hematíes o procedimientos invasivos. Sin embargo, también determinó una mayor frecuencia de eventos adversos en el grupo experimental. No obstante, estos eran transitorios y leves: náuseas, vómitos, fosfenos, etc. Cinco años más tarde y basándose en la misma muestra, el grupo de investigación del ensayo EXADELI promulgó nuevos datos. Estos objetivaban que la administración precoz de estas dosis de ATX reducía los niveles de dímero-D, tempranamente aumentados en la HPP⁽⁴¹⁾.

A pesar de estas evidencias, el ensayo EXADELI continuaba sin tener la suficiente potencia para establecer recomendaciones en cuanto al uso del ATX a nivel mundial. Ante ello, surgió el ensayo WOMAN.

4.2. El ensayo WOMAN

4.2.1. Descripción y metodología del estudio

El ensayo WOMAN (*World Maternal Antifibrinolytic*) abrió paso a la utilización del ATX en el tratamiento de la HPP⁽²⁰⁾. Hasta entonces, la magnitud de los estudios sobre el tema, y la calidad de sus evidencias, eran escasas.

Fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. En él, se reclutó a 20.060 mujeres mayores de 16 años, en 193 hospitales de 21 países de altos, medios y bajos ingresos, durante el periodo comprendido entre marzo de 2010 y abril de 2016. Estas debían haber presentado una hemorragia postparto, entendida como una pérdida sanguínea mayor de 500 (tras parto vaginal) o 1000 ml (tras cesárea). También se incluían aquellas mujeres con un sangrado suficiente para comprometer su estabilidad hemodinámica. No hubo más criterios de inclusión. El objetivo fue evaluar los efectos de la administración temprana de ácido tranexámico sobre mortalidad e incidencia de histerectomía y otras morbilidades secundarias a HPP.

Las pacientes se asignaron aleatoriamente en dos grupos. El primero englobó a 10.051 mujeres, de las cuales 4 retiraron el consentimiento tras la aleatorización y 11 discontinuaron el seguimiento. Así, 10.036 se incluyeron finalmente en el análisis. Estas recibieron 1 gramo de ATX IV. El segundo englobó a 10.009 pacientes, retirando 3 el consentimiento tras la aleatorización y discontinuando 21 el seguimiento. De esta forma, se incluyeron 9.985. Estas últimas recibieron, a modo de placebo, cloruro de sodio IV al 0,9%. En ambos casos, estas acciones se acompañaron de las medidas terapéuticas habituales. Si el sangrado continuaba a los 30 minutos, o se detenía y volvía a comenzar dentro de las primeras 24 horas tras la dosis inicial, se administraba una segunda dosis de 1 gramo de ATX o placebo.

Los resultados del ensayo se recopilaron según lo que ocurriera primero: fallecimiento, alta hospitalaria o 42 días después de la aleatorización. Los eventos adversos fueron informados hasta el día 42.

4.2.2. Resultados del estudio y su interpretación

La muerte por sangrado se redujo significativamente en las mujeres que recibieron ATX. En este grupo hubo 155 fallecidas de las 10.036 mujeres incluidas (1,5%), frente a 191 muertes de 9.985 mujeres en el grupo placebo (1,9%) [RR 0,81, IC 95% 0,65 - 1,00; $p = 0,045$]. El número necesario de mujeres a tratar para evitar una muerte fue de 250.

El efecto protector fue más significativo en aquellas que recibieron el tratamiento dentro de las primeras tres horas tras haber dado a luz. En este caso, se dieron 89 muertes en el grupo del ATX (1,2%), vs. 127 en el grupo placebo (1,7%) [RR 0,69, IC 95% 0,52 - 0,91; $p = 0,008$]. Por el contrario, no se objetivó reducción aparente al administrarlo después de estas tres horas: 66 fallecidas con ATX (2,6%), frente a 63 con placebo (2,5%) [RR 1,07, IC 95% 0,76 - 1,51; $p = 0,70$]. No hubo heterogeneidad en el efecto por tipo de nacimiento o causa de sangrado (*Figura 6*).

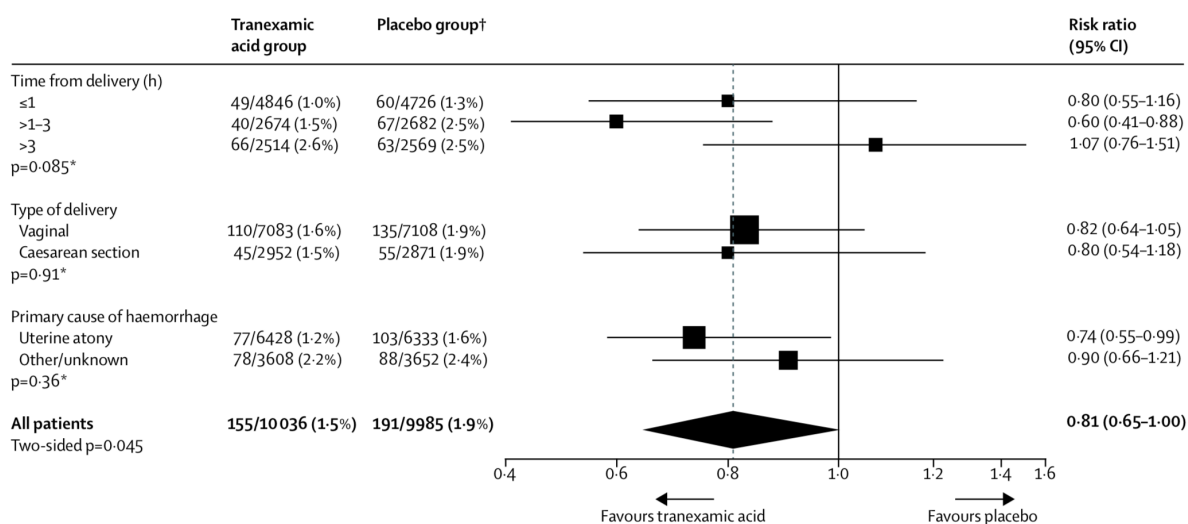


Figura 6. Muerte por sangrado según subgrupo ⁽²⁰⁾

Se estudiaron otras causas de muerte, responsables de más del 25% de los fallecimientos. Su incidencia no difirió significativamente entre los dos grupos a estudio (*Tabla 5*). Así, la reducción de la mortalidad por todas las causas (hemorrágicas y no hemorrágicas) no fue estadísticamente relevante: 227 fallecidas en el grupo del ATX (2,3%), vs. 256 en el grupo placebo (2,6%) [RR 0,88, IC 95% 0,74 - 1,05; p = 0,16].

	Tranexamic acid group (n=10 036)	Placebo group (n=9985)	RR (95% CI)	p value (two-sided)
Bleeding	155 (1.5%)	191 (1.9 %)	0.81 (0.65-1.00)	0.045
Pulmonary embolism	10 (0.1%)	11 (0.1)	0.90 (0.38-2.13)	0.82
Organ failure	25 (0.3%)	18 (0.2%)	1.38 (0.75-2.53)	0.29
Sepsis	15 (0.2%)	8 (0.1%)	1.87 (0.79-4.40)	0.15
Eclampsia	2 (0.02%)	8 (0.1%)	0.25 (0.05-1.17)	0.057
Other	20 (0.2%)	20 (0.2%)	0.99 (0.54-1.85)	0.99
Any cause of death	227 (2.3%)	256 (2.6%)	0.88 (0.74-1.05)	0.16

Data are n (%), unless otherwise indicated. RR=risk ratio.

Table 2: Effect of tranexamic acid on maternal death

Tabla 5. Efecto del ATX en la mortalidad materna. Dentro de “organ failure” se consideraron: insuficiencia renal, cardíaca, respiratoria o hepática ⁽²⁰⁾

Se realizaron 578 histerectomías para controlar el sangrado, sin que el ATX lograra reducir significativamente la incidencia de estas: 283 con ATX (2,8%), vs. 295 con placebo (3,0%) [RR 0,95, IC 95% 0,81 - 1,12; p = 0,57].

Durante los primeros 42 días tras el parto, la variable primaria de resultado (muerte por todas las causas o histerectomía) aconteció en 1.080 mujeres: 371 murieron sin someterse a histerectomía (34%), 112 murieron tras la histerectomía (10%) y 597 sobrevivieron tras ella (55%). El ATX no redujo este riesgo: 534 mujeres en el grupo experimental (5,3%), frente a 546 en el grupo placebo (5,6%) [RR 0,97, IC 95% 0,87 - 1,09; p = 0,65]. Tampoco hubo heterogeneidad significativa en el efecto según tipo de parto, intervalo desde este hasta la administración del ATX, o causa de la hemorragia (*Tabla 6*).

	Tranexamic acid group	Placebo group	Risk ratio (95% CI)
Time from delivery (h)			
≤1	253/4844 (5.2%)	229/4726 (4.9%)	1.08 (0.91-1.28)
>1-≤3	122/2672 (4.6%)	154/2682 (5.7%)	0.80 (0.63-1.00)
>3	159/2514 (6.3%)	161/2569 (6.3%)	1.01 (0.82-1.25)
p=0.11*			
Type of delivery			
Vaginal	255/7080 (3.6%)	288/7108 (4.1%)	0.89 (0.75-1.05)
Caesarean section	279/2951 (9.5%)	257/2873 (9.0%)	1.06 (0.90-1.24)
p=0.15*			
Primary cause of haemorrhage			
Uterine atony	249/6426 (3.9%)	274/6333 (4.3%)	0.90 (0.76-1.06)
Other or unknown	285/3606 (7.9%)	272/3652 (7.5%)	1.06 (0.90-1.24)
p=0.15*			
All patients	534/10 032 (5.3%)	546/9985 (5.5%)	0.97 (0.87-1.09)
Two-sided p=0.65			
Data are n (%) unless otherwise indicated. *p value from likelihood ratio test.			
Table 3: Effect of tranexamic acid on composite primary endpoint (death or hysterectomy) by subgroup			

Tabla 6. Efecto del ATX en mortalidad o histerectomía según subgrupo ⁽²⁰⁾

Los agentes uterotónicos se administraron en la mayoría de las mujeres de ambos grupos, sin diferencias significativas: en 9.996 del grupo del ATX (99,6%), y en 9.930 del grupo placebo (99,5%) [RR 1,00, IC 95% 1,00 - 1,00; $p = 0,090$]. El uterotónico principal fue la oxitocina, aunque también destacan misoprostol, ergometrina u otras prostaglandinas.

La necesidad de taponamientos uterinos y ligaduras o embolizaciones arteriales no se redujo significativamente con el ATX. Por el contrario, sí se halló en el grupo del ATX un aumento de la incidencia de suturas compresivas: 300 con ATX (3,0%), vs. 250 con placebo (2,5%) [RR 1,19, IC 95% 1,01 - 1,41; $p = 0,035$].

El ATX demostró una reducción significativa de las necesidades de laparotomía para controlar el sangrado. En total se realizaron 209: 95 tras parto vaginal (45%) y 114 tras cesárea (55%). 82 tuvieron lugar en el grupo del ATX (0,8%) y 127 en el grupo placebo (1,3%) [RR 0,64, IC 95% 0,49 - 0,85; $p = 0,002$]. No se objetivaron heterogeneidades según tipo de nacimiento, causa de hemorragia o momento de administración del fármaco.

La necesidad de transfusiones de productos sanguíneos no difirió entre ambos grupos: 5.461 mujeres del grupo del ATX (54%) y 5.426 del grupo placebo (54%). Tampoco el número de unidades recibidas.

Los eventos adversos tampoco difirieron significativamente en ambos grupos. Se objetivaron 30 eventos tromboembólicos (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular) con ATX (0,3%) y 34 con placebo (0,3%) [RR 0,88, IC 95% 0,54 - 1,43; $p = 0,603$].

No se apreciaron consecuencias relevantes en la calidad de vida de las mujeres que sobrevivieron. Los aspectos evaluados fueron: dolor, malestar, movilidad, ansiedad, depresión, autocuidado y actividades habituales, entre otros.

El efecto del ATX sobre el neonato no fue exhaustivamente estudiado. Únicamente se mencionó el posterior fallecimiento de 8 niños de madres del grupo del ATX, frente a 7 del grupo placebo. No se especificaron las causas concretas de las muertes. Sí se confirmó que en ninguno de los dos grupos se dieron eventos tromboembólicos en los bebés amamantados.

En definitiva, el ensayo mostró que la administración de ATX dentro de las primeras tres horas tras el parto, tan precoz como sea posible, ayuda a evitar la muerte por sangrado en casi un tercio de las mujeres con HPP. También reduce las laparotomías para control de la hemorragia, sin evidencia de efectos adversos o complicaciones. Sin embargo, no reduce la incidencia del resto de causas de muerte ni el riesgo de histerectomía.

5. Recomendaciones actuales de la OMS respecto al uso del ATX para el tratamiento de la HPP

Ya en 2012, la OMS presentó una serie de pautas para la prevención y tratamiento de la HPP⁽¹²⁾. Para ello, se basó en la evidencia disponible hasta el momento, otorgada por ensayos como el CRASH-2⁽³³⁾ y el EXADELI⁽⁴⁰⁾. El primero, a pesar de referirse a pacientes politraumatizados, fue de utilidad ya que tras el parto tiene lugar una activación temprana de la fibrinólisis semejante a la de estos pacientes. Así, se aconsejó el uso de ATX cuando los uterotónicos no lograran detener el sangrado en atonías, o cuando se considerara que este se debía a un traumatismo a nivel genital.

Con la publicación de los resultados del ensayo WOMAN en 2017, apoyados por una revisión Cochrane con 20.212 mujeres⁽³⁴⁾ y un metanálisis de Lancet con 40.138⁽⁴²⁾ en 2018, la OMS ha actualizado sus recomendaciones. En ellas, el ATX se consolida como parte firme del paquete de medidas para el tratamiento de la hemorragia postparto vaginal o por cesárea. El objetivo es que estas pautas se incluyan en los programas de salud materna a nivel mundial, adaptándose a nivel local para satisfacer las necesidades específicas

de cada país. Se busca con ello mejorar la calidad de la atención a estas madres y reducir las tasas de mortalidad⁽²¹⁾.

Así, esta nueva guía recomienda el uso de ATX en todos los casos de HPP, con independencia de su etiología, acompañando al resto de medidas terapéuticas habituales. Deberá administrarse en el transcurso de las primeras tres horas tras el parto, recomendándose no comenzar su administración pasado este período. Si el momento exacto del parto se desconoce, se estimará de la forma más precisa posible. El beneficio del ATX disminuirá un 10% por cada 15 minutos de demora en el tratamiento. Esto justifica la administración más precoz posible, y la consiguiente necesidad de encontrarse disponible en todo centro sanitario que brinde atención obstétrica.

La OMS recomienda una dosis fija de 1 gramo de ATX en 10 ml de solución para infusión por vía IV. Se administran así 100 mg/ml, a razón de 1 ml/minuto. De inyectarse en bolo, existiría riesgo de hipotensión transitoria. Si el sangrado continúa a los 30 minutos, o se repite antes de las 24 horas de esta dosis, se administrará vía IV una segunda, también de 1 gramo.

El ATX deberá evitarse en caso de episodio tromboembólico confirmado durante la gestación, antecedentes de coagulopatía, coagulación intravascular activa o hipersensibilidad conocida al fármaco.

DISCUSIÓN

En base a los resultados obtenidos por los estudios más novedosos acerca del tratamiento médico de la HPP, el ATX parece ser una prometedora opción para reducir la mortalidad por sangrado en estas mujeres.

Entre estos estudios destaca el ensayo WOMAN⁽²⁰⁾, de gran magnitud y contundente en sus resultados. Este confirmó para la hemorragia postparto los efectos del ATX ya evidenciados por el estudio CRASH-2⁽³³⁾ para los pacientes politraumatizados. En ambos se objetivó un mayor beneficio con el tratamiento precoz, siendo probablemente poco útil pasadas las primeras tres horas (*Figura 7*).

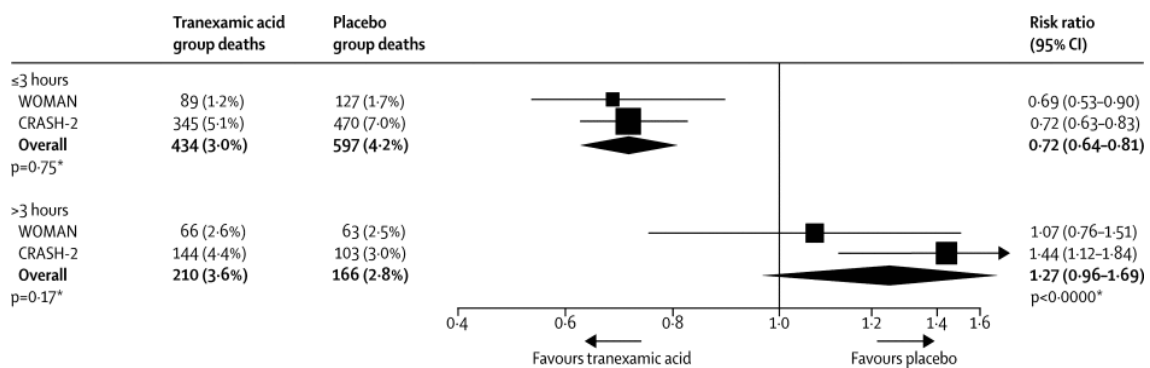


Figura 7. Comparativa del número de muertes según momento del tratamiento en los estudios WOMAN y CRASH-2 ⁽²⁰⁾

La revisión del resto de la bibliografía pone de manifiesto que, hasta la publicación del ensayo WOMAN, la evidencia era bastante limitada. Sí existen estudios que hablaban de un potencial beneficio del ATX, pero que, por su reducido tamaño u otras limitaciones metodológicas, no tenían calidad ni potencia suficiente para recomendar su uso generalizado. Es el caso del ensayo EXADELI⁽⁴⁰⁾, que en 2011 encontró una reducción de las pérdidas sanguíneas y de la progresión a HPP severa con la administración de ATX.

Por otro lado, se publicó en 2015 el ensayo controlado de Bouet et al., también realizado en Francia, que incluía a 289 mujeres de un único centro, diagnosticadas de HPP mayor de 500 ml tras parto vaginal⁽⁴³⁾. 151 fueron reclutadas entre enero y agosto de 2011, constituyendo el grupo control. 138 lo fueron entre septiembre de 2011 y marzo de 2012, formando el grupo experimental. Dentro de este último, 92 mujeres perdieron más de 800 ml de sangre, administrándose en 60 de ellas la misma pauta de ATX que la utilizada en el ensayo EXADELI. En esta ocasión, los datos no confirmaron una reducción significativa de la hemorragia con el fármaco, evidenciando únicamente una menor necesidad de inyecciones de hierro sacarosa postparto.

Estos dos ensayos utilizaron dosis de ATX superiores a las establecidas en el estudio WOMAN como óptimas y suficientes, sin objetivarse eventos adversos graves. Sin embargo, estos sí aparecen en otras publicaciones. En 2014, un ensayo retrospectivo multicéntrico francés con 182 mujeres, relacionó las dosis elevadas con insuficiencia renal aguda (IRA) secundaria y necrosis cortical⁽⁴⁴⁾. 37 de las 68 pacientes con IRA habían recibido una dosis media de 5 gramos de ATX (54%), frente a su administración en únicamente 42 de las 114 mujeres sin IRA (38%). El 83% de las 43 pacientes con HPP que desarrollaron IRA había recibido esta dosis de ATX. También se relacionó con la insuficiencia renal crónica: 7 de las 8 pacientes que la desarrollaron habían recibido el fármaco. Sin embargo, el análisis final de los datos no llegó a confirmar el ATX como factor de riesgo independiente para IRA. Sí se describió como tal la asociación de HPP y síndrome HELLP. De todas formas, los hallazgos en conjunto sí sugirieron la necesidad de utilizarlo con precaución, especialmente cuando coexisten HPP y HELLP, pues el riesgo de fracaso renal podría aumentar.

En 2016, el estudio francés de Frimat et al. describió otros 18 casos de necrosis cortical renal⁽⁴⁵⁾. Estos se asociaron a una obstrucción arterial renal, que se relacionó con el uso de dosis medias de 5 gramos de ATX. También influyeron fenómenos de coagulación intravascular diseminada, favorecidos por el estado de hipercoagulabilidad relacionado con el embarazo.

Otros estudios hablan de la aparición de convulsiones asociadas al uso de dosis altas de ATX, con un efecto dosis-dependiente. Estas probablemente estén relacionadas con la antagonización competitiva del GABA por el ATX, reduciendo la inhibición de la neurotransmisión y aumentando la excitabilidad neuronal. No obstante, por el momento esto solo ha sido objetivado en pacientes no obstétricos, con una incidencia del 0,9 al 2,5%⁽⁴⁶⁾.

De cualquier modo, la aparición o no de efectos beneficiosos o perjudiciales no pudo ser tomada en consideración con ninguno de los estudios citados, dada la escasa magnitud y potencia de estos. Ello puso de manifiesto la necesidad de desarrollar estudios de mayor alcance, con el objetivo de comprobar la significación de estos resultados y establecer recomendaciones con una mayor evidencia.

Así, surgió el ensayo WOMAN⁽²⁰⁾. Además de aportar los resultados ya expuestos, este determinó que 1 gramo de ATX IV proporcionaba la máxima eficacia, no viéndose incrementada con dosis mayores. Rechazaba, por tanto, aquellas cantidades tan elevadas de los estudios franceses⁽⁴⁰⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾. Esta menor dosis de ATX también demostró reducir los niveles de dímero-D⁽⁴⁷⁾.

Con esta pauta, ni el estudio WOMAN⁽²⁰⁾ ni otros ensayos, metanálisis o revisiones publicadas, encontraron un aumento significativo de los eventos adversos, incluidos complicaciones tromboembólicas o disfunción renal⁽⁴⁸⁾. Únicamente el metanálisis de Li et al. mencionaba efectos menores, como mareos, náuseas, vómitos o cefalea⁽⁴⁹⁾. Algunos de ellos ya habían sido descritos en el ensayo EXADELI, con dosis mayores⁽⁴⁰⁾.

En la tabla del *Anexo 1* se resumen los principales artículos revisados, indicándose año de publicación, tipo de estudio y número de pacientes. En ella, se muestran las diferentes dosis de ATX consideradas, especificándose sus principales resultados así como los efectos adversos que se encuentran en cada uno de los estudios.

A pesar de otorgar fuertes y necesarias evidencias, el ensayo WOMAN merece ser cuestionado en algunos puntos. En primer lugar, en la generalización de los resultados a países desarrollados, ya que muchas de las pacientes fueron reclutadas en países pobres, fundamentalmente africanos. Estos países presentan tasas más altas de mortalidad materna por hemorragia obstétrica. Por ello, aquí el ATX tendrá un efecto sobre la mortalidad por todas las causas mayor que en países donde la muerte por causas hemorrágicas sea menor, y sean más comunes, por ejemplo, las muertes por sepsis. Esto hace que el efecto del ATX sobre la mortalidad por todas las causas no pueda ser generalizable, siendo lo único generalizable su efecto sobre las muertes por sangrado⁽²⁰⁾.

Por este motivo, tras la publicación del WOMAN y tomando sus datos como base, se realizaron diversos estudios que evaluaron específicamente la rentabilidad del ATX en países concretos. Estos confirmaron la buena relación coste-efectividad y coste-utilidad del tratamiento temprano con ATX en países con pocos recursos, como Nigeria o Pakistán. Esto sería extensible al resto de países de África subsahariana y sur asiático, con un riesgo inicial de muerte por sangrado muy similar⁽⁵⁰⁾. También se realizaron ensayos en países de altos ingresos. Uno de ellos es el estudio retrospectivo multicéntrico de Gillissen et al., publicado en 2017, que incluyó a 1.260 mujeres de los Países Bajos⁽⁵¹⁾. En este caso, no se hallaron diferencias significativas en cuanto a pérdidas sanguíneas y morbimortalidad materna entre los grupos experimental y control.

Por otro lado, la única vía de administración evaluada en el estudio WOMAN fue la intravenosa. No obstante, en áreas de pocos recursos muchas de las muertes por HPP ocurren en los hogares o en entornos donde la vía IV puede no ser factible. Por ello, con la intención de acercar su uso a estos lugares, será importante evaluar en futuros estudios la biodisponibilidad y efectos del ATX administrado por vías no intravenosas: oral, intramuscular, tópica o yugal. Según el estudio de McClure et al.⁽⁵²⁾, esto contribuiría a reducir la mortalidad por HPP hasta en un 30%, significando cerca de 22.000 muertes anuales menos. En otros campos, como la cirugía ortopédica, la administración tópica de ATX ha sido probada con buenos resultados. En concreto, en la

artroplastia total de cadera, donde reduce significativamente los sangrados intra y postoperatorios, así como las necesidades de transfusión. No se ha relacionado con infecciones, trombosis venosas u otros efectos adversos⁽⁵³⁾.

Otro punto a comentar sería que, a pesar de que el ATX redujo las HPP y las tasas de mortalidad por esta causa, no disminuyó las necesidades de uterotónicos, técnicas intervencionistas/quirúrgicas o transfusiones sanguíneas. Ello se explica por el hecho de que, dada la urgencia y potencial gravedad de una HPP, no se espera para ver si el tratamiento administrado es o no efectivo antes de proceder a más medidas. Entre otros motivos porque, en el estudio, la mitad de las mujeres ha recibido un placebo. Así, se aplicarán tratamientos anteriores, simultáneos o posteriores al ATX, que podrían diluir su efecto⁽²⁰⁾.

El ensayo WOMAN incluyó en su muestra a mujeres sometidas a cesárea. Por tanto, sus resultados y recomendaciones también serían válidos para estas. No obstante, un grupo de investigación francés ha querido profundizar más en este tema, y actualmente está desarrollando el ensayo TRACES (*TRANexamic acid to reduce blood loss in haemorrhagic CESarean delivery*). Se trata de un estudio controlado, aleatorizado y ciego con 342 mujeres, con el que se pretende hallar y analizar posibles particularidades en el tratamiento con ATX de la HPP tras cesárea. Se parte de la hipótesis de que en estos casos existirán grandes variaciones en la actividad fibrinolítica, que requerirán dosis específicas de ATX para conseguir la máxima eficacia⁽⁵⁴⁾.

Por último, ha de mencionarse el papel del ATX en la prevención de la HPP. Su rentabilidad en este ámbito, aunque no fue tratada en el ensayo WOMAN, sí ha sido analizada por otros muchos estudios. La revisión sistemática de Weeks⁽⁴⁾ no hallaba evidencias suficientes para recomendar la administración profiláctica de ATX, alegando que los ensayos realizados hasta la fecha eran pequeños y de baja calidad. No obstante, posteriormente se publicaron estudios de mayor magnitud, como una revisión Cochrane publicada en 2015 que incluyó a 3.285 mujeres⁽⁵⁵⁾. Esta determinó que la adición de ATX a los uterotónicos habituales podía prevenir las hemorragias mayores de 400

ml y las necesidades transfusionales en mujeres con bajo riesgo de HPP, independientemente del tipo de parto.

Estos hallazgos se corroboraron con diversos estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados y controlados⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾. En el ensayo francés TRAAP (*TRAnexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after vaginal delivery*)⁽⁵⁷⁾, publicado en 2018 con 3.891 mujeres, se objetivó una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de HPP con la administración de 1 gramo de ATX IV en el alumbramiento. A él se asoció la habitual oxitocina profiláctica. Sin embargo, la validez externa de este estudio se vio limitada por el gran número de criterios de exclusión, y por incluir únicamente a mujeres con parto vaginal espontáneo.

Encontramos otra serie de ensayos⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾ que, por el contrario, limitaron la investigación a mujeres sometidas a cesárea. Estos mostraron también buenos resultados, reduciendo significativamente la incidencia de HPP y la necesidad de uterotónicos adicionales y/o transfusiones sanguíneas. La pauta en estos casos fue de 1 gramo o 10 mg/kg de ATX IV 10-20 minutos antes de la incisión en la piel, además de la habitual oxitocina profiláctica administrada tras el nacimiento. No se objetivó aumento de efectos secundarios graves. Este efecto se confirmó tanto en países de bajos ingresos (India)⁽⁵⁸⁾, como de altos (Italia)⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾.

A pesar de las evidencias, hoy en día continúa sin haber consenso en este aspecto. El estado de hipercoagulabilidad propio del postparto hace que todavía haya obstetras reticentes a administrar un antifibrinolítico como profilaxis de HPP. En la práctica clínica, esto se traduce en que el ATX no sea comúnmente usado para dicho fin. Son necesarios más ensayos clínicos, de mayor calidad y potencia, para continuar probando sus beneficios profilácticos, tanto en partos vaginales como en cesáreas. Como en el tratamiento, para la profilaxis también sería interesante estudiar otras vías más accesibles que la IV, como la oral o la tópica⁽⁶¹⁾.

Existe una línea de investigación acerca del papel profiláctico del ATX en gestantes con trastornos hemorrágicos hereditarios. Hemofilia, enfermedad de von Willebrand, síndrome de Bernard Soulier y trombostenia de Glanzmann, son patologías que podrían aumentar el riesgo de HPP⁽⁶²⁾. El estudio de Pacheco et al. recomienda en estos casos la administración de ATX oral antes del parto, continuándose 7 - 14 días después del mismo⁽⁴⁸⁾. No obstante, las evidencias sobre el tema continúan siendo muy limitadas, siendo necesarios más estudios.

Asimismo, conviene seguir estudiando los posibles eventos adversos a largo plazo del ATX, tanto en madres como en sus hijos. Por ahora, los resultados son tranquilizadores, sin evidencias de efectos secundarios en las madres, incluidos eventos tromboembólicos durante los primeros tres meses tras la administración del fármaco⁽⁵⁷⁾. Tampoco se han objetivado en los recién nacidos, a pesar de que el ATX cruce la placenta logrando concentraciones en sangre de cordón umbilical similares a las del plasma de la madre⁽⁴⁸⁾. A la leche materna pasa en concentraciones mínimas, sin apreciarse efectos clínicos ni de desarrollo a corto y largo plazo en los niños amamantados. La lactancia no está por tanto contraindicada, ni aunque la madre continúe con el tratamiento por cualquier razón⁽³⁶⁾.

Así pues, parece razonable fomentar la utilización del ATX a nivel mundial. Para ello, resulta imprescindible la prestación, desde los altos cargos, de soporte técnico para los profesionales encargados de poner en práctica las guías a nivel local, alentándose un proceso inclusivo y participativo. Ello incluye elaborar manuales de capacitación y diagramas de flujo, así como garantizar la disponibilidad de ATX a cualquier nivel. Se contribuye así a generar un ambiente favorable para su uso, que se espera que permita, en definitiva, reducir el alarmante número actual de muertes maternas por HPP.

CONCLUSIONES

PRIMERA. El ácido tranexámico ha demostrado reducir la mortalidad por sangrado en las mujeres con hemorragia postparto, administrado dentro de las primeras tres horas tras el parto.

SEGUNDA. No se ha objetivado un aumento de la incidencia de eventos adversos con el tratamiento con ácido tranexámico.

TERCERA. Las futuras líneas de investigación deben orientarse hacia el estudio de la utilidad del ácido tranexámico en la profilaxis de la hemorragia postparto, así como hacia la búsqueda de vías de administración alternativas más accesibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Health Observatory data: Maternal and reproductive health [database on the Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018 [cited 2019 Apr 1]. Available from: https://www.who.int/gho/maternal_health/en/
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):323-33.
3. Alkema L, Chou D, Hogan D, Zhang S, Moller AB, Gemmill A, et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *Lancet*. 2016;387(10017):462-74.
4. Weeks A. The prevention and treatment of postpartum haemorrhage: what do we know, and where do we go to next? *BJOG*. 2015;122(2):202-10.
5. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, Hauspurg AK, Sperling JD, Chauhan SP, et al. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):76.e1-10.
6. Nyfløt LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, Pettersen S, Al-Zirqi I, Rosenberg M, et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):1-9.
7. Kramer MS, Dahhou M, Vallerand D, Liston R, Joseph KS. Risk factors for postpartum hemorrhage: can we explain the recent temporal increase? *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(8):810-9.

8. Oberg AS, Hernandez-Diaz S, Palmsten K, Almqvist C, Bateman BT. Patterns of recurrence of postpartum hemorrhage in a large, population-based cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(3):229.e1-8.
9. Cameron MJ. Definitions, vital statistics and risk factors: an overview. In: Arulkumaran S, Karoshi M, Keith LG, Lalonde AB, B-Lynch C, editors. *A comprehensive textbook of postpartum hemorrhage*. 2^a ed. London: Sapiens Publishing; 2012. p. 133-146.
10. Queensland Clinical Guidelines. Maternity and neonatal clinical guideline: primary postpartum haemorrhage [Internet]. Queensland, Australia; 2018 [cited 2019 Apr 4]. Available from: www.health.qld.gov.au/qcg
11. Begley CM, Gyte GML, Devane D, McGuire W, Weeks A, Biesty LM. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2:CD007412.
12. Gülmezoglu AM, Souza JP, Mathai M, Abalos E, Diaz V, Hezelgrave N, et al. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012 [cited 2019 Apr 4]. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548502/en/
13. Grupo de Trabajo Interhospitalario de Aragón. Protocolo para el manejo de la hemorragia postparto. Zaragoza; 2014.
14. Varatharajan L, Chandrachan E, Sutton J, Lowe V, Arulkumaran S. Outcome of the management of massive postpartum hemorrhage using the algorithm "HEMOSTASIS." *Int J Gynecol Obstet*. 2011;113(2):152-4.

15. B-Lynch C, Shah H. Conservative surgical management. In: Arulkumaran S, Karoshi M, Keith LG, Lalonde AB, B-Lynch C, editors. A comprehensive textbook of postpartum hemorrhage. 2^a ed. London: Sapiens Publishing; 2012. p. 433-440.
16. Widmer M, Blum J, Hofmeyr GJ, Carroli G, Abdel-Aleem H, Lumbiganon P, et al. Misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of postpartum haemorrhage: a multicentre, double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9728):1808-13.
17. Danso D, Reginald PW. Internal uterine tamponade. In: Arulkumaran S, Karoshi M, Keith LG, Lalonde AB, B-Lynch C, editors. A comprehensive textbook of postpartum hemorrhage. 2nd ed. London: Sapiens Publishing; 2012. p. 377-380.
18. Tindell K, Garfinkel R, Abu-Haydar E, Ahn R, Burke TF, Conn K, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage in resource-poor settings: a systematic review. *BJOG*. 2013;120(1):5-14.
19. Watts G. Utako Okamoto. *Lancet*. 2016;387(10035):2286.
20. WOMAN trial collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2105-16.
21. Oladapo O, Vogel J, Gülmezoglu AM, Abalos E, Chong YS, Deneux-Tharaux C, et al. WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017 [cited 2019 Apr 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630190>

22. World Health Organization. WHO model list of essential medicines [Internet]. 20th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017 [cited 2019 Apr 9]. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
23. Belfort MA, Lockwood CJ, Barss VA. Overview of postpartum hemorrhage. UpToDate [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-postpartum-hemorrhage>
24. Hofmeyr GJ, Qureshi Z. Preventing deaths due to haemorrhage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;36:68-82.
25. Nelson WL, O'Brien JM. The uterine sandwich for persistent uterine atony: combining the B-Lynch compression suture and an intrauterine Bakri balloon. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(5):e9-10.
26. O'Leary JA. Uterine artery ligation in the control of postcesarean hemorrhage. *J Reprod Med*. 1995;40(3):189-93.
27. Bouet PE, Brun S, Madar H, Schinkel E, Merlot B, Sentilhes L. Surgical management of postpartum haemorrhage: survey of French obstetricians. *Sci Rep*. 2016;6:1-6.
28. Wang CY, Pan HH, Chang CC, Lin CK. Outcomes of hypogastric artery ligation and transcatheter uterine artery embolization in women with postpartum hemorrhage. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(1):72-6.
29. Kirby JM, Kachura JR, Rajan DK, Sniderman KW, Simons ME, Windrim RC, et al. Arterial embolization for primary postpartum hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(8):1036-45.
30. Zhang Y, Yan J, Han Q, Yang T, Cai L, Fu Y, et al. Emergency obstetric hysterectomy for life-threatening postpartum hemorrhage. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8443.

31. Dildy G. The pelvic pressure pack and the uterovaginal balloon system. In: Arulkumaran S, Karoshi M, Keith LG, Lalonde AB, B-Lynch C, editors. A comprehensive textbook of postpartum hemorrhage. 2nd ed. London: Sapiens Publishing; 2012. p. 458-461.
32. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD001886.
33. 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(9734):23-32.
34. Shakur H, Beaumont D, Pavord S, Gayet-Ageron A, Ker K, Mousa HA. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD012964.
35. PubChem Database: Tranexamic acid, CID=5526 [database on the Internet]. National Center for Biotechnology Information; 2019 [cited 2019 Apr 14]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5526>
36. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2014;9(8):407-10.
37. Yang H, Zheng S, Shi C. Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood loss: a randomized, comparative, multicenter trial. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2001;36(10):590-2. Chinese.
38. Gai MY, Wu LF, Su QF, Tatsumoto K. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;112(2):154-7.

39. Mayur G, Purvi P, Ashoo G, Pankaj D. Efficacy of tranexamic acid in decreasing blood loss during and after cesarean section: a randomized case controlled prospective study. *J Obstet Gynecol India*. 2007;57(3):227-30.
40. Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care*. 2011;15(2):R117.
41. Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E, Tournoys A, Prado-Dupont A, Elkalioubie A, et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *Br J Anaesth*. 2016;116(5):641-8.
42. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron FX, Roberts I, et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet*. 2018;391(10116):125-32.
43. Bouet PE, Ruiz V, Legendre G, Gillard P, Descamps P, Sentilhes L. Policy of high-dose tranexamic acid for treating postpartum hemorrhage after vaginal delivery. *J Matern Neonatal Med*. 2016;29(10):1617-22.
44. Jonard M, Ducloy-Bouthors AS, Boyle E, Aucourt M, Gasan G, Jourdain M, et al. Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU. *Ann Intensive Care*. 2014;4(36):1-11.
45. Frimat M, Decambrom M, Lebas C, Moktefi A, Lemaitre L, Gnemmi V, et al. Renal cortical necrosis in postpartum hemorrhage: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(1):50-7.
46. Lecker I, Wang DS, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: causes and treatment. *Ann Neurol*. 2016;79(1):18-26.

47. Shakur-Still H, Roberts I, Fawole B, Kuti M, Olayemi OO, Bello A, et al. Effect of tranexamic acid on coagulation and fibrinolysis in women with postpartum haemorrhage (WOMAN-ETAC): a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Wellcome Open Res.* 2018;3:100.
48. Pacheco LD, Hankins GDV, Saad AF, Costantine MM, Chiossi G, Saade GR. Tranexamic acid for the management of obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):765-9.
49. Li C, Gong Y, Dong L, Xie B, Dai Z. Is prophylactic tranexamic acid administration effective and safe for postpartum hemorrhage prevention?: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(1):e5653.
50. Li B, Miners A, Shakur H, Roberts I. Tranexamic acid for treatment of women with post-partum haemorrhage in Nigeria and Pakistan: a cost-effectiveness analysis of data from the WOMAN trial. *Lancet Glob Health.* 2018;6(2):e222-8.
51. Gillissen A, Henriquez DDCA, Van den Akker T, Caram-Deelder C, Wind M, Zwart JJ, et al. The effect of tranexamic acid on blood loss and maternal outcome in the treatment of persistent postpartum hemorrhage: A nationwide retrospective cohort study. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187555.
52. McClure EM, Jones B, Rouse DJ, Griffin JB, Kamath-Rayne BD, Downs A, et al. Tranexamic acid to reduce postpartum hemorrhage: a MANDATE systematic review and analyses of impact on maternal mortality. *Am J Perinatol.* 2015;32(5 Suppl 1):469-74.
53. Wang C, Xu G, Han Z, Ma J, Ma X, Jiang X, et al. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a systemic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2015;15:134-9.

54. Bouthors AS, Hennart B, Jeanpierre E, Baptiste AS, Saidi I, Simon E, et al. Therapeutic and pharmaco-biological, dose-ranging multicentre trial to determine the optimal dose of TRANexamic acid to reduce blood loss in haemorrhagic CESarean delivery (TRACES): study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):148.
55. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD007872.
56. Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh S, Abbasalizadeh F, Shirdel M. The effect of prophylactic intravenous tranexamic acid on blood loss after vaginal delivery in women at low risk of postpartum haemorrhage: a double-blind randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55(1):53-8.
57. Sentilhes L, Winer N, Azria E, Senat MV, Le Ray C, Vardon D, et al. Tranexamic acid for the prevention of blood loss after vaginal delivery. *N Engl J Med*. 2018;379(8):731-42.
58. Sujata N, Tobin R, Kaur R, Aneja A, Khanna M, Hanjoora VM. Randomized controlled trial of tranexamic acid among parturients at increased risk for postpartum hemorrhage undergoing cesarean delivery. *Int J Gynecol Obstet*. 2016;133(3):312-5.
59. Simonazzi G, Bisulli M, Saccone G, Moro E, Marshall A, Berghella V. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(1):28-37.
60. Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Bergamini V, Presti F, Marano G, et al. Safety and efficacy of tranexamic acid for prevention of obstetric haemorrhage: an updated systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus*. 2018;16(4):329-37.

61. Masuzawa Y, Kataoka Y, Fujii K, Inoue S. Prophylactic management of postpartum haemorrhage in the third stage of labour: an overview of systematic reviews. *Syst Rev.* 2018;7(1):156.
62. Bannow BS, Konkle BA. Inherited bleeding disorders in the obstetric patient. *Transfus Med Rev.* 2018;32(4):237-43.

ANEXOS

ANEXO 1: RESUMEN DE LOS ARTÍCULOS REVISADOS

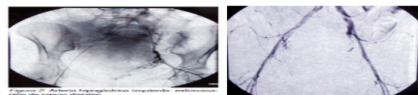
Estudio	Año de publicación	Tipo de estudio y nº de pacientes	Dosis de ATX (vía IV)	Resultado principal	Efectos adversos
CRASH-2 Trial Collaborators (CRASH - 2) ⁽³³⁾ (POLITRAUMATIZADOS)	2010	<i>Ensayo clínico.</i> 20.211 (experimental: 10.096, control: 10.115)	Carga: 1 g en 10' Mantenimiento: 1 g en 8h	< 3h: ↓ muertes por hemorragia y resto de causas, sin ↑ eventos oclusivos vasculares	No
Ducloy-Bouthors et al. (EXADELI) ⁽⁴⁰⁾	2011	<i>Ensayo clínico.</i> 144 (experimental: 72, control: 72)	Carga: 4 g en 1h Mantenimiento: 1 g/h durante 6h	↓ pérdida sanguínea, progresión a HPP severa y necesidad de transfusiones/intervencionismo	Transitorios: Náuseas, vómitos y fosfenos
Jonard et al. ⁽⁴⁴⁾	2014	<i>Casos y controles.</i> 182 (casos insuf. renal aguda: 68, controles no insuf. renal aguda: 114)	5 g de media	Se describen cuadros graves con dosis altas de ATX, pero no se establecen como factor de riesgo independiente	Insuficiencia renal aguda (necrosis cortical) y crónica
Bouet et al. ⁽⁴³⁾	2015	<i>Ensayo clínico.</i> 289 (experimental: 138, control: 151)	Carga: 4 g en 1h Mantenimiento: 1 g/h durante 6h	↓ necesidad de hierro sacarosa postparto. No confirmó reducción significativa de HPP	No

Estudio	Año de publicación	Tipo de estudio y nº de pacientes	Dosis de ATX (vía IV)	Resultado principal	Efectos adversos
Novikova et al. ⁽⁵⁵⁾	2015	<i>Revisión Cochrane.</i> 3.285 de 12 ensayos	Varía según los ensayos: 0,5-1 g, 10-15 mg/kg...	Unido a los uterotónicos habituales, previene las HPP en mujeres de bajo riesgo	No
Mirghafourvand et al. ⁽⁵⁶⁾	2015	<i>Ensayo clínico.</i> 120 (experimental: 60, control: 60)	1 g en el alumbramiento	Unido a oxitocina profiláctica, ↓ incidencia de HPP en mujeres con parto vaginal espontáneo	No
Frimat et al. ⁽⁴⁵⁾	2016	<i>Retrospectivo (serie de casos).</i> 18	5 g de media	Se describen cuadros graves con dosis altas de ATX	Insuficiencia renal aguda (necrosis cortical)
Sujata et al. ⁽⁵⁸⁾	2016	<i>Ensayo clínico.</i> 60 (experimental: 30, control: 30)	10 mg/kg 10' antes de la incisión de la cesárea	Unido a oxitocina profiláctica, ↓ incidencia de HPP en mujeres con parto por cesárea	No
Simonazzi et al. ⁽⁵⁹⁾	2016	<i>Revisión sistemática.</i> 2.365 de 9 ensayos	Varía según los ensayos: 1 g 10' antes de la incisión de la cesárea, 10 mg/kg 20' antes de la anestesia epidural...	Unido a oxitocina profiláctica, ↓ incidencia de HPP en mujeres con parto por cesárea	No
WOMAN Trial Collaborators. (WOMAN) ⁽²⁰⁾	2017	<i>Ensayo clínico.</i> 20.021 (experimental: 10.036, control: 9.985)	1 dosis de 1 g + 2ª dosis de 1 g si el sangrado continúa a los 30', o se repite antes de pasadas 24 horas	< 3h: ↓ muerte por sangrado en 1/3 de las mujeres con HPP. También ↓ laparotomías para control de la hemorragia	No
Li C et al. ⁽⁴⁹⁾	2017	<i>Revisión sistemática.</i> 4.747 de 25 ensayos	Varía según los ensayos: 1 g 10-20' antes de la incisión de la cesárea, 10 mg/kg 20' antes de la incisión...	Efectivo y seguro en pacientes sometidas a cesárea. Su uso profiláctico se asocia con ↓ de HPP, pero son necesarios más estudios	Mareos, náuseas, vómitos, cefalea

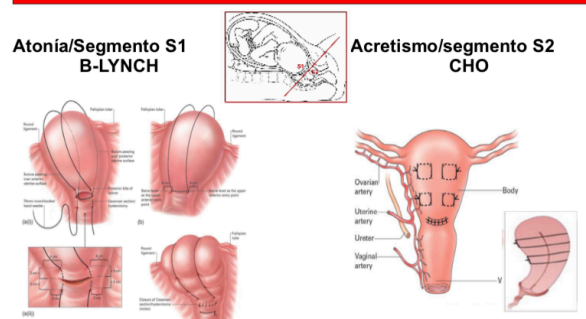
Estudio	Año de publicación	Tipo de estudio y nº de pacientes	Dosis de ATX (vía IV)	Resultado principal	Efectos adversos
Gillissen et al. ⁽⁵¹⁾	2017	<i>Ensayo clínico.</i> 1.260 (experimental: 247, control: 1.013)	Entre 0,1 - 3 g (media de 1,1 g)	NO ↓ pérdidas sanguíneas ni tasas de morbilidad materna en país de altos ingresos (Países Bajos)	No
Shakur et al. ⁽³⁴⁾	2018	<i>Revisión Cochrane.</i> 20.212 de 2 ensayos: EXADELI y WOMAN	Varía en cada ensayo: 4 g en 1h + 1 g/h durante 6h, o 1 dosis de 1 g + 2ª dosis de 1 g si no cesa el sangrado	↓ mortalidad por sangrado en mujeres con HPP, con independencia del tipo de parto, sin ↑ eventos tromboembólicos	No
Gayet-Ageron et al. ⁽⁴²⁾	2018	<i>Metanálisis.</i> 40.138 de 2 ensayos: CRASH-2 y WOMAN	Varía en cada ensayo: 1 g en 10' + 1 g en 8h, o 1 dosis de 1 g + 2ª dosis de 1 g si no cesa el sangrado	↑ significativamente la supervivencia en sangrados. El retraso en el tratamiento redujo sus beneficios	No
Li B et al. ⁽⁵⁰⁾	2018	<i>Análisis coste-efectividad.</i> 20.021 del estudio WOMAN	1 dosis de 1 g + 2ª dosis de 1 g si el sangrado continúa a los 30', o se repite antes de pasadas 24 horas	El tratamiento temprano de la HPP con ATX es altamente rentable en países de bajos ingresos (Nigeria, Pakistán)	No
Sentilhes et al. (TRAAP) ⁽⁵⁷⁾	2018	<i>Ensayo clínico.</i> 3.891 (experimental:1.945, control: 1.946)	1 g en el alumbramiento	Unido a oxitocina profiláctica, ↓ incidencia de HPP en mujeres con parto vaginal espontáneo	No
Franchini et al. ⁽⁶⁰⁾	2018	<i>Revisión sistemática.</i> 3.557 de 18 ensayos	Varía según los ensayos: 1 g 10' antes de la incisión de la cesárea, 10 mg/kg 20' antes de la anestesia epidural...	Unido a oxitocina profiláctica, ↓ incidencia de HPP en mujeres con parto por cesárea	No
Bouthors et al. (TRACES) ⁽⁵⁴⁾	<i>En curso</i>	<i>Ensayo clínico.</i> 342 (experimental:171, control: 171)	0,5 - 1 g	<i>Estudio no finalizado.</i> Pretende hallar y analizar particularidades en el tratamiento con ATX de la HPP por cesárea	<i>Estudio no finalizado</i>

ANEXO 2: PROTOCOLO PARA EL MANEJO DE LA HPP (GRUPO DE TRABAJO INTERHOSPITALARIO DE ARAGÓN, 2014) (13)

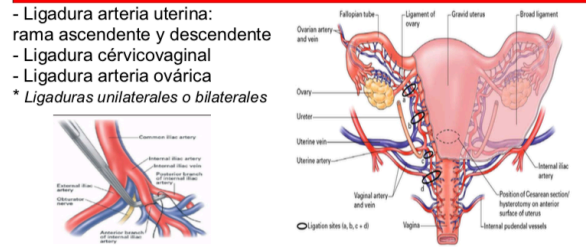
Embolización arterial. Radiología intervencionista (si disponible)



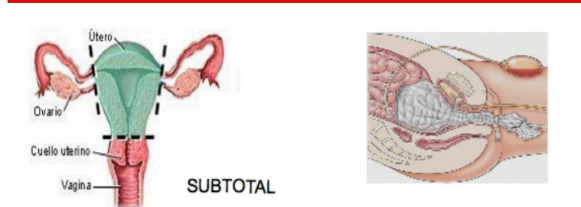
Suturas compresivas



Ligaduras vasculares



Histerectomía Taponamiento pélvico



REANIMACIÓN

Objetivos	Corregir con
Temperatura > 35°C	Manta de calor/cubrir al paciente Calentador de fluidos y de CH
TAS 80-100 mmHg + mente clara Normovolemia (evitar la sobrehidratación)	Administrar en Y: Cristaloides balanceados calientes + Vasoconstrictores + Coloides calientes (<10ml/Kg)
Hb ≥ 9 y pH > 7,3	CH + Fi O2: 100% y alto flujo
Ca++ ≥ 1,1 mmol/L	CiCa o GluCa
Fibrinógeno > 3 g	Fibrinógeno
INR < 1,3	Complejo protrombínico 10-30 UI/Kg (≤ 40 UI/Kg)
Plaquetas ≥ 100.000 µL	1 pool plaquetas

Ejemplo paciente 70 Kg

Ácido tranexámico (30 mg/kg)	1,5 g = 3 ampollas
Amchafibrin®: 1 ampolla=0,5 g	Se puede repetir tópico o IV
Fibrinógeno (25-50 mg/kg)	3 gramos = 3 viales
CH: 2 CH O (-) en nevera + 2 CH desesperada	4 CH
CiCa (GluCa) 1 ampolla=10 ml	20 ml = 2 ampollas
Vitamina K: 10 mg Konaktion®: 1 ampolla= 10 mg	10 mg= 1 ampolla

rFVIIa (Novoseven®) a 20 – 40 µg/kg

- Uso "compasivo"
- Sólo en pacientes viables que a pesar de las medidas previas, presentan hemorragia incoercible
- Sólo eficaz si: pH > 7,2
Hb > 9 g/dl
INR < 1.2
Ca++ > 1
Fibrinógeno > 2 g/L
Plaquetas > 75.000
Tª > 34°C

Tromboprofilaxis

- Mecánica en cuanto sea posible
- Farmacológica a las 24 horas del cese de la hemorragia

PROTOCOLO PARA EL MANEJO DE LA HEMORRAGIA POSTPARTO
GRUPO DE TRABAJO INTERHOSPITALARIO DE ARAGÓN



Factores de riesgo (FR) anteparto	FR intraparto
<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos hipertensivos - Feto muerto anteparto - Macrosomía - Embarazo múltiple - Polihidramnios - Desprendimiento placenta - Placenta previa - Hemorragia postparto previa - Cicatriz uterina previa 	<ul style="list-style-type: none"> - Retención placenta > 30' - Acretismo placentario - Parto prolongado > 12h - Parto precipitado < 3h - Parto instrumental - Fiebre intraparto - Expulsivo prolongado

Prevención: Manejo activo del alumbramiento

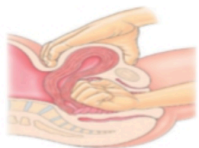
Durante la tercera fase del parto siempre asociar:

- Tracción del cordón + contracción uterina suprapúbica
- Masaje uterino vigoroso
- No es necesario el pinzamiento precoz del cordón

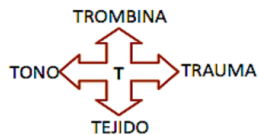
Medidas generales en caso de hemorragia

Primer paso:

- Exploración y extracción de coágulos
- Valorar legrado
- Revisión canal de parto
- Masaje uterino enérgico
- Compresión bimanual



- 2 vías IV (14/16G) separadas
- Sondaje vesical permanente (mantener diuresis > 30 ml/h)
- Oxígeno 100%, mascarilla a 8-10 l/min
- Reposición volemia (mantener TAS 80/100 mmHg)
- Cristaloides y coloides balanceados (no sobrehidratar)
- Calentar sueros
- Manta térmica
- Laboratorio: hemograma + coagulación + pruebas cruzadas + gasometría



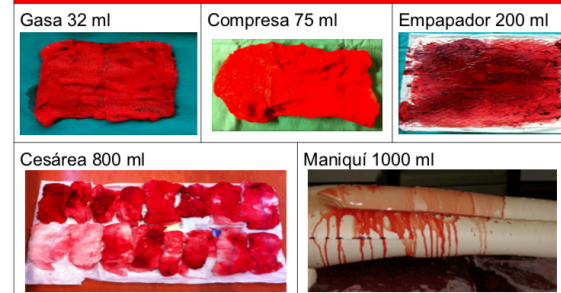
Manejo activo del alumbramiento. Tratamiento farmacológico		
PARTO VAGINAL	OXITOCINA	10 UI en 500 ml cristaloide a 180 ml/h o 60 gotas/min (desde salida del recién nacido hasta alumbramiento). Mantenimiento: 120 ml/h o 40 gotas/min (dos horas) 2ª opción: 10 UI IM
CESAREA	OXITOCINA	20 UI en 500 ml cristaloide a 180 ml/h o 60 gotas/min (desde salida del recién nacido hasta alumbramiento). Mantenimiento: 120 ml/h o 40 gotas/min (dos horas)
PARTO VAGINAL o CESAREA + FR	OXITOCINA + MISOPROSTOL (PGE1)	Asociar, a los supuestos anteriores, 3 cp (600 µg) de misoprostol rectal. Uso compasivo.

Carbetocina (si disponible) 100 µg IV lento. Cesárea con o sin FR

Tratamiento Médico

Fármacos uterotónicos	Dosis	Inicio	Efectos secundarios
Oxitocina 1 amp = 10 UI Vía IV	20UI en 500 SFF o Ringer a 180 ml/h Máximo: 60UI/24 horas	2-4'	Náuseas, vómitos, hipotensión, taquicardia, intoxicación acuosa
Metilergometrina 1 amp = 0,2 mg Vía IV	1 amp IV lento (1-2 min) Valorar segunda dosis si no cede sangrado Máximo 5 amp (1 mg)	2-5' máximo a los 5'	HTA, náuseas, vasoespasmio periférico. Contraindicación: preeclampsia, enf renal, enf vascular, enf hepática
Misoprostol (PGE1) 1 cp = 200 mcg (uso compasivo) Vía rectal (o SI)	4-5 cp rectales (800-1000 µg) Máximo: 5 cp. (1000 µg)		Náuseas, vómitos, hipertermia, temblores, diarrea
Dinoprostona (PGE2) Vía IV o Carboprost (PGF2α) Vía IM 1 amp=250 µg/1ml (si disponible)	1 amp (5 mgr en 500 cc) a 15 ml/h. Duplicar dosis cada 30' 1 amp/15-20'. Si fracaso tras 2ª dosis seguir otra línea tratamiento	60 ml/h 8 amp. (2 mgr)	Tembler, hipertermia, fiebre, taquicardia Contraindicación: asma, broncoconstricción hipoxemia e HTA

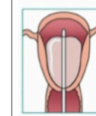
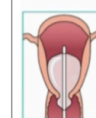
Estimación visual de la pérdida



GRADOS DE SHOCK	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV
Pérdida sangre (ml y %)	<750 (15%)	750-1500 (15-30%)	1500-2000 (30-40%)	>2000 (>40%)
Frecuencia cardiaca	<100	100-120	120-140	>140
TAS (mm/Hg)	>90	80-90	70-79	<70
Frecuencia respiratoria	14-20	20-30	30-40	>40
Diuresis (ml/h)	>30	20-30	5-15	Mínima
Estado mental	Normal	Normal y/o agitada	Agitada	Letárgico

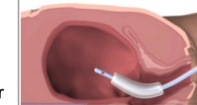
Taponamiento uterino

BALON DE BAKRI

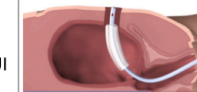


Se recomienda la comprobación ecográfica de su correcta colocación

- Relleno gradual con suero fisiológico hasta capacidad máxima de 500 ml
- Si no cede sangrado inmediatamente: retirar balón
- Si cede sangrado:
 - Colocar compresa en fondo de saco vaginal
 - Antibiótico de amplio espectro y 10 UI de oxitocina en perfusión lenta hasta retirada del balón
 - Vaciamiento gradual
 - Retirada del balón tras 12-24 horas.



Inserción vaginal



Inserción abdominal

ANEXO 3: LISTADO DE ABREVIATURAS

amp.	Ampolla
ATX	Ácido tranexámico
cc	Centímetro cúbico
CID	Coagulación intravascular diseminada
cp.	Comprimido
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
GABA	Ácido γ -aminobutírico
g.	Gramo
h	Hora
HPP	Hemorragia postparto
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
IM	Intramuscular
IRA	Insuficiencia renal aguda
IV	Intravenoso
l	Litro
l/min	Litro por minuto
mg	Miligramo
mg/kg	Miligramo por kilo
mg/ml	Miligramo por mililitro

ml	Mililitro
ml/h	Mililitro por hora
ml/min	Mililitro por minuto
mmHg	Milimetro de mercurio
mmol/l	Milimol por litro
nº	Número
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de las Naciones Unidas
PGE1	Prostaglandina E1
PGE2	Prostaglandina E2
PGF2α	Prostaglandina F2 α
RR	Riesgo relativo
SSF	Suero salino fisiológico
TAS	Tensión arterial sistólica
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UI	Unidades Internacionales
vs.	Versus
μg	Microgramo
μg/ml	Microgramo por mililitro
'	Minuto
°C	Grado Celsius