

Ácido tranexámico para la hemorragia posparto: qué, quién y cuándo

Amy Brenner Katharine Kar Haleema Shakur StillanRoberts

Bajo [license](#) Creative Commons

[Acceso abierto](#)

RESUMEN

El ácido tranexámico reduce el sangrado al inhibir la descomposición de coágulos de sangre. Es rentable y estable al calor con una larga vida útil.

En el ensayo WOMAN, el ácido tranexámico redujo las muertes debido a sangrado sin aumento de eventos tromboembólicos. El efecto fue mayor cuando las mujeres recibieron ácido tranexámico dentro de las 3 hs del parto (RR $\frac{1}{4}$ 0.69, IC 95% 0.52e0.91).

La OMS recomienda que las mujeres con hemorragia posparto reciban 1 g de ácido tranexámico por vía intravenosa lo antes posible después del parto, seguido en una segunda dosis si el sangrado continúa después de 30 minutos o se reinicia dentro de las 24 hs desde la primera dosis. El tratamiento urgente es crítico porque las mujeres con hemorragia posparto se desangran rápidamente, y el ácido tranexámico es más efectivo cuando se administra en forma temprana. La evidencia sugiere que no hay beneficio cuando el medicamento se administra más de 3 hs después del inicio del sangrado.

Las vías alternativas de administración y el uso de ácido tranexámico en la prevención de la hemorragia posparto son prioridades de investigación.

© 2019 Los Autores. Publicado por Elsevier Ltd. Este es un artículo abierto

Acceda al artículo bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ANTECEDENTES

El fármaco anti-fibrinolítico ácido tranexámico fue inventado por el equipo de investigación de los esposos Shosuke y Utako Okamoto trabajando en las Escuelas de Medicina Keio y Kobe en Japón en la década de 1950 y principios de 1960. Su objetivo era identificar una droga que redujera la muerte materna por hemorragia post parto. En 1950, Japón tenía una tasa de mortalidad materna de aproximadamente 180 muertes por 100,000 nacimientos vivos, que es similar a la que se encuentra actualmente en algunos países de bajos y medianos ingresos. Una gran proporción de estas muertes maternas se debían a hemorragias posparto. La pareja estaba consciente de que la enzima fibrinolítica plasmina empeora el sangrado al aumentar la descomposición del coágulo sanguíneo, y por lo tanto, buscaron determinar una antiplasmina efectiva. Comenzaron su búsqueda estudiando el ácido épsilon-aminocaproico (EACA), que ahora es un agente antifibrinolítico ampliamente utilizado. Sin embargo, ellos extendieron su investigación hacia una droga más potente, y en 1962, en el Keio Journal of Medicine, informaron la invención del ácido 1- (amino metil) -ciclohexano-4-carboxílico (AMCHA), ahora conocido como ácido tranexámico, un pariente químico de EACA pero 27 veces más potente [1]. El ácido

tranexámico es un análogo sintético del aminoácido lisina. Se puede administrar por vía oral o por una breve vía intravenosa corta después de la cual se obtienen rápidamente concentraciones plasmáticas máximas de ácido tranexámico. Se excreta como fármaco inalterado en la orina con una vida media de eliminación de aproximadamente 3 hs

ÁCIDO TRANEXÁMICO Y FIBRINÓLISIS

El ácido tranexámico previene el sangrado al inhibir la descomposición enzimática de los coágulos sanguíneos de fibrina. La descomposición de la fibrina comienza cuando el plasminógeno pro-enzima glucoproteína, que es producido por el hígado, se convierte en la enzima fibrinolítica plasmina por el activador tisular del plasminógeno (tPA). La proteína del plasminógeno se pliega en varios bucles moleculares llamados kringles que sobresalen como dedos. El plasminógeno se une a la fibrina a través de los sitios de unión de lisina en las puntas de estos "dedos" [2]. Si se eliminan los residuos de lisina en la fibrina, se inhibe la unión del plasminógeno [3]. El tPA se libera del endotelio vascular en respuesta al daño tisular, la isquemia y la presencia de trombina.

El tPA también se une a la fibrina a través de los sitios de unión a la lisina. La fibrina se une tanto al plasminógeno como al tPA, por lo tanto localizándose la formación de plasmina. La plasmina unida a la fibrina está protegida de los inhibidores de la plasmina. La plasmina divide el coágulo sanguíneo de fibrina en productos de degradación de fibrina (FDP). Este proceso expone más residuos de lisina, que se unen a más plasminógeno, acelerando así la fibrinólisis en un bucle de retroalimentación positiva. El ácido tranexámico es un análogo molecular de la lisina que inhibe la fibrinólisis al reducir la unión de plasminógeno y tPA a fibrina.

ÁCIDO TRANEXÁMICO Y HEMORRAGIA QUIRÚRGICA

El sangrado es una complicación importante de la cirugía. El sangrado quirúrgico severo se asocia con un aumento de morbilidad y mortalidad, así como un aumento de la transfusión de sangre y una mayor duración de la estancia hospitalaria [4].

La actividad fibrinolítica se eleva durante y después de la cirugía luego de la liberación de tPA. Por varias décadas, el ácido tranexámico se ha utilizado para reducir el sangrado quirúrgico en algunos pacientes sometidos a diversos tipos de cirugía, incluso ortopédica; cardíaca; craneal; hepática; oreja, nariz y garganta y operaciones ginecológicas.

Una revisión sistemática y metaanálisis de 129 ensayos que incluyeron 10,488 pacientes encontró que el ácido tranexámico redujo el riesgo de transfusión de sangre en más de un tercio (RR $\frac{1}{4}$ 0.62, IC 95% 0.58e0.65; p <0,001) [5]. Este efecto se mantuvo cuando el análisis se restringió a ensayos con un adecuado ocultamiento de asignación y cegamiento.

ÁCIDO TRANEXÁMICO Y SANGRADO POSPARTO

La hemorragia posparto es la principal causa de mortalidad materna en todo el mundo. Había aproximadamente 300,000 muertes maternas en todo el mundo en 2010, más de una cuarta parte (27%) de las cuales se estima que se debieron a hemorragia [9]. Esto significa que hay una muerte materna después de una hemorragia post parto cada 6 min en algún lugar del mundo. Aunque la mayoría de las muertes ocurren en países de ingresos bajos y medios, la hemorragia posparto también es una de las principales causas de mortalidad materna en países de altos ingresos. Las mujeres con hemorragia posparto tienen niveles elevados de PDF incluyendo D-dimers, un biomarcador de fibrinólisis [10,11].

Aunque las intervenciones médicas y quirúrgicas existentes pueden usarse para tratar la hemorragia postparto el ácido tranexámico se usa para tratar el sangrado posparto y ofrece una forma alternativa de apoyar la hemostasia inhibiendo la acción enzimática de la plasmina sobre la fibrina. Dado que el ácido tranexámico reduce hemorragia quirúrgica, claramente tiene el potencial de mejorar los resultados para las mujeres con hemorragia posparto.

EL ENSAYO WOMAN

Aunque hubieron varios ensayos pequeños de ácido tranexámico en sangrado obstétrico, la mayoría de los cuales mostraron una disminución en la pérdida de sangre, fueron de baja calidad y demasiado pequeños para evaluar la importancia de los resultados maternos. Mientras el ensayo CRASH-2 todavía estaba en marcha, el ensayo WOMAN (WORLD MATERNAL ANTIFIBRINOLYTIC) se lanzó en 2009, con el objetivo de proporcionar evidencia sólida y definitiva sobre el uso de ácido tranexámico en la hemorragia posparto. Los resultados de este ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, del efecto del ácido tranexámico sobre la muerte o la histerectomía en mujeres con hemorragia posparto se publicaron en 2017 [12]. Un total de 20.060 mujeres con diagnóstico clínico de hemorragia posparto se asignaron al azar para recibir ácido tranexámico (1 g por vía intravenosa seguido por una segunda dosis si el sangrado continuó después de 30 min o se reinició dentro de las 24 h de la primera dosis) o placebo. El resultado primario fue la muerte por todas las causas o la histerectomía dentro de los 42 días de asignación al azar, con muerte por hemorragia como el segundo resultado clave. Basado en los resultados del ensayo CRASH-2 [7] y cambios temporales en la fibrinólisis observados después del parto [13], se realizó un análisis preespecificado de subgrupos del efecto del ácido tranexámico sobre la muerte por sangrado en el tiempo durante el que fue realizado el tratamiento. [14]. Otros análisis de subgrupos incluyeron el efecto del ácido tranexámico en la muerte debido a sangrado por tipo de parto y la causa de la hemorragia.

El ácido tranexámico redujo significativamente la muerte por hemorragia (RR = 0,81; IC del 95%: 0,65e1,00; p = 0.045), sin aumento de eventos tromboembólicos o complicaciones. El efecto sobre la muerte debido al sangrado fue mayor cuando se administró ácido tranexámico dentro de las 3 h posteriores al parto (RR $\frac{1}{4}$ 0,69; IC del 95% 0.52e0.91; p = 0,008). Cuando se administró después de 3 h de parto, no hubo una reducción aparente en la muerte por sangrado (RR = 1.07, IC 95% 0.76e1.51; p = 0.70). No hubo evidencia de que el efecto del tratamiento variara según el tipo de parto o la causa de la hemorragia. 399/5000.

Mientras el ensayo estaba en marcha, se hizo evidente que la decisión de realizar una histerectomía era a menudo tomada durante o antes de la aleatorización. Se pensó que la inclusión de tales procedimientos y las causas de muerte no hemorrágicas en el análisis diluirían el efecto del tratamiento [14]. Como se esperaba, no hubo efecto sobre el resultado combinado sobre todas las causas de muerte o histerectomía. En el ensayo WOMAN, y en otros ensayos de tratamientos hemostáticos, el punto final más apropiado fue **la muerte por hemorragia**. El 28% de las muertes en el ensayo WOMAN se atribuyeron a causas no hemorrágicas, incluidas complicaciones como sepsis e insuficiencia orgánica, que es poco probable que se vean afectadas por el ácido tranexámico.

El efecto del tratamiento sobre la mortalidad por todas las causas se diluye hacia nulo porque es un promedio ponderado de efectos de causa específica. El tamaño de la muestra depende inversamente del cuadrado del tamaño del efecto; por lo tanto, la muerte debida al sangrado tiene mayor poder estadístico que la mortalidad por todas las causas, especialmente cuando las causas de muerte no hemorrágica son comunes. [15]. Además, la mortalidad por todas las causas no es generalizable porque la relativa contribución de las diferentes causas de muerte varía entre las poblaciones y los efectos nocivos del tratamiento pueden estar opacados [16].

Un subestudio dentro del ensayo WOMAN examinó el mecanismo de acción del ácido tranexámico. Ciento sesenta y siete participantes en el ensayo WOMAN en Nigeria fueron incluidos en el ETAC (Efecto del Estudio sobre el Ácido Tranexámico en la coagulación), cuyo objetivo fue evaluar el efecto del ácido tranexámico en la fibrinólisis y la coagulación durante la hemorragia posparto comparando los niveles de dímero D, lisis de coágulos y coagulación en los grupos de tratamiento y placebo [17]. El estudio encontró que el aumento de la fibrinólisis es frecuente en las mujeres con hemorragia posparto y que la fibrinólisis se reduce con tranexámico. ácido, como lo demuestran los niveles más bajos de dímero D en el grupo de ácido tranexámico (2.16 mg / L, IC 95% 4.31 a 0.00, p = 0.05) [18].

USO DE ÁCIDO TRANEXÁMICO EN UN ENTORNO CLÍNICO.

El ácido tranexámico debe estar disponible en todo momento en los centros de atención obstétrica de emergencia: es rentable, estable al calor y ampliamente disponible, con una larga vida útil. Una evaluación económica que utilizó datos del ensayo WOMAN para evaluar la relación costo-efectividad del ácido tranexámico temprano para uso habitual del cuidado de las mujeres con hemorragia posparto en Nigeria y Pakistán concluyó que es probable que sea altamente rentable [19]. Una revisión Cochrane de agentes antifibrinolíticos utilizados para el tratamiento de la hemorragia posparto identificó tres ensayos elegibles, dos de los cuales compararon el ácido tranexámico intravenoso con placebo o atención estándar (el ensayo WOMAN y un ensayo francés) [20]. El ensayo francés asignado aleatoriamente a 152 mujeres con hemorragia posparto, definida como pérdida de sangre > 800 ml después del parto vaginal, para recibir dosis altas de ácido tranexámico (una dosis de carga de 4 g durante 1 h seguido de una infusión de 1 g durante 6 hs) o atención estándar [21]. Un metaanálisis de 20,172 mujeres del ensayo WOMAN y el ensayo francés antes mencionado mostraron que el ácido tranexámico reduce el riesgo de muerte por sangrado (RR $\frac{1}{4}$ 0.81, IC 95% 0.65e1.00), siendo el tratamiento temprano más efectivo. Sobre la base de esta revisión, la OMS actualizó su recomendación sobre el uso de ácido tranexámico para tratamiento de la hemorragia posparto [22]. La OMS recomienda encarecidamente el tratamiento temprano de hemorragia posparto (dentro de las 3 h posteriores al nacimiento) con ácido tranexámico intravenoso utilizando el mismo régimen de dosificación como el utilizado en el ensayo WOMAN en una dosis fija de 1 g en 10 ml (100 mg / ml) por vía intravenosa a una velocidad de 1 ml por minuto. Se debe administrar una segunda dosis intravenosa de 1 g si el sangrado continúa después de 30 min o se reinicia dentro de las 24 hs de la primera dosis. El ácido tranexámico debe ser administrado a todas las mujeres con pérdida de sangre clínicamente estimada de más de 500 ml después del parto vaginal o 1000 ml después de una cesárea, o cualquier pérdida de sangre que sea suficiente para comprometer la estabilidad hemodinámica ", independientemente de la causa de la hemorragia [22].

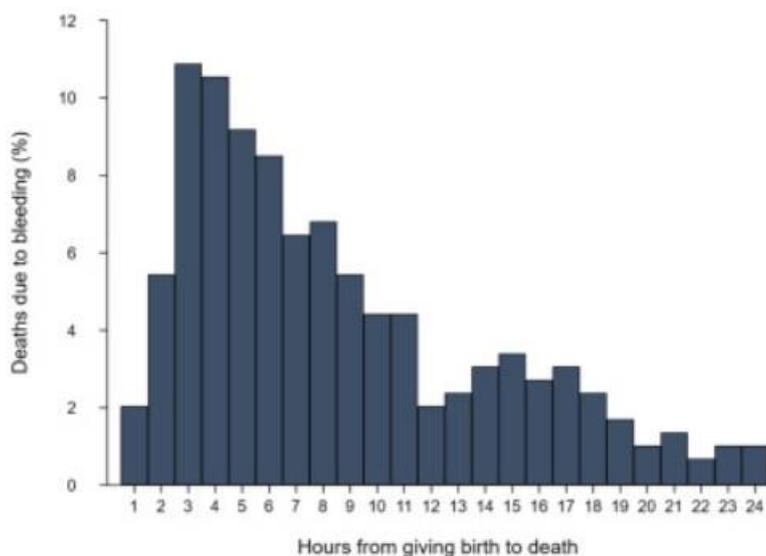
El ácido tranexámico debe usarse además de todos los tratamientos habituales para el tratamiento de la hemorragia posparto que incluye intervenciones médicas (uterotónicas), no quirúrgicas y quirúrgicas.

Aunque se puede mezclar con algunas soluciones para perfusión, incluidas soluciones de electrolitos, carbohidratos soluciones, soluciones de aminoácidos y soluciones de dextrano, no debe mezclarse con sangre durante transfusión o soluciones que contienen manitol o penicilina. Otras restricciones de uso incluyen mujeres con una clara contraindicación para la terapia antifibrinolítica, como un evento tromboembólico conocido durante el embarazo, hipersensibilidad conocida al ácido tranexámico, coagulación intravascular activa o historia de coagulopatía.

POR QUÉ EL TRATAMIENTO URGENTE ES CRÍTICO

El tiempo es esencial con respecto al tratamiento de pacientes con hemorragias potencialmente mortales. El tratamiento urgente de la hemorragia posparto con ácido tranexámico es importante por dos razones. Primero, las mujeres con hemorragia posparto se desangran rápidamente. La mayoría de las muertes por hemorragia ocurren poco después del parto, más de la mitad dentro de las 8 hs (ver Fig. 1). Si el tratamiento se retrasa, muchas mujeres quienes podrían haberse beneficiado se habrán desangrado. En segundo lugar, el ácido tranexámico es más efectivo cuando es administrado temprano. En el ensayo WOMAN, un análisis de subgrupos preespecificado encontró que el tratamiento temprano dentro de las 3 hs del parto redujo el riesgo de muerte por hemorragia a casi un tercio (RR = 0,69, IC del 95% 0.52e0.91; p = 0,008). Un metanálisis de datos de pacientes individuales de los ensayos WOMAN y CRASH-2 mostró que hubo una reducción del 10% en el beneficio de supervivencia por cada retraso de 15 minutos en el tratamiento con ácido tranexámico [23]. El tratamiento citado no solo es más beneficioso, sino que la evidencia también sugiere que el ácido tranexámico no tiene efecto cuando se administra más de 3 hs después del inicio del sangrado, y el tratamiento tardío puede incluso ser dañino.

La recomendación actualizada de la OMS sobre el uso de ácido tranexámico para la hemorragia posparto enfatiza la importancia de administrar ácido tranexámico lo antes posible y no más de 3 hs después del parto [22].



[Download : Download high-res image \(105KB\)](#)

[Download : Download full-size image](#)

[Download : Download full-size image](#)

Fig. 1 Distribución de muertes por sangrado por horas desde el nacimiento en el ensayo WOMAN.

ÁCIDO TRANEXÁMICO Y OTROS RESULTADOS MATERNOS

Si, según lo recomendado por la OMS, el ácido tranexámico se usa como tratamiento de primera línea para la hemorragia posparto, sus efectos sobre los resultados de otros pacientes podrían exceder potencialmente los observados en el estudio WOMAN. Debido a que la hemorragia posparto es una emergencia médica, las intervenciones para resucitar a la mujer y controlar su sangrado inevitablemente tienen prioridad sobre la asignación al azar en un ensayo. El uso de tales intervenciones a menudo está dictado por los principales protocolos de hemorragia [24]. La presentación de los signos y síntomas de hipovolemia que dependen de la extensión de la pérdida de sangre previa a la aleatorización a menudo determinan el tratamiento. Transfusiones de sangre e intervenciones quirúrgicas para el sangrado, como la histerectomía, por

lo tanto, tienen una utilidad limitada como medidas de resultado, ya que carecen del potencial para ser influenciadas por el tratamiento de prueba [16]. De hecho, no observamos ningún efecto sobre la transfusión (RR $\frac{1}{4}$ 1.00, 95% CI 0,98e1,03; p = 0.86) o histerectomía (RR = 1.02, IC 95% 0.88e1.07; p = 0 \$ 84) en el ensayo MUJER [12]

Del mismo modo, no hubo efecto sobre la transfusión en el ensayo CRASH-2 [6]. En contraste, el ácido tranexámico reduce la transfusión en el sangrado quirúrgico [5]. Esta discrepancia puede haber surgido porque el ácido tranexámico se puede administrar tanto antes como durante la cirugía para reducir el sangrado intra y postoperatorio, mientras que en una situación de emergencia, se administra para tratar el sangrado existente al mismo tiempo como otras intervenciones para reanimación y control de hemorragias.

En un análisis exploratorio del conjunto de datos del ensayo WOMAN, cuando se excluyeron las histerectomías tempranas que se suponía que habían sido planificadas en o antes de la asignación al azar, hubo una reducción no significativa en la histerectomía por hemorragia (RR = 0,65; IC del 99%: 0,39 a 1,08) [25]. Aunque impreciso, este efecto tiene una magnitud similar a la de la reducción de la laparotomía por hemorragia en el análisis principal (RR = 0,64; IC del 95%: 0,49 e0,85) [12].

¿QUÉ SIGUE?

El ácido tranexámico es un tratamiento seguro, efectivo y asequible para la hemorragia posparto. La agenda de investigación actual ahora debe abordar la necesidad de intervenciones para prevenir la hemorragia posparto particularmente en grupos de alto riesgo. En 2015 y 2016, se identificaron dos revisiones sistemáticas 12 y 26 ensayos de ácido tranexámico para la prevención de la hemorragia posparto, respectivamente [26,27]. Los estudios incluidos fueron generalmente pequeños y poco confiables con algunos defectos graves y por lo tanto proporcionaron evidencia insuficiente. Desde entonces, los resultados del TRAAP (ácido tranexámico para Prevención de la hemorragia posparto después de un parto vaginal), un ensayo multicéntrico, controlado con placebo, ensayo doble ciego que aleatorizó a 4079 mujeres para recibir ácido tranexámico o placebo, han sido publicados. No hubo reducción en la hemorragia posparto cuando se definió como pérdida de sangre de al menos 500 ml; sin embargo, hubo una reducción del 25% de la hemorragia posparto clínicamente significativo [28]. Estos hallazgos sugieren que el ácido tranexámico tiene el potencial como profiláctico, pero se necesita una prueba más grande para confirmar esto. El ensayo WOMAN-2 evaluará la efectividad del ácido tranexámico para la prevención de la hemorragia posparto en mujeres con anemia moderada o grave, que confiere un riesgo considerablemente mayor [29,30].

En los países de altos ingresos, la mayoría de las mujeres dan a luz en el hospital o tienen acceso al transporte en ambulancia; por lo tanto, los médicos o paramédicos pueden administrar ácido tranexámico intravenoso a las personas con hemorragia posparto. En países de bajos y medianos ingresos, aproximadamente el 40% de las mujeres dan a luz en casa con solo transporte rudimentario. Aunque los trabajadores de salud asisten a la mayoría de los partos, la mayoría no pueden administrar medicamentos por vía intravenosa. El transporte al hospital puede llevar horas, y muchas mujeres se desangranan antes de llegar. Aunque el ácido tranexámico intravenoso es el tratamiento de elección, esta no es una opción para decenas de miles de mujeres. El ácido tranexámico intramuscular podría aumentar el acceso oportuno a cuidado. En voluntarios sanos, el ácido tranexámico intramuscular alcanza niveles terapéuticos (> 10 mg / L) a aproximadamente 30 min. Los trabajadores de salud están capacitados para administrar oxitocina intramuscular y podrían administrar ácido tranexámico intramuscular si se demuestra que es efectivo. El uso intramuscular podría salvar vidas tratamiento en la comunidad; por lo tanto, más mujeres pueden ser tratadas y antes. El ácido tranexámico tiene un amplio índice terapéutico, y una inyección intravenosa adicional podría administrarse si y cuando esto se convierte posible.

Las vías alternativas de administración de ácido tranexámico deberían ser una prioridad de investigación, ya que recomendado por la OMS [22].

Debido a las mejoras en la atención obstétrica de emergencia, incluido el uso de ácido tranexámico como primera línea de terapia, más mujeres sobrevivirán a una hemorragia posparto que nunca antes. Además, la incidencia de hemorragia posparto está aumentando [31e33]. En consecuencia, el número de mujeres que procedan a experimentar las consecuencias físicas y psicológicas de la hemorragia posparto también aumentan. Se necesita más investigación sobre los factores de riesgo de morbilidad materna después del parto. hemorragia y sobre las formas de reducirla [34].

RESUMEN

El ácido tranexámico es un análogo molecular de la lisina que inhibe la fibrinólisis y la enzima. descomposición de los coágulos sanguíneos de fibrina e al reducir la unión de plasminógeno y tPA a la fibrina, por lo tanto Prevenir el sangrado. El ensayo de MUJER demostró que el ácido tranexámico es un método seguro y efectivo. tratamiento para la hemorragia posparto. Cuando se administra temprano, el ácido tranexámico reduce las muertes debido a sangrado en un tercio. El tratamiento urgente es crítico porque las mujeres con hemorragia posparto desangrarse rápidamente y el ácido tranexámico es más efectivo cuando se administra dentro de las 3 h posteriores al parto, con sin beneficio aparente a partir de entonces. Siguiendo los resultados del ensayo WOMAN, la OMS recomienda que las mujeres con hemorragia posparto con diagnóstico clínico reciben 1 g de ácido tranexámico por vía intravenosa lo antes posible y no más de 3 h después del parto, seguido de una segunda dosis si sangra continúa después de 30 min o se reinicia dentro de las 24 h de la primera dosis. Las prioridades de investigación incluyen alternativas vías de administración, uso de ácido tranexámico para la prevención de hemorragias posparto y riesgo

factores de morbilidad después de la hemorragia posparto

PUNTOS DE PRÁCTICA

Tratar a las mujeres con hemorragia posparto con diagnóstico clínico, definida como clínicamente pérdida de sangre estimada de más de 500 ml después del parto vaginal o 1000 ml después de una cesárea sección, o cualquier pérdida de sangre que sea suficiente para comprometer la estabilidad hemodinámica. Las mujeres con hemorragia posparto deben recibir una dosis fija de 1 g de ácido tranexámico en 10 ml (100 mg / ml) por vía intravenosa (1 ml por minuto) lo antes posible después del parto y sin Más de 3 h después del nacimiento.

Se debe administrar una segunda dosis de 1 g por vía intravenosa si el sangrado continúa después de 30 minutos o se reinicia dentro de las 24 h de la primera dosis.

El ácido tranexámico debe administrarse además de los tratamientos habituales para el tratamiento del posparto. hemorragia, incluidas intervenciones médicas (uterotónicas), no quirúrgicas y quirúrgicas, independientemente de la causa de la hemorragia o el modo de entrega. El ácido tranexámico no debe mezclarse con sangre para transfusiones o soluciones que contengan manitol o penicilina.

AGENDA DE INVESTIGACIÓN

Uso de ácido tranexámico para la prevención de la hemorragia posparto, particularmente en pacientes de alto riesgo.

grupos

Vías alternativas de administración de ácido tranexámico para aumentar la accesibilidad y reducir tiempo de tratamiento Estudios para examinar los factores de riesgo de morbilidad materna después de la hemorragia posparto e investigar posibles formas de reducir estos factores de riesgo. La financiación para el ensayo WOMAN fue proporcionada por la London School of Hygiene & Tropical Medicine, Pfizer (para el fármaco de prueba y el placebo), el Departamento de Salud del Reino Unido (número de concesión HICF-T2e0510- 007), The Wellcome Trust (número de subvención WT094947) y The Bill & Melinda Gates Foundation (subvención número OPP1095618).

AGRADECIMIENTOS

Nos gustaría agradecer a todo el personal y los pacientes que participaron en los ensayos CRASH-2 y MUJER.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Fuente: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693419300410>

REFERENCIAS

- *[1] Okamoto S, Okamoto U. Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid: AMCHA. A New Potent Inhibitor of the Fibrinolysis, 11; 1962.
- 2] Lucas MA, Fretto LJ, Mckee PA. The binding of human plasminogen to fibrin and fibrinogen. 1983.
- [3] Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. Br J Haematol 2005;129:307e21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05444.x>.
- [4] Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, Busani S, Torelli G. Pathophysiology of bleeding in surgery. Transplant Proc 2006;38: 812e4. <https://doi.org/10.1016/J.TRANSPROCEED.2006.01.047>.
- [5] Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. BMJ 2012;344:e3054. <https://doi.org/10.1136/BMJ.E3054>.
- [6] CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. 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 (London, England) 2010;376:23e32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60835-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60835-5).
- *[7] CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. Lancet 2011;377:1096e101. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60278-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60278-X). e2.
- [8] Guerriero C, Cairns J, Perel P, Shakur H, Roberts I. Cost-effectiveness analysis of administering tranexamic acid to bleeding trauma patients using evidence from the CRASH-2 trial. PLoS One 2011;6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018987>.

- [9] Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp EO, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal* 2014;2:323e33. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X).
- [10] Bonnar J, Davidson JF, Pidgeon CF, McNicol GP, Douglas AS. Fibrin degradation products in normal and abnormal pregnancy and parturition. *Br Med J* 1969;3:137e40.
- [11] Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E, Tournays 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;116:641e8. <https://doi.org/10.1093/bja/aew021>.
- *[12] 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, placebocontrolled trial. *Lancet* 2017;389:2105e16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30638-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30638-4).
- [13] Kruithof EK, Tran-Thang C, Gudinchet A, Hauert J, Nicoloso G, Genton C, et al. Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987;69:460e6.
- [14] Shakur H, Roberts I, Edwards P, Elbourne D, Alfirevic Z, Ronsmans C. The effect of tranexamic acid on the risk of death and hysterectomy in women with post-partum haemorrhage: statistical analysis plan for the WOMAN trial. *Trials* 2016;17:249. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1332-2>.
- [15] Florey CD. Sample size for beginners. *BMJ* 1993;306:1181e4. <https://doi.org/10.1136/BMJ.306.6886.1181>.
- *[16] Brenner A, Arribas M, Cuzick J, Jairath V, Stanworth S, Ker K, et al. Outcome measures in clinical trials of treatments for acute severe haemorrhage. *Trials* 2018;19:533. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2900-4>.
- [17] Shakur H, Fawole B, Kuti M, Olayemi O, Bello A, Ogunbode O, et al. Effect of tranexamic acid on coagulation and fibrinolysis in women with postpartum haemorrhage (WOMAN-ETAC): protocol and statistical analysis plan for a randomized controlled trial. *Wellcome Open Res* 2016;1:31. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.10383.1>.
- [18] 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 [version 1; referees: 2 approved]. *Wellcome Open Res* 2018. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14722.1>.
- *[19] Li B, Miners A, Shakur H, Roberts I, WOMAN Trial Collaborators. Tranexamic acid for treatment of women with postpartum haemorrhage in Nigeria and Pakistan: a cost-effectiveness analysis of data from the WOMAN trial. *Lancet Glob Heal* 2018;6:e222e8. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30467-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30467-9).
- *[20] 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. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012964>.
- [21] Ducloy-Bouthors A-S, 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:R117. <https://doi.org/10.1186/cc10143>.
- *[22] Vogel JP, Oladapo OT, Dowswell T, Gülmezoglu AM. Updated WHO recommendation on intravenous tranexamic acid for the treatment of post-partum haemorrhage. *Lancet Glob Heal* 2018;6:e18. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30428-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30428-X).
- *[23] Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron F-X, 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* 2017;391:125e32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32455-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32455-8).

- [24] Hunt BJ, Allard S, Keeling D, Norfolk D, Stanworth SJ, Pendry K. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. *Br J Haematol* 2015;170:788e803. <https://doi.org/10.1111/bjh.13580>.
- [25] Brenner A, Shakur-Still H, Chaudhri R, Fawole B, Arulkumaran S, Roberts I. The impact of early outcome events on the effect of tranexamic acid in post-partum haemorrhage: an exploratory subgroup analysis of the WOMAN trial. *Dec Feb BMC Pregnancy Childbirth* 2018;30:8441e38215. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1855-5>.
- *[26] Ker K, Shakur H, Roberts I. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2016;123:1745e52. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14267>.
- [27] Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD007872. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007872.pub3>.
- [28] Sentilhes L, Winer N, Azria E, S_enat M-V, Le Ray C, Vardon D, et al. Tranexamic acid for the prevention of blood loss after vaginal delivery. *N Engl J Med* 2018;379:731e42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800942>.
- [29] Nair M, Choudhury MK, Choudhury SS, Kakoty SD, Sarma UC, Webster P, et al. Association between maternal anaemia and pregnancy outcomes: a cohort study in Assam, India. *BMJ Glob Heal* 2016;1:e000026. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2015-000026>.
- [30] Ker K, Roberts I, Chaudhri R, Fawole B, Beaumont D, Balogun E, et al. Tranexamic acid for the prevention of postpartum bleeding in women with anaemia: study protocol for an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* 2018;19:712. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3081-x>.