

## PERLAS PARA URGENCIÓLOGOS

**Fármacos antifibrinolíticos para tratar la hemorragia posparto primaria***Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum hemorrhage*Haleema Shakur<sup>1</sup>, Danielle Beaumont<sup>1</sup>, Sue Pavord<sup>2</sup>, Angele Gayet-Ageron<sup>1,3</sup>, Katharine Ker<sup>1</sup>, Hatem A Mousa<sup>4</sup>**Fundamento**

La hemorragia posparto (HPP), que es el sangrado durante las 24 horas siguientes al parto, es una de las principales causas de muerte de las mujeres tras el parto. Los antifibrinolíticos, principalmente el ácido tranexámico (ATX), han demostrado que reducen el sangrado durante la cirugía y que reducen de forma segura la mortalidad en pacientes traumáticos con sangrado sin incrementar el riesgo de eventos adversos. Una revisión Cochrane previa acerca del tratamiento de la HPP primaria abordó todos los tratamientos disponibles, y esa revisión ha sido ahora segmentada por tipos de tratamiento. Esta nueva revisión se centra únicamente en el uso de fármacos antifibrinolíticos para el tratamiento de la HPP primaria.

**Objetivos**

Determinar la efectividad y seguridad de los medicamentos antifibrinolíticos para tratar la HPP primaria.

**Método de búsqueda**

Se realizó mediante búsqueda en Cochrane Pregnancy and Childbirth's Trials Register, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (28 de mayo 2017) y las referencias de los estudios seleccionados.

**Criterios de selección**

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA), incluyendo ensayos aleatorizados por grupo, de fármacos antifibrinolíticos (aprotinina, ATX, ácido epsilon-aminocaproico –AEAC– y ácido aminometilbenzoico, administrados por cualquier vía) en la HPP primaria. Las participantes en los ensayos fueron mujeres tras el parto de un embarazo de al menos 24 semanas con el diagnóstico de HPP, independientemente del tipo de parto (vaginal o cesárea) u otros aspectos del manejo de la fase expulsiva del parto. No se incluyeron los ensayos cuasi aleatorizados ni ensayos cruzados. Los estudios publicados como

resúmenes no fueron incluidos si no había información suficiente para valorar el riesgo de sesgo. En esta revisión solo se identifican aquellos estudios referidos al ATX.

**Extracción de datos y análisis**

Dos revisores extrajeron independientemente los datos de cada estudio utilizando un formulario previamente acordado. Se introdujeron los datos en el programa Review Manager y se comprobó la precisión. Para la revisión de los datos evolutivos clave, se valoró la calidad de la evidencia como alta, moderada, baja o muy baja de acuerdo con la metodología GRADE.

**Resultados principales**

Tres ECA (20.412 mujeres) cumplieron los criterios de inclusión. Dos ECA (20.212 mujeres) compararon ATX intravenoso con placebo o cuidado estándar y fueron llevados a cabo en el escenario hospitalario y de forma aguda (sala de parto, servicio de urgencias) y en países de renta alta, media y baja. El ECA restante (que incluyó 200 mujeres) se llevó a cabo en Irán y comparó ATX intravenoso con misoprostol rectal, pero no aportó ninguno de los datos evolutivos primarios o basados en el GRADE requeridos en esta revisión. No hubo ECA que investigaran el AEAC, la aprotinina o el ácido aminometilbenzoico.

**Cuidado estándar + ATX intravenoso para el tratamiento de la HPP primaria comparado con placebo o cuidado estándar únicamente**

Dos ECA (20.212 mujeres) investigaron el efecto del ATX para el tratamiento del HPP primaria comparada con el tratamiento con placebo o cuidado estándar únicamente. El más largo de ellos (el ensayo WOMAN) contribuyó con más del 99% de los datos y se consideró que tenía un sesgo bajo. La calidad de la evidencia varió para los diferentes resultados analizados. Globalmente, la evidencia fue catalogada como

**Filiación de los autores:** <sup>1</sup>Clinical Trials Unit, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres, Reino Unido. <sup>2</sup>Clinical Haematology, Oxford University Hospitals, John Radcliffe Hospital, Oxford, Reino Unido. <sup>3</sup>Division of Clinical Epidemiology, Medical Directorate, University Hospitals of Geneva, Ginebra, Suiza. <sup>4</sup>University Department of Obstetrics and Gynaecology, Fetal and Maternal Medicine Unit, Leicester Royal Infirmary, Leicester, Reino Unido.

**Autor para correspondencia:** Haleema Shakur, Clinical Trials Unit, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Keppel Street, Londres, WC1E 7HT, Reino Unido.

**Correo electrónico:** haleema.shakur@lshtm.ac.uk.

**Información del artículo:** Esta sección reproduce artículos previamente publicados por Cochrane Database of Systematic Reviews y se realiza en coordinación con Patricia Jabre, Sebastien Beroud, Julie Dumouchel, Virginie-Eve Lvovschi, Kirk Magee, Daniel Meyran, Nordine Nekhili y Youri Yordanov del grupo Cochrane Pre-hospital and Emergency Care. El artículo corresponde a la traducción al español por parte del equipo editorial de EMERGENCIAS de una parte del artículo publicado en Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018, número 2. Art. No.: CD012964. DOI: 10.1002/14651858.CD012964. (ver <https://www.cochranelibrary.com/> para mayor información). Las revisiones Cochrane se actualizan regularmente a medida que aparece nueva evidencia y en respuesta a solicitudes, por lo que Cochrane Database of Systematic Reviews debe consultarse para obtener la versión más reciente de la revisión.

**Editor responsable:** Óscar Miró.

de una calidad entre moderada y alta. Los datos muestran que el ATX intravenoso reduce el riesgo de muerte materna debido a sangrado (razón de riesgo (RR) 0,81, intervalo de confianza (IC) 95% 0,65-1,00; 2 ECA, 20.172 mujeres; calidad de la evidencia: moderada). La calidad de la evidencia fue considerada moderada debido a la imprecisión en la estimación del efecto. El efecto fue más evidente en mujeres que recibieron el tratamiento entre 1 y 3 horas después del parto y no hubo una reducción aparente cuando se administró pasadas las 3 horas (< 1 hora: RR = 0,80, IC 95% = 0,55-1,16; 1-3 horas: RR = 0,60 IC 95% = 0,41-0,88; > 3 horas: RR = 1,07, IC 95% = 0,76-1,51; test para la diferencia entre subgrupos:  $\chi^2 = 4,90$ ,  $gl = 2$  ( $P = 0,09$ ),  $I^2 = 59,2\%$ ). No hubo heterogeneidad en el efecto según el modo de nacimiento (test para la diferencia de subgrupos:  $\chi^2 = 0,01$ ,  $gl = 1$  ( $P = 0,91$ ),  $I^2 = 0\%$ ). Hubo menos muertes por cualquier causa en las mujeres que recibieron ATX, aunque el IC 95% de la estimación del efecto cruzó la línea del no efecto (RR = 0,88, IC 95% = 0,74-1,05; 2 ECA, 20.172 mujeres, calidad de la evidencia: moderada). Los resultados de un ECA con 151 mujeres sugieren que puede reducirse una pérdida de sangre  $\geq 500$  ml tras la aleatorización (RR = 0,50, IC 95% = 0,27-0,93; 1 ECA, 151 mujeres; calidad de la evidencia: baja). El ATX no redujo el riesgo de complicación materna grave (RR = 0,99, IC 95% = 0,83-1,19; 1 ECA 20.015 mu-

jes; calidad de la evidencia: alta), la histerectomía para el control de la hemorragia (RR = 0,95, IC 95% = 0,81-1,12; 1 ECA, 20.017 mujeres; calidad de la evidencia: alta), la necesidad de recibir transfusión sanguínea (cualquiera) (RR = 1,00, IC 95% = 0,97-1,03; 2 ECA, 20.167 mujeres; calidad de la evidencia: moderada) o los eventos oclusivos vasculares en la madre (cualquiera), aunque los resultados fueron imprecisos para este último evento adverso (RR = 0,88, IC 95% = 0,54-1,43; 1 ECA, 20.018 mujeres; calidad de la evidencia: moderada). Hubo un aumento en el uso de suturas de compresión uterina en el grupo de ATX (RR = 1,19, IC 95% = 1,01-1,41) y una reducción en la necesidad de laparotomía debido a sangrado (RR = 0,64, IC 95% = 0,49-0,85).

### Conclusión de los autores

EL ATX administrado de forma intravenosa reduce la mortalidad a causa del sangrado en las mujeres con HPP primaria, independientemente del tipo de parto, y sin incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos. Todo esto, junto con la evidencia fiable del efecto del ATX en pacientes con traumatismos, hace que la evidencia sugiera que el ATX es efectivo si se administra lo más pronto posible. Dado que en el entorno no hospitalario puede no ser factible su administración intravenosa, es preciso investigar vías alternativas a dicha administración intravenosa.

## Resumen simplificado

### Título: Fármacos antifibrinolíticos para el tratamiento del sangrado grave tras el parto

**Pregunta planteada en esta revisión.** Los fármacos antifibrinolíticos como el ácido tranexámico (ATX) reducen la rotura de los coágulos que se forman para detener las hemorragias y se ha demostrado que reducen el sangrado en cirugía y que reducen de una manera segura la mortalidad en pacientes con sangrado tras una lesión accidental sin aumentar el riesgo de eventos adversos. Esta revisión analiza la seguridad y los efectos de los fármacos antifibrinolíticos en mujeres con hemorragia posparto (HPP) primaria (sangrado cuantioso dentro de las primeras 24 horas tras el parto). Una revisión previa Cochrane de los tratamientos para la HPP primaria revisó todos los tratamientos disponibles; esta revisión es ahora segmentada por tipos de tratamiento. Esta nueva revisión se concentra únicamente en el uso de fármacos antifibrinolíticos para el tratamiento de la HPP primaria.

**¿Por qué es importante?** La hemorragia posparto es una de las principales causas de muerte entre las mujeres tras el parto y también puede provocar anemia y otras complicaciones graves.

**¿Qué evidencias se han encontrado?** Se buscaron evidencias el 28 de mayo de 2017 y se encontraron 3 ensayos que cumplían los criterios de inclusión para la revisión. Las participantes en los ensayos eran mujeres tras el parto de un embarazo de al menos 24 semanas con el diagnóstico de HPP, independientemente del tipo de parto (vaginal o cesárea). Se identificaron tres ensayos (que incluyen 20.412 mujeres). Sin embargo, uno de estos ensayos (hecho en Irán) no reportó resultados en la evolución de las pacientes; por ello, los hallazgos se han basado en dos ensayos (que incluyen a 20.212 mujeres) realizados en centros hospitalarios de países de renta alta, media y baja. Uno fue un gran ensayo que incluyó más de 20.000 mujeres, ambos estudios quisieron determinar la efectividad y seguridad del ATX intravenoso en comparación con placebo (tratamiento ficticio) o sin tratamiento. En ambos ensayos se dio el ATX además de los tratamientos estándar para tratar el sangrado. El ensayo que más contribuyó a la revisión tiene un riesgo de sesgo bajo. Los resultados muestran que el ATX reduce el riesgo de muerte materna debido a sangrado (calidad de la evidencia: moderada). Hubo menos muertes por todas

las causas, pero los resultados son inciertos (calidad de la evidencia: moderada). En un ensayo con un tamaño de muestra pequeño, la pérdida de sangre adicional de 500 ml o más también se redujo (151 mujeres; calidad de la evidencia: baja). El ATX tiene un efecto bajo o nulo en el riesgo de enfermedades maternas graves (calidad de la evidencia: alta), o complicaciones como el ictus o la trombosis venosa profunda (calidad de la evidencia: moderada). Las tasas de histerectomía para controlar el sangrado (calidad de la evidencia: alta) y transfusión de sangre (calidad de la evidencia: moderada) fueron similares en mujeres que recibieron ATX frente a las que recibieron placebo. Hubo un aumento en una intervención quirúrgica (uso de suturas de compresión uterina) en el grupo de ATX y una reducción en otra intervención (laparotomía para controlar el sangrado), pero no hubo diferencias claras entre grupos para otros procedimientos quirúrgicos e invasivos.

**¿Cuál es su significado?** El ATX intravenoso fue efectivo en reducir la mortalidad debido a sangrado cuando se administró en las tres primeras horas en mujeres con HPP y no incrementó el riesgo de otras complicaciones. Dado que en el entorno no hospitalario puede no ser factible su administración intravenosa, investigaciones futuras podrían determinar si la administración de ATX es efectiva y segura cuando se aplica por otros métodos.