

Efectividad de Ácido Tranexámico como inhibidor de fibrinólisis en pacientes con hemorragia postparto atendidas en un Hospital de Nicaragua.

Effectiveness of Tranexamic Acid as a fibrinolysis inhibitor in patients with postpartum hemorrhage treated in a Hospital in Nicaragua.

Katherine Zamora García¹, Ronald Ramos Rayo²

¹Servicio de Ginecología, Hospital Alemán Nicaragüense-Nicaragua.
Kzamora080890@gmail.com ORCID: 0000-0003-3867-6527

²Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua-Nicaragua.
ronald.ramos@unan.edu.ni ORCID: 0000-0003-0481-9956

Correspondencia: Ronald Ramos Rayo, ronald.ramos@unan.edu.ni



RESUMEN

La Hemorragia Postparto (HPP) se define como la pérdida de sangre de 500 mL o más en el término de 24 horas posterior al parto, misma que se puede clasificar según el tiempo de ocurrencia, como temprana o tardía; según la OMS, es la principal causa de mortalidad materna tanto en Latinoamérica como a nivel mundial.

El propósito del estudio es identificar la efectividad que tiene el ácido tranexámico como tratamiento en pacientes con hemorragia postparto, lo que abrirá las puertas al posible uso de este fármaco por parte de instituciones de salud, públicas y privadas, para la reducción del riesgo de sangrado y muerte materna.

El estudio descriptivo, de corte transversal, retrospectivo, que se desarrolló en el Hospital Alemán Nicaragüense Managua-Nicaragua, hospital de referencia nacional, en el que se tomó una muestra no aleatorizada de 40 pacientes que fueron atendidas entre el año 2021 y 2022.

La edad media de la población en estudio fue de 22 años (SD ±8); la principal causa de hemorragia fue la atonía uterina (42,5%); el ácido tranexámico mostró su efectividad al inhibir la fibrinólisis en el 88% de la muestra estudiada, aunque este tamaño muestral no permite hacer una inferencia estadística, abre las puertas a seguir investigando este campo con una muestra más grande que confirmen o rechacen nuestros resultados.

ABSTRACT

Postpartum Hemorrhage (PPH) is defined as blood loss of 500 mL or more within 24 hours after delivery, which can be classified according to the time of occurrence, as early or late; according to the WHO, this is the main cause of maternal mortality in Latin America and worldwide.

The purpose of the study was to identify the effectiveness of tranexamic acid as a treatment in patients with postpartum hemorrhage, which will open the doors to the possible use of this drug by public and private health institutions to reduce the risk of bleeding and maternal death.

This descriptive, cross-sectional and retrospective study, developed at Hospital Alemán Nicaraguense Managua-Nicaragua, the national reference hospital, in which a non-randomized sample of 40 patients was taken, who were treated between 2021 and 2022 was taken.

The mean age of the study population was 22 years (SD ±8); the main cause of hemorrhage was uterine atony (42.5%); Tranexamic acid showed its effectiveness by inhibiting fibrinolysis in 88% of the sample studied, although this sample size does not allow making a statistical inference, it opens the doors to continue investigating this field with a larger sample that confirms or rejects our results.

Palabras Clave:

Hemorragia postparto, ácido tranexámico, efectividad.

Key Words:

Postpartum hemorrhage, tranexamic acid, effectiveness.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Hemorragia Postparto (HPP) como la pérdida de sangre de 500 mL o más en el término de 24 horas posterior al parto; esta se puede clasificar según el tiempo de ocurrencia, como temprana (dentro de las primeras 24 horas posterior al parto, siendo la más frecuente y grave) o tardía (entre 24 horas y 6 semanas posterior al parto, con frecuencia entre 5-10% de partos). Las causas que conducen a la HPP son conocidas mundialmente como las “4T” (Tono, Trauma, Tejido, Trombina), e identificarlas en las pacientes es fundamental para elegir el manejo terapéutico a fin de detener el sangrado^{1,2}.

La OMS ha identificado a la HPP como la principal causa de mortalidad materna en casi un cuarto de los países a nivel mundial (incluyendo todos aquellos países con ingresos bajos). En Latinoamérica, la hemorragia postparto ha sido la principal causa obstétrica de muerte materna, seguido del síndrome hipertensivo gestacional y la sepsis².

En Nicaragua, a pesar de las acciones realizadas entre el Ministerio de Salud (MINSa) y la OMS, mismas que han permitido reducir la morbilidad materna desde el año 2021, la HPP continúa causando la mitad de las defunciones maternas al año 2023 (31 por 100000 nacidos vivos)³. Debido a esto, la HPP es manejada en todos los niveles de atención en salud donde se realiza trabajo de parto, que de manera integrada se selecciona la administración de medicamentos (uterotónicos), maniobras y/o intervención quirúrgica. A estas opciones terapéuticas ya establecidas, la OMS y la comunidad científica han recomendado el uso del Ácido Tranexámico como manejo de HPP^{4,5}.

El ácido tranexámico, considerado como un análogo molecular de la lisina, tiene la capacidad de inhibir la fibrinólisis, previniendo la hemorragia al inhibir la descomposición enzimática de coágulos sanguíneos de fibrina. El plasminógeno producido en el hígado es convertido a enzima fibrinolítica plasmina mediante el activador tisular del plasminógeno (tPA). Tanto el plasminógeno como el tPA se unen a la fibrina a través de sitios de unión de lisina, localizando así la formación de plasmina, esta plasmina divide el coagulo de fibrina en productos de degradación de fibrina⁶.

El ácido tranexámico se ha utilizado para reducir el sangrado quirúrgico en algunos pacientes sometidos a diversos tipos de cirugías como ortopédica, cardíaca, craneal, hepática y otorrinolaringología^{6,7}; además, algunas investigaciones han demostrado que este fármaco ha reducido el riesgo de muerte en mujeres con hemorragia instaurada posterior al parto.

El ensayo WOMAN (World Maternal Antifibrinolytic Trial) ha evidenciado la efectividad del ácido Tranexámico en la inhibición de la fibrinólisis al realizar un ensayo en el que participaron pacientes con HPP de 21 países; los autores encontraron que el fármaco en estudio reduce la muerte por sangrado en presencia de HPP, cuando el tratamiento es administrado tan pronto como sea posible después del inicio del sangrado⁵.

Así mismo, se realizó el ensayo CRASH-2 (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2) en el que participaron pacientes de 40 países con traumas, o con riesgo de sangrado significativo y que se les administró ácido tranexámico; los autores concluyeron que la administración temprana del fármaco en estudio reduce significativamente el riesgo de muertes por hemorragia en las pacientes⁴.

El propósito del estudio es conocer la afectividad que tiene el ácido tranexámico como tratamiento inhibidor de la fibrinólisis en pacientes con HPP atendidas en el Hospital Alemán Nicaragüense, hospital de referencia nacional de Nicaragua. Dado que el ácido tranexámico en el tratamiento de la HPP abre las puertas a su posible uso en instituciones de salud públicas y privadas, para la reducción del riesgo de sangrado grave y/o muerte materna.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es descriptivo, de corte transversal y retrospectivo. Se desarrolló en el Hospital Alemán Nicaragüense. El universo fue constituido por todos los expedientes de las pacientes embarazadas que ingresaron al Servicio de Ginecología durante los años 2021-2022, tomando una muestra final de 40 expedientes.

Una vez que el estudio fue autorizado por las autoridades correspondientes, se procedió a revisar los expedientes clínicos de las pacientes embarazadas que habían sido atendidas en el hospital en el período de estudio, seleccionando mediante muestreo no aleatorizado (por conveniencia) y a quienes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: presencia de HPP; peso fetal >500gr y, paciente a la que se aplicó uno de los siguientes manejos descritos:

Manejo 1: administración de uterotónicos convencionales Oxitocina (40u/500mL Solución Ringer), Ergonovina (0,2mg/15minutos I.V o I.M.) más Misoprostol (800ug sublingual).

Manejo 2: administración de Oxitocina (40u/500mL Solución Ringer) más Misoprostol (800ug sublingual).

Manejo 3: administración de Oxitocina (20-40u / 500-1000 mL Solución salina 0,9%).

Manejo 4: administración de uterotónicos convencionales (descrito en manejo 2) más suturas hemostáticas o histerectomía.

Manejo 5: administración de 1g de Ácido Tranexámico / 10 mL de Solución salina 0,9% por vía I.V. más una segunda dosis (1g I.V.) en caso de continuar el sangrado.

Seguidamente se tomó esta información del expediente clínico y se transcribió en la ficha de recolección de datos. La efectividad del ácido tranexámico como agente antifibrinolítico fue comparada con los manejos terapéuticos establecidos por el MINSa y que fueron aplicados a pacientes con HPP instaurada.

Una vez obtenida la información, se creó un banco de datos utilizando Office y SPSS versión 25, con lo que posteriormente se aplicó un análisis estadístico descriptivo simple: frecuencia, promedio (\bar{X}) y desviación estándar (SD).

Consideraciones éticas

Para la realización de este estudio se tomó en consideración el consentimiento de las pacientes presente en el expediente clínico. Este estudio cumple con los criterios de confidencialidad establecidos en la Declaración de Helsinki (2012-2013).

RESULTADOS

En esta investigación se tomaron los registros de pacientes del área de ginecología del Hospital Alemán Nicaragüense, ubicado en la capital de Nicaragua.

De estos registros se observó que las pacientes tenían una edad promedio de 22 años, el 65% de área urbana, el 100% con baja escolaridad.

Respecto al embarazo previo, se registró una nuliparidad en el 67,5% (27), uno o dos embarazos previos en el 20% (8) y tres o más embarazos en el 12,5% (5).

Del total de los registros, el 17,5% (7) de estas pacientes había tenido uno o dos partos vaginales previos, el 7,5% (3) tuvo tres o más partos y el 75% (30) no tenía antecedente de parto. De la misma manera, se encontró que el 12,5% (5) tuvo una o dos cesáreas previas y el 87,5% (35) no tenía antecedente de cesárea.

Las semanas de gestación registradas al momento del parto fueron: 22-36 semanas en el 7,5% (3), 37-39 semanas en el 55% (22), 40 semanas o más en el 17,5% (7) y puerperio en el 20% (8).

Entre los factores de riesgo de HPP presentes en la muestra de estudio se identificaron: diabetes gestacional en el 12,5% (5); síndrome hipertensivo gestacional en el 27,5% (11) y obesidad en el 30% (12).

Las HPP puede tener su origen por la atonía uterina, retención de tejido placentario, traumas en el canal genital y alteraciones en la coagulación; en la (tabla 1) se señalan las causas de HPP descritas en los expedientes de las pacientes en estudio.

Tabla 1. Causa de hemorragia postparto

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Tono	17	42,5
Trauma	1	2,5
Tejido	4	10
Tono+Trauma	7	17,5
Tono+Tejido	5	12,5
Tono+Trauma+Tejido	5	12,5
Tono+Trombina	1	2,5

Entre el manejo de la HPP puede incluirse un manejo farmacológico, quirúrgico, maniobras y/o una combinación de estos; en la (tabla 2) se detallan los manejos que fueron incluidos en el estudio, entre estos los establecidos por las normas del MINSA (manejo 1-4) y el manejo con ácido tranexámico (manejo 5) recomendado por la OMS y el MINSA.

Tabla 2. Efectividad del manejo en HPP

Descripción	Frecuencia de uso	Efectividad de manejo	Porcentaje de efectividad (%)
Manejo 1-4	32	32	100
Manejo 5	8	7	88

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La edad promedio registrada fue de 22 años (SD ± 8), las pacientes jóvenes tuvieron un mayor riesgo de desarrollar HPP; contrario a lo que han afirmado investigadores y organizaciones de la salud^{1,8,9}, que refieren que el riesgo de instaurarse una HPP aumenta cuando una paciente ha cumplido 30 años o más.

En la muestra prevaleció el rango de edad de 12 a 19 años (57,5%), una edad clasificada como embarazo adolescente, esto es debido a que en países de América Latina y el Caribe la tasa de fecundidad en adolescentes es la segunda más alta del mundo y continúa siendo inaceptablemente alta¹⁰.

La multiparidad ha sido uno de los factores de riesgo en la HPP debido al agotamiento muscular que impide la contracción correcta de las fibras musculares¹¹; No obstante, esto no fue un factor de riesgo relevante en la muestra de estudio (67,5%), a como confirmó Román-Soto et al¹² en un análisis multivariado, la nuliparidad incrementa diez veces más el riesgo de desarrollar HPP en comparación a quienes han tenido al menos un parto.

De igual forma, estas pacientes que no registraron antecedentes de parto vaginal (75%) ni cesárea (87,5%), difieren de estudios que establecen que estas condiciones (antecedentes de parto) son un factor de riesgo en la instauración de HPP^{9,13}.

La edad gestacional que prevaleció en las pacientes fue de 37-39 semanas (55%), de manera similar a un estudio realizado en una población colombiana que reportó una edad gestacional media de 38,2 semanas, en donde el autor¹⁴ explica que este hallazgo se debe a la distensión de la fibra uterina en este periodo de gestación.

En el 12,5% de la muestra se registró diabetes gestacional, lo cual constituyó un factor de riesgo significativo, ya que las pacientes con este factor tienen 4,9 veces más riesgo de desarrollar HPP en comparación a las pacientes que no lo poseen¹⁵, esta condición se debe a los efectos bloqueadores de otras hormonas sobre la insulina producida, hecho que se presenta a partir de las 20 semanas de embarazo. A medida que progresa el embarazo los

requerimientos de insulina aumentan conduciendo al páncreas a aumentar su producción, si el páncreas falla en este proceso, conlleva a la elevación de niveles de glucosa y por tanto al desarrollo de diabetes¹⁵.

El síndrome hipertensivo gestacional significó un factor de riesgo en el 27,5% de la muestra de estudio; del mismo modo, el MINSA refiere que la pre eclampsia-eclampsia prevalece aproximadamente en el 19% de las embarazadas en Nicaragua, siendo esta una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal a nivel mundial; Así mismo, en Nicaragua, constituye la segunda causa de muerte y la primera asociada a morbilidad materno-fetal según los datos que recoge el mapa de mortalidad materna del Ministerio de Salud¹.

Según lo registrado en los expedientes clínico, el 30% de las pacientes presentaban obesidad, un factor de riesgo que incrementa la morbimortalidad materna y fetal; según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, la obesidad es un factor que aumenta la posibilidad de hemorragia severa debido a la infiltración de grasa al miometrio que conlleva a una disminución de la contractibilidad uterina y a una pobre progresión del parto¹³.

La principal causa de HPP en la muestra de estudio fue la atonía uterina (42,5%), seguida en menor proporción las otras causas correspondientes a las 4T. Estos resultados concuerdan con estudios que señalan que la atonía uterina es la primera causa de HPP tanto en población Latinoamericana como en Estados Unidos, Asia, África y Europa^{16,17}.

Los manejos de la HPP establecidos por el MINSA no mostraron riesgo de muerte por sangrado en la muestra de estudio; en contraste, el manejo con ácido tranexámico reveló una reducción de la mortalidad en un 88% de la muestra. Se han realizado estudios^{5, 18, 19} que han servido de referencia para las recomendaciones de la OMS y, que han demostrado que el riesgo de muerte por sangrado se reduce significativamente en pacientes que se les administra ácido tranexámico, sea este parto vaginal o por cesárea.

En estudios realizados en pacientes con HPP instaurada mostraron una fuerte evidencia de que el ácido tranexámico reduce el riesgo de muerte por sangrado cuando es administrado dentro de las primeras tres horas después del parto en un tercio de la población de estudio, se juzga que exista una reducción aparente cuando el tratamiento es dado después de las tres horas de haberse iniciado la lesión^{4, 5, 20}. Añadido a esto, la OMS recomienda “el uso de ácido tranexámico en el tratamiento de la HPP si la oxitocina y otros agentes uterotónicos no logran detener el sangrado o si se considera que el sangrado podría deberse, en parte, a un traumatismo.

CONCLUSIÓN

El ácido tranexámico mostró su efectividad al inhibir la fibrinólisis en el 88% de la muestra estudiada, aunque este tamaño muestral no permita hacer una inferencia estadística, abre las puertas

a seguir investigando este campo con una muestra más grande que confirmen o rechacen nuestros resultados y que además se obtengan resultados que se puedan extrapolar a la práctica clínica y recomendar su uso seguro en el manejo de la HPP.

Aunque estos resultados parezcan prometedores para la comunidad médica y científica, se recomienda realizar futuras investigaciones que destaquen el uso del ácido tranexámico como preventivo de la HPP y, el efecto de este cuando es administrado solo dentro de las primeras tres horas posteriores a la lesión que de origen a la HPP.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Normativa 109. Protocolo para la atención de las complicaciones obstétricas. Managua-Nicaragua: MINSA; 2018.
2. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto. Suiza: OMS; 2014.
3. OPS/OMS [sede Web]*. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2023. Nicaragua fortalece competencias del personal de salud en el abordaje de la hemorragia postparto. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/28-9-2023-nicaragua-fortalece-competencias-personal-salud-abordaje-hemorragia-postparto>.
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*. 2013; 17(10).
5. 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.
6. Brenner A, Ker K, Shakur-Still, H. Tranexamic acid for post-partum haemorrhage: What, who and when. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019; 61: 66-74.
7. Centro de información de medicamentos. Ácido tranexámico Zentiva. España; 2023.
8. Bolaños M, Ferrer L, Martínez, J. Incidencia de factores clínicos y sociodemográficos de hemorragia postparto en pacientes atendidas en el Hospital niño Jesús en Barranquilla. Enero 2017- Enero 2018. *Biociencias*. 2020; 15(2): 39-47.

9. Solari A, Solari G, Wash A, Guerrero M, Enríquez O. Hemorragia del postparto. Principales etiologías, su prevención, diagnóstico y tratamiento. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2014; 25(6): 993-1003.
10. Organización Panamericana de la Salud y el Fondo de Población de las Naciones Unidas. *El Embarazo en la Adolescencia en América Latina y el Caribe. Reseña técnica*. 2020.
11. Carvajal Alarcón T. *Complicaciones puerperales por hemorragia y sus factores de riesgo asociados en mujeres entre 20 a 30 años de edad [Tesis]*. Ecuador: Universidad de Guayaquil; 2019.
12. Román-Soto J, Oyola-García A, Quispe-Ilanzo M. Factores de riesgo de hemorragia primaria posparto. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2019; 35(1).
13. Hernández-Morales M, García-de la Torre J. Factores de riesgo de hemorragia obstétrica. *Ginecol Obstet Mex*. 2016; 84(12): 757-764.
14. Guardo Pérez R. *Factores de riesgo asociados a hemorragia postparto por atonía uterina en pacientes de la Clínica maternidad Rafael Calvo de la ciudad de Cartagena [tesis]*. Cartagena-Colombia: Universidad de Cartagena; 2020.
15. Sánchez Calderon L. *Diabetes gestacional como factor de riesgo para hemorragia postparto. Hospital Belén de Trujillo [tesis]*. Perú: Universidad Privada Antenor Orrego; 2018.
16. Feduniw S, Warzecha D, Szymusik I, Wielgos M. Epidemiology, prevention and management of early postpartum hemorrhage - a systematic review. *Ginekologia Polska*. 2020; 91(1): 38-44.
17. Zheng F, Wen H, Shi L, Wen C, Wang Q, Yao S. Incidence of postpartum hemorrhage based on the improved combined method in evaluating blood loss: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2023; 18(7).
18. Ducloy-Bouthors A, Gilliot S, Kyheng M, Faraoni D, Turbelin A, Keita-Meyer H et al. Tranexamic acid dose-response relationship for antifibrinolysis in postpartum haemorrhage during Caesarean delivery: TRACES, a double-blind, placebo-controlled, multicentre, dose-ranging biomarker study. *Br J Anaesth*. 2022;129(6):937-945.
19. Mielke RT, Obermeyer S. The Use of Tranexamic Acid to Prevent Postpartum Hemorrhage. *J Midwifery Womens Health*. 2020;65(3):410-416.
20. Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;157 Suppl 1(Suppl 1):3-50.