

Investigación original  
Obstetricia

# Uso óptimo de ácido tranexámico intravenoso para la prevención de hemorragias en mujeres embarazadas

Los enlaces de autor abren el panel de superposición. Homa K. Ahmadzia MD <sup>a</sup>Naomi LC Luban MD <sup>c</sup>Shuhui Li MS <sup>e</sup>Dong Guo PhD <sup>e</sup>Adam Miszta PhD <sup>f</sup>gJogarao VS Gobburu PhD <sup>e</sup>Jeffrey S. Berger MD <sup>b</sup>Andra H. James MD <sup>h</sup>Alisa S. Wolberg PhD <sup>i</sup>John van den Anker MD <sup>d1</sup>

## Fondo

Cada 2 minutos, hay una muerte relacionada con el embarazo en todo el mundo, con una tercera parte causada por una hemorragia posparto grave. Aunque los ensayos internacionales demostraron la eficacia de 1000 mg de ácido tranexámico en el tratamiento de la hemorragia posparto, hasta donde sabemos, no existen estudios de búsqueda de dosis de ácido tranexámico en mujeres embarazadas para la prevención de la hemorragia posparto.

## Objetivo

Este estudio tuvo como objetivo determinar la dosis óptima de ácido tranexámico necesaria para prevenir la hemorragia posparto.

## Diseño del estudio

Inscribimos a 30 mujeres embarazadas que se sometieron a cesárea programada en un estudio abierto de rango de dosis. Los sujetos se dividieron en 3 cohortes que recibieron 5, 10 o 15 mg / kg (máximo, 1000 mg) de ácido tranexámico intravenoso en el pinzamiento del cordón umbilical. Los criterios de inclusión fueron  $\geq 34$  semanas de gestación y función renal normal. Los criterios de valoración principales fueron los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos. La concentración plasmática de ácido tranexámico de  $> 10 \mu\text{g} / \text{ml}$  y la lisis máxima de  $< 17\%$  se definieron como dianas terapéuticas independientes del estudio actual. La tromboelastometría rotacional de muestras enriquecidas con activador de plasminógeno tisular se utilizó para evaluar los perfiles farmacodinámicos en puntos de tiempo hasta 24 horas después de la administración de ácido tranexámico. La seguridad se evaluó mediante la generación de trombina plasmática, el dímero D y las concentraciones de ácido tranexámico en la leche materna.

## Resultados

No hubo eventos adversos graves, incluido el tromboembolismo venoso. Las concentraciones plasmáticas de ácido tranexámico aumentaron de manera proporcional a la dosis. La cohorte de dosis más baja recibió un promedio de  $448 \pm 87$  mg de ácido tranexámico. El ácido tranexámico en plasma excedió los  $10 \mu\text{g} / \text{ml}$  y la lisis máxima fue  $< 17\%$  a  $> 1$  hora después de la administración para todas las dosis de ácido tranexámico probadas. La mediana de la pérdida de sangre estimada para las cohortes que recibieron 5, 10 o 15 mg / kg de ácido tranexámico fue de 750, 750 y 700 ml, respectivamente. La generación de trombina

plasmática no aumentó con concentraciones más altas de ácido tranexámico. Los cambios del dímero D con respecto al valor inicial no fueron diferentes entre las cohortes. Las concentraciones de ácido tranexámico en la leche materna fueron del 1% o menos que las concentraciones plasmáticas de la madre .

## Conclusión

Aunque se necesitan grandes ensayos aleatorizados para respaldar la eficacia clínica del ácido tranexámico para la profilaxis, proponemos una dosis óptima de 600 mg en futuros estudios de eficacia del ácido tranexámico para prevenir la hemorragia posparto.

*Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani*

Fuente: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)31366-1/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)31366-1/fulltext)

## Referencias

1. **Causas mundiales de muerte materna: un análisis sistemático de la OMS.**  
*Lancet Glob Health.* 2014; **2** : e323-e333  
[Ver en el artículo](#)
2. **Prevención secundaria: ¿una nueva era para la hemorragia posparto ?.**  
*BJOG.* 2016; **123** : 128  
[Ver en el artículo](#)
3. **Hemorragia posparto: cuando fallan los uterotónicos y las suturas.**  
*Soy J Hematol.* 2012; **87** : S16-S22  
[Ver en el artículo](#)
4. **Datos sobre complicaciones seleccionadas del embarazo en los Estados Unidos.**  
( A Disponible: )  
<https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pregnancy-complications-data.htm>  
Fecha: 2019  
( Consultado el 10 de marzo de 2020 )  
[Ver en el artículo](#)
5. **Uso antifibrinolítico para minimizar la transfusión de sangre alogénica perioperatoria.**  
*Cochrane Database Syst Rev.* 2011; **3** : CD001886  
[Ver en el artículo](#)
6. **Revisión sistemática, metaanálisis y metarregresión del efecto del ácido tranexámico sobre la pérdida de sangre quirúrgica.**  
*Br J Surg.* 2013; **100** : 1271-1279  
[Ver en el artículo](#)
7. **Efectos del ácido tranexámico sobre la muerte, los eventos vasculares oclusivos y la transfusión de sangre en pacientes traumatizados con hemorragia significativa (CRASH-2): un ensayo aleatorizado controlado con placebo.**  
*Lanceta.* 2010; **376** : 23-32  
[Ver en el artículo](#)
8. **El ácido tranexámico reduce la pérdida de sangre y la transfusión en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla sin torniquete: un ensayo controlado aleatorio prospectivo.**  
*Open Orthop J.* 2014; **8** : 250-254  
[Ver en el artículo](#)
9. **Boletín de práctica no. 183: hemorragia posparto.**  
*Obstet Gynecol.* 2017; **130** : e168-e186  
[Ver en el artículo](#)
10. **Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto.**  
( A Disponible: )  
[http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/9789241548502/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548502/en/)  
Fecha: 2012  
( Consultado el 21 de septiembre de 2020 )  
[Ver en el artículo](#)
11. **Efecto de la administración temprana de ácido tranexámico sobre la mortalidad, la histerectomía y otras morbilidades en mujeres con hemorragia posparto (MUJER): un ensayo internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.**  
*Lancet.* 2017; **389** : 2105-2116  
[Ver en el artículo](#)
12. **La embarazada como fármaco huérfano: una encuesta global de ensayos clínicos registrados de intervenciones farmacológicas en el embarazo.**  
*BJOG.* 2017; **124** : 132-140  
[Ver en el artículo](#)

13. **Farmacometría en la FDA: evolución e impacto en las decisiones.**  
*Clin Pharmacol Ther.* 2007; **82** : 97-102  
[Ver en el artículo](#)
14. **Impacto de la farmacometría en las decisiones de aprobación y etiquetado de medicamentos: una encuesta de 42 solicitudes de nuevos medicamentos.**  
*AAPS J.* 2005; **7** : E503-E512  
[Ver en el artículo](#)
15. **¿Qué concentración de ácido tranexámico se necesita para inhibir la fibrinólisis? Una revisión sistemática de estudios farmacodinámicos.**  
*Fibrinólisis de coagulación sanguínea.* 2019; **30** : 1-10  
[Ver en el artículo](#)
16. **Estudios de embarazo y de laboratorio: una tabla de referencia para los médicos.**  
*Obstet Gynecol.* 2009; **114** : 1326-1331  
[Ver en el artículo](#)
17. **Gran fluctuación del dímero D en el embarazo normal: un estudio de cohorte longitudinal de 4.117 muestras de 714 mujeres danesas sanas.**  
*Obstet Gynecol Int.* 2016; **2016** : 3561675  
[Ver en el artículo](#)
18. **Farmacocinética del ácido tranexámico durante la circulación extracorpórea.**  
*Anesthesiología.* 2002; **97** : 390-399  
[Ver en el artículo](#)
19. **El ácido tranexámico reduce la pérdida de sangre, los requisitos de transfusión y el uso de factores de coagulación en el trasplante de hígado ortotópico primario.**  
*Anesthesiología.* 1996; **85** : 1043-1048  
[Ver en el artículo](#)
20. **Terapia antifibrinolítica con Cyklokapron en relación con la prostatectomía. Un estudio doble ciego.**  
*Scand J Urol Nephrol.* 1969; **3** : 177-182  
[Ver en el artículo](#)
21. **Farmacocinética poblacional del ácido tranexámico en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de craneosinostosis.**  
*Clin Pharmacokinet.* 2013; **52** : 267-276  
[Ver en el artículo](#)
22. **Boletín de prácticas de ACOG no. 196: tromboembolismo en el embarazo.**  
*Obstet Gynecol.* 2018; **132** : e1-e17  
[Ver en el artículo](#)
23. **Ácido tranexámico para la prevención de la pérdida de sangre después del parto vaginal.**  
*N Engl J Med.* 2018; **379** : 731-742  
[Ver en el artículo](#)
24. **La asociación entre el ácido tranexámico y las crisis convulsivas después de la cirugía cardíaca: un análisis multivariado en 11 529 pacientes.**  
*Anestesia.* 2014; **69** : 124-130  
[Ver en el artículo](#)
- 25.

Organización Mundial de la Salud (OMS)

**Recomendación actualizada de la OMS sobre el ácido tranexámico para el tratamiento de la hemorragia posparto: aspectos destacados y mensajes clave de la Organización Mundial de la Salud.**

( A Disponible: )

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259379/WHO-RHR-17.21-eng.pdf;jsessionid=4548B57836468C9DBC5D74B864F0BEB1?sequence=1>

Fecha: 2017

( Consultado el 2 de marzo de 2020 )

[Ver en el artículo](#)

26. **Un ensayo validado para el análisis cuantitativo de ácido tranexámico en suero humano por cromatografía líquida junto con espectrometría de masas de ionización por electropulverización.**  
*Clin Chim Acta.* 2010; **411** : 438-443  
[Ver en el artículo](#)
- 27.

**Concentraciones séricas y farmacocinética del ácido tranexámico después de dos vías de administración tópica en cirugía reductora masiva de peso.**

*Plast Reconstr Surg.* 2019; **143** : 1169e-1178e

[Ver en el artículo](#)

28. **Uso perioperatorio de trombelastografía modificada en la deficiencia de factor XI: un método útil para evaluar los efectos de los fármacos.**  
*Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; **51** : 640-643  
[Ver en el artículo](#)
- 29.

**El activador del plasminógeno tisular elevado y el inhibidor del activador del plasminógeno reducido promueven la hiperfibrinólisis en pacientes traumatizados.**

*Choque.* 2014; **41** : 514-521

[Ver en el artículo](#)

30. **Principios y práctica de la tromboelastografía en el manejo clínico de la coagulación y la práctica transfusional.**  
*Transfus Med Rev.* 2012; **26** : 1-13

- [Ver en el artículo](#)
31. **Relación causal entre hiperfibrinogenemia, trombosis y resistencia a la trombólisis en ratones.**  
*Sangre.* 2011; **117** : 4953-4963  
[Ver en el artículo](#)
32. **Contribuciones de las células extravasculares e intravasculares a la formación, estructura y estabilidad de la red de fibrina.**  
*Sangre.* 2009; **114** : 4886-4896  
[Ver en el artículo](#)
33. **Papel de la uroquinasa y el activador tisular en el sostenimiento del sangrado y su manejo con EACA y AMCA.**  
*Ann NY Acad Sci.* 1968; **146** : 642-658  
[Ver en el artículo](#)
34. **Valores de referencia para los parámetros de tromboelastometría de rotación (ROTEM®) tras partos no hemorrágicos. Correlaciones con parámetros estándar de hemostasia.**  
*Thromb Haemost.* 2011; **106** : 176-178  
[Ver en el artículo](#)
35. **Aclaración sobre los criterios de precisión para derivar el tamaño de la muestra al diseñar estudios farmacocinéticos pediátricos.**  
*J Clin Pharmacol.* 2012; **52** : 1601-1606  
[Ver en el artículo](#)
36. **Farmacocinética poblacional del ácido tranexámico en adultos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.**  
*Hno. J Anaesth.* 2013; **111** : 916-924  
[Ver en el artículo](#)
37. **Análisis de salud predictivo acelerado con pumas, una plataforma de simulación y modelado farmacéutico de alto rendimiento.**  
*bioRxiv.* 2020;<https://doi.org/10.1101/2020.11.28.402297>  
[Ver en el artículo](#)
38. **Las imágenes dinámicas en pacientes con tuberculosis revelan exposiciones heterogéneas a fármacos en las lesiones pulmonares.**  
*Nat Med.* 2020; **26** : 529-534  
[Ver en el artículo](#)
39. **Bases farmacocinéticas y farmacodinámicas para la dosificación eficaz de argatroban en pediatría.**  
*J Clin Pharmacol.* 2011; **51** : 19-28  
[Ver en el artículo](#)
40. **El aumento temprano de los dímeros D relacionado con la hemorragia posparto es inhibido por el ácido tranexámico: parámetros de hemostasia de un ensayo aleatorizado, controlado, abierto.**  
*Hno. J Anaesth.* 2016; **116** : 641-648  
[Ver en el artículo](#)
41. **Resultado después de la exposición al ácido tranexámico durante la lactancia.**  
*Amamantar Med.* 2014; **9** : 407-410  
[Ver en el artículo](#)
42. **Ácido tranexámico en cesárea hemorrágica (TRACES) ensayo auxiliar farmacobiológico de rango de dosis controlado con placebo aleatorizado: protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorizado.**  
*Ensayos.* 2018; **19** : 149  
[Ver en el artículo](#)
43. **Concentraciones plasmáticas de ácido tranexámico en mujeres posparto después de la administración oral.**  
*Obstet Gynecol.* 2020; **135** : 945-948  
[Ver en el artículo](#)
44. **Ácido tranexámico para la prevención del sangrado posparto en mujeres con anemia: protocolo de estudio para un ensayo internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.**  
*Ensayos.* 2018; **19** : 712  
[Ver en el artículo](#)
45. **Ácido tranexámico por vía intravenosa, intramuscular y oral: un metaanálisis de datos de participantes individuales de estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos.**  
*Fundam Clin Pharmacol.* 2019; **33** : 670-678  
[Ver en el artículo](#)
46. **Investigación farmacológica en mujeres embarazadas: es hora de hacerlo bien.**  
*N Engl J Med.* 2019; **380** : 1293-1295  
[Ver en el artículo](#)