

Ácido tranexámico en el manejo de la hemorragia posparto: evidencia actual

Dra. Nidia Jiménez Arango

Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia
Universidad de Antioquia

En 2015, la Agenda para el Desarrollo Sostenible pactó la meta de reducir la razón de mortalidad materna mundial a menos de 70 por 100.000 nacidos vivos entre 2016 y 2030. En Colombia, la mortalidad materna tuvo una tendencia al descenso entre 2000 y 2015. La razón de mortalidad pasó de 104,9 a 51,4 muertes maternas por cada 100.000 nacidos vivos, lo que representó una reducción del 48,8%, aunque no se alcanzó la meta de los Objetivos de desarrollo del milenio. (1)

La hemorragia obstétrica se ubica como la segunda causa de muerte materna directa en Colombia, después de los trastornos hipertensivos. En 2015, se reportaron 56 muertes por esta causa, lo que representó el 16,4% del total de las muertes maternas para ese año. En Antioquia, la muerte materna por hemorragia ha presentado una notable disminución por cuanto se pasó de una razón de mortalidad materna de 23,2 por cada 100.000 nacidos vivos en 2004 a 7,2 en 2015, gracias a la difusión y entrenamiento en estrategias como el código rojo obstétrico. (1)

Durante el parto, con el desprendimiento de la placenta de la pared uterina, se activan cambios fisiológicos y hemostáticos secuenciales que buscan detener sangrado que se presenta: la contracción del miometrio, el aumento de la actividad plaquetaria y una liberación masiva de factores procoagulantes; sin embargo, al mismo tiempo aumenta la actividad fibrinolítica. Mientras la administración de oxitoci-

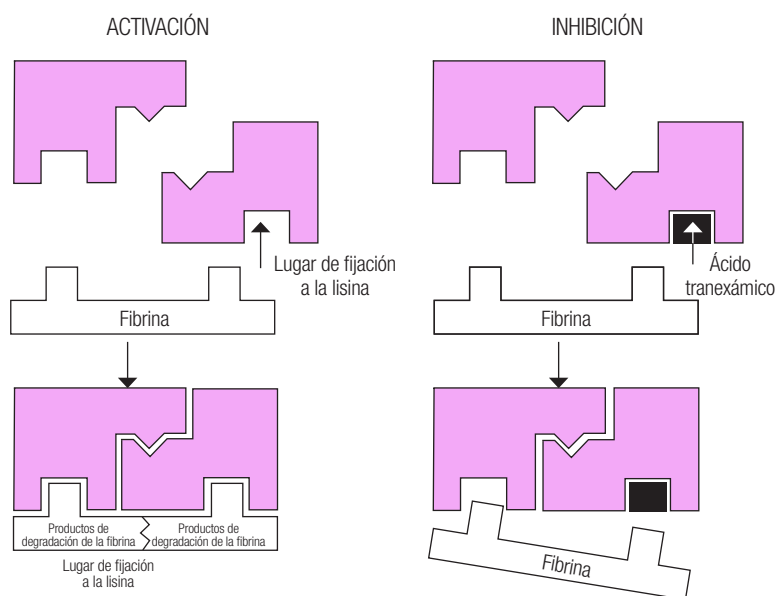
na mejora el primer mecanismo, el ácido tranexámico podría ser capaz de contrarrestar la fibrinólisis y, por lo tanto, facilitar el proceso hemostático. (2)

El ácido tranexámico es un potente agente antifibrinolítico que se une de manera reversible y competitiva al plasminógeno y disminuye su afinidad para unirse a la fibrina. Esta unión reduce la activación del plasminógeno a plasmina e inhibe la destrucción del coágulo (Figura 1). El ácido tranexámico se encuentra disponible en distintas presentaciones para administración por vía oral e intravenosa. Posterior a la aplicación intravenosa alcanza su máxima concentración plasmática en una hora y por vía oral a las tres horas, con una vida media de 80 minutos. Traspasa la barrera placentaria y está presente en la leche materna, pero en concentraciones 100 veces menores que en el suero. Se contraindica su uso en pacientes con trombosis venosa o arterial aguda y pacientes con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea. (3)

En 2013, el estudio Crash-2 evaluó los efectos del ácido tranexámico en un total de 20.211 pacientes con hemorragia por trauma. El ácido tranexámico redujo la muerte causada por la hemorragia en un 33% cuando se administró de forma temprana, sin un aumento aparente en los eventos oclusivos vasculares. Basados en estos resultados se plantearon sucesivamente múltiples estudios que buscaban demostrar la utilidad del ácido tranexámico para la prevención y el tratamiento de la hemorragia obstétrica

Figura 1. Mecanismo de acción del ácido tranexámico
 A la izquierda, la unión del plasminógeno a la fibrina ocurre en el lugar de fijación a la lisina. El plasminógeno es transformado en plasmina en presencia del activador del plasminógeno tisular (tPA). A la derecha, el ácido tranexámico forma un complejo reversible con el plasminógeno. Aunque el tPA sigue transformando el plasminógeno en plasmina, el complejo plasmina-ácido tranexámico no puede fijarse a la fibrina y digerirla.

El sistema fibrinolítico



Fuente: Sentilhes, Loïc, et al. "Study protocol. TRAAP-TRANexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial." BMC pregnancy and childbirth 15.1 (2015): 135.

como una nueva herramienta para la reducción de mortalidad y morbilidad materna. (4)

Múltiples estudios observacionales realizados en grupos de pacientes obstétricas mostraron que el ácido tranexámico usado en conjunto con otros uterotónicos lograba disminuir la pérdida de sangre en el posparto y prevenía la hemorragia y la necesidad de trasfusión en pacientes posparto y poscesárea; sin embargo, las revisiones sistemáticas no contaban con la mejor evidencia por el tipo de estudios realizados hasta ese momento. (5) Con estos resultados, la Guía de práctica clínica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2012, recomendaba su uso únicamente en caso de que otros uterotónicos fallaran o si se creía

que el sangrado era causado por trauma. (6) Las Guías del 2016 del The National Institute for Health and care Excellence (NICE) recomendaba su uso en prevención, en conjunto con oxitocina, en pacientes llevadas a cesárea con bajo riesgo para hemorragia posparto. (7)

También se han realizado estudios para investigar el papel del ácido tranexámico como un complemento a los uterotónicos convencionales en prevención de la hemorragia posparto, pues se ha demostrado su efectividad para reducir la pérdida de sangre en cirugía electiva, hemorragia en pacientes con trauma y pérdida de sangre menstrual. Una revisión sistemática de Cochrane, publicada en 2015, evaluó su uso para la prevención de la hemorragia posparto.

Se revisaron 12 ensayos clínicos con un total de 3.285 mujeres sanas, en nueve de los cuales el ácido tranexámico se administró antes de la cesárea y en tres después del parto vaginal. Se encontró que el ácido tranexámico es efectivo para disminuir la incidencia de pérdida de sangre superior a 1.000 ml, en mujeres sometidas a cesárea (RR 0,43; IC 95% 0,23 - 0,7) pero no en las que tuvieron parto vaginal (RR 0,28; IC 95% 0,06 - 1,36); sin embargo, este hallazgo se basó en estudios con limitaciones metodológicas (5).

En abril de 2017 fueron publicados los resultados del estudio Woman, el ensayo clínico más grande hasta este momento con uso de ácido tranexámico en tratamiento de pacientes con diagnóstico establecido de hemorragia posparto. El estudio Woman es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en mujeres de 16 años o más, con diagnóstico clínico de hemorragia posparto posterior a parto vaginal o cesárea. Fue realizado en 193 hospitales de 21 países de altos, medianos y bajos ingresos. Se ingresaron un total de 20.060 mujeres divididas aleatoriamente en dos grupos. El grupo asignado a intervención recibió 1gr de ácido tranexámico intravenoso, en caso de que continuara el sangrado después de 30 minutos o se reiniciara dentro de las primeras 24 horas, se aplicaba una segunda dosis de 1 gr. Ambos grupos recibieron el tratamiento convencional de hemorragia posparto. El estudio buscaba demostrar el efecto del ácido tranexámico en mortalidad por cualquier causa e histerectomía y la aparición de efectos adversos tromboembólicos, con un seguimiento hasta el alta o 42 días de hospitalización.

Los resultados muestran una reducción de la mortalidad por hemorragia obstétrica del 19% en el grupo de ácido tranexámico comparado con placebo (155 de 10.036 [1,5%] vs 191 de 9.985 [1,2%]; RR 0,81 IC 95% 0,65 - 1,00; p=0,045), independiente de la causa del sangrado o el tipo de parto. Esta reducción fue estadísticamente significativa cuando el tratamiento se brindó dentro las tres primeras horas después del nacimiento, con una reducción en la mortalidad por hemorragia del 31% (1,2% versus 1,7% y se comparó ácido tranexámico versus placebo RR 0,69 IC 95% 0,52 - 0,91 p = 0,008) pero no se demostró una

reducción en mortalidad cuando el tratamiento fue aplicado después de tres horas (RR:1,07). Estos resultados son consistentes con los encontrados en el estudio Crahs-2, en el que la disminución en mortalidad únicamente se observó cuando el ácido tranexámico se aplicó en las primeras tres horas después de iniciado el evento hemorrágico.

El estudio demostró, además, una reducción del 36% en la necesidad de llevar a la paciente a laparotomía para controlar el sangrado (0,8% para el grupo de ácido tranexámico versus 1,3% en el grupo placebo RR 0,64 IC 95% 0,49 - 0,85 p=0,002). No hubo una diferencia significativa en la incidencia de eventos tromboembólicos (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) entre los dos grupos (p=0,603), lo que da evidencia de la seguridad de su uso por no hallar efectos adversos o complicaciones.

El ensayo no logró demostrar disminución del riesgo de histerectomía, uso de hemoderivados y otras intervenciones como remoción de placenta, taponamiento, suturas hemostáticas o ligaduras arteriales (8).

Con la nueva evidencia del uso de ácido tranexámico en mujeres gestantes, tanto en prevención como en tratamiento de hemorragia posparto, las más importantes sociedades internacionales se han pronunciado y han dictado sus pautas y guías con respecto a su uso. En la Tabla 1 se resumen las recomendaciones de manejo de estas Guías para 2017.

Con la evidencia disponible, posterior a los resultados del estudio Woman, se recomienda utilizar ácido tranexámico como primera línea de manejo en conjunto con oxitocina para el tratamiento de la hemorragia posparto, independiente de la causa o la vía del parto. La administración del medicamento no debe retrasarse para esperar el resultado de otras intervenciones.

En países como Colombia, en el que aún hay que trabajar fuertemente en la reducción de los casos de muerte por hemorragia, el ácido tranexámico se convierte en una nueva herramienta de bajo costo y segura para su uso. ■

🌸 **Tabla 1.** Recomendaciones para uso de ácido tranexámico en hemorragia posparto

BMJ (9)	OMS (10)	ACOG (11)
Se recomienda ATX en el tratamiento de rutina de HPP a menos que haya contraindicaciones específicas.	La administración de ATX se debe considerar como parte del manejo estándar de tratamiento de HPP.	En este momento, los datos son insuficientes para recomendar el uso de ATX como profilaxis para HPP.
Se recomienda para todas las mujeres con HPP por atonía y trauma, así como para la hemorragia en curso durante una cesárea.	Iniciar en la ventana de tres horas después del nacimiento.	A pesar de la generalización del ensayo Woman, el grado de efecto en los Estados Unidos es incierto. Gracias al hallazgo de reducción de la mortalidad, el ATX debe ser considerado en el tratamiento de la HPP cuando la terapia médica inicial falla.
Dosis: 1 gr IV	Usar en todos los casos de HPP independientemente de la causa del sangrado. Dosis: 1gr IV. Segunda dosis de 1 gr IV en caso de persistir sangrado después de 30 minutos o reiniciar dentro de las primeras 24 horas.	

OMS: Organización Mundial de la Salud, BMJ: British Medical Journal, ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologist, ATX: Ácido Tranexámico, HPP: hemorragia posparto, IV: intravenoso.



Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de situación de salud (ASIS) Colombia, 2016. 2016; 1–163. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-colombia-2016.pdf>
2. Sentilhes L, Daniel V, Darsonval A, Deruelle P, Vardon D, Perrotin F, et al. Study protocol. TRAAP - TRAnexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after vaginal delivery: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2015; 15(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-015-0573-5>
3. Tengborn L. Inhibidores fibrinolíticos en el control de trastornos de la coagulación. 2012;(42). Disponible en: www.wfh.org.
4. Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnetson L, et al. The Crash-2 trial: A randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2013; 17 (10):1–80.
5. Novikova N, Gj H, Cluver C, Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage (Review). 2015; (6).
6. Gulmezoglu AM, Souza JP, Mathai M. WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage [Internet]. World Health Organization. 2012. 1-48 p. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health
7. No GG. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2017;124(5):e106–49.
8. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A, et al. 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.
9. Chandrharan E, Krishna A. Diagnosis and management of postpartum haemorrhage. *Bmj* [Internet]. 2017;3875 (September):j3875. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j3875>
10. World Health Organization. WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. 2017
11. Pregnancy E. Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2017;111(94):1479–85.