

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Tranexamic acid, as an adjunct to oxytocin prophylaxis, in the prevention of postpartum haemorrhage in women undergoing elective caesarean section: A single-centre double-blind randomised controlled trial.”

Ácido tranexámico, como complemento de la profilaxis con oxitocina, en la prevención de la hemorragia posparto en mujeres sometidas a cesárea electiva: un ensayo controlado aleatorio, doble ciego, de un solo centro.

Nombre revisor: Solange Landeo Agüero. Hospital Fundación Jiménez Díaz

1. Artículo Original:

Lee SH, Kwek ME, Tagore S, Wright A, Ku CW, Teong ACA, Tan AWM, Lim SWC, Yen DYT, Ang CYX, Sultana R, Lim CHF, Mathur D, Mathur M. Tranexamic acid, as an adjunct to oxytocin prophylaxis, in the prevention of postpartum haemorrhage in women undergoing elective caesarean section: A single-centre double-blind randomised controlled trial. BJOG. 2023 Aug;130(9):1007-1015. doi: 10.1111/1471-0528.17445. Epub 2023 Mar 12. PMID: 36852501.

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

La hemorragia posparto (HPP) es la principal causa de morbilidad y mortalidad materna, siendo causa del 25% de las muertes relacionadas con la gestación. Así mismo, la atonía uterina es la principal causa de hemorragia posparto, por lo que la OMS recomienda el uso de uterotónicos como Oxitocina de forma profiláctica. Sin embargo, en muchos casos la HPP ocurre en pacientes sin factores de riesgo y en estos casos el uso de uterotónico puede ser insuficiente.

El ácido tranexámico (TXA) es un antifibrinolítico que ha demostrado reducir la pérdida sanguínea y la necesidad de transfusiones en procedimientos programados tanto obstétricos como no obstétricos. Tras el ensayo WOMAN (World Maternal Antifibrinolytic Trial), en el que se vio una reducción de la mortalidad al usar ácido tranexámico (TXA) en pacientes con hemorragia posparto, la OMS recomienda su uso como tratamiento. La RCOG recomienda el uso profiláctico de TXA sólo en mujeres con alto riesgo de hemorragia posparto que van a ser sometidas a una cesárea. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar la seguridad y eficacia del uso de TXA en pacientes sin antecedentes que aumenten el riesgo de sangrado posparto, que van a ser sometidas a una cesárea programada.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la efectividad del uso profiláctico de ácido tranexámico para reducir las pérdidas sanguíneas en cesáreas electivas de mujeres con y sin factores de riesgo de hemorragia posparto.

2.2 Metodología

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, doble ciego, desarrollado entre Junio 2020 y Octubre 2021 en el Hospital Materno Infantil de Singapur.

Se incluyó pacientes a partir de los 21 años de edad con cesárea programada.

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de acretismo placentario
- Antecedente de trombofilia, coagulopatía,
- Patología cardíaca, renal o hepática severa.
- Hipertensión mal controlada, preeclampsia o eclampsia
- Contraindicación para uso de oxitocina y / o ácido tranexámico

Se analizaron subgrupos de alto riesgo, siendo los mismos:

- IMC ≥ 30 kg
- Multiparidad ≥ 5
- Antecedentes de: HPP, fibromas, adenomiosis o anemia materna (hemoglobina preoperatoria $< 10,5$ g/dL)
- Gestación actual múltiple, con diagnósticos de placenta previa o macrosomía fetal (peso al nacer ≥ 4 kg).

Se reclutaron 200 participantes (100 en cada grupo), calculando el tamaño de la muestra en base a uno de los ensayos clínicos aleatorizados más grandes sobre el uso de TXA profiláctico en cesárea (Gungorduk et al.), que mostraba que una muestra de 72 participantes en cada grupo aportaba una potencia del 80% con un nivel de significación del 5% para detectar una diferencia de 100 mL de pérdida sanguínea.

Los participantes fueron repartidos al azar entre el grupo de tratamiento (1 g de TXA iv.) o placebo (10 ml de SSF) mediante la asignación de un número de identificación generado por un programa de aleatorización.

Un investigador no ciego se encargó de preparar la medicación para cada paciente, sin intervenir en ningún otro procedimiento del estudio. El estudio fue ciego para las participantes y el personal implicado en la cirugía, así como el miembro del estudio que realizaba el seguimiento postparto.

Procedimientos de estudio

Se administró la sustancia asignada (TXA o placebo) 10 minutos antes de la incisión en piel. Todas las participantes recibieron 5 UI de oxitocina iv. inmediatamente después del parto y trombopprofilaxis ajustada a peso con HBPM en las 6 -8 h posteriores a la cirugía. Se realizó seguimiento clínico de las participantes durante el ingreso hospitalario y a las 6 semanas postparto, mientras que el control de hemoglobina se realizó una semana antes de la cirugía y se repitió aproximadamente 48 horas después del parto.

Se recopiló además información sobre los resultados neonatales: APGAR, peso al nacer, necesidad de cuidados especiales, complicaciones trombóticas neonatales.

Análisis de resultados:

El resultado primario del estudio fue la pérdida sanguínea, calculada con la fórmula:

$$\text{Volumen de sangre X} \quad \frac{\text{Hematocrito preoperatorio} - \text{hematocrito posoperatorio}}{\text{Hematocrito preoperatorio}}$$

* volumen de sangre (mL): peso corporal (kg) × 85.17

Los resultados secundarios incluyeron:

- Análisis de subgrupos de pérdida sanguínea en pacientes con alto riesgo de hemorragia postparto
- Estimación de la pérdida de sangre durante la cirugía, pesando gasas y compresas utilizadas y midiendo el volumen aspirado una vez deducido el volumen de líquido amniótico.
- Descenso porcentual de nivel de hemoglobina.
- Necesidad de medicación adicional (uterotónicos, TXA, transfusión de sangre) u otros procedimientos para reducción de hemorragia postparto
- Eventos adversos maternos y neonatales.

2.3 Resultados:

De las 200 pacientes reclutadas en el estudio, se realizó el seguimiento completo de 188 (94 en cada grupo) tras descartar 3 pacientes que revocaron el consentimiento de ensayo, 3 mujeres con aparición de posibles factores de confusión durante la cesárea (2 acretismo placentario y 1 lesión vesical) y 6 sin control postnatal.

No hubo diferencias entre los grupos estudiados respecto a demografía materna (edad, etnia, IMC, edad gestacional), los factores de riesgo de HPP, la indicación de la cirugía, el tipo de anestesia, la experiencia del cirujano y la duración de la cirugía entre los grupos.

La pérdida sanguínea fue significativamente menor para las mujeres que recibieron TXA frente a las que recibieron placebo, con una diferencia media de -126,4 ml (IC del 95 %: -243,7 a -9,1, p = 0,035) cuando se ajustó por el IMC y la hemoglobina preoperatoria. La proporción de mujeres con pérdida sanguínea ≥500 ml y ≥1000 ml fue menor en aquellas recibieron TXA que en aquellos que recibieron placebo, pero los índices de riesgo ajustados no alcanzaron significación estadística. Se observó también una caída porcentual menor de hemoglobina.

De forma global, en pacientes con riesgo aumentado de HPP se observó una menor pérdida sanguínea al administrar TXA en comparación con las pacientes que no presentaban ningún factor de riesgo (diferencia media -279,6 ml). Se realizó un análisis de subgrupos para mujeres con IMC ≥30 kg/m² y hemoglobina preoperatoria <10,5 g/dL, observando una disminución significativa de la pérdida sanguínea sólo en el último caso (480.3 ± 229.5 vs. 762.2 ± 411.0; p=0,019). No fue posible analizar el resto de factores de riesgo considerados en el estudio dado que el número de participantes con estas características era poco representativo.

No se encontraron diferencias significativas respecto a los resultados secundarios, la necesidad de tratamientos añadidos para control de sangrado, incluyendo transfusión de sangre. Tampoco se describieron eventos tromboticos en las puérperas y los resultados neonatales fueron similares en ambos grupos.

2.4 Conclusión:

El estudio muestra el efecto beneficioso del ácido tranexámico para reducir pérdidas sanguíneas al usarse de forma profiláctica en cesáreas programadas, con un efecto más potente en pacientes con alto riesgo de hemorragia postparto.

Se debe considerar el TXA profiláctico en mujeres con factores de riesgo de HPP, y las que tienen más probabilidades de beneficiarse son aquellas con hemoglobina preoperatoria $<10,5$ g/dL ya que no se han descrito efectos adversos maternos o neonatales significativos por la administración de TXA.

Se necesitan más estudios para validar el papel del TXA en mujeres con alto riesgo de HPP, la dosificación ideal, el momento de su administración, su rentabilidad y su perfil de efectos adversos.

3.- Comentario:

Se plantea el debate sobre su relevancia clínica dado que no se encontraron diferencias respecto a placebo en la necesidad de intervenciones médicas o quirúrgicas adicionales.

Respecto a valoración de subgrupos de alto riesgo hemorrágico, la bibliografía previa muestra datos contradictorios y las comparaciones entre estudios son difíciles, ya que los factores de riesgo incluidos para el análisis en cada estudio son muy variados. Así mismo, los datos sobre su rentabilidad económica son limitados.

La disminución de pérdida sanguínea descrita puede tener poco beneficio en países desarrollados, en lo que es menos frecuente encontrar pacientes con niveles subóptimos de hemoglobina previo a una cirugía programada.

Respecto a fortalezas y debilidades del estudio, como aspecto positivo hay que destacar la valoración objetiva de pérdida sanguínea, ya que la estimación visual es más imprecisa y tiende a subestimar las pérdidas sanguíneas; la intención de análisis de subgrupos de mayor riesgo de hemorragia postparto y el seguimiento de hasta 6 semanas postparto, pudiendo recopilar posibles eventos adversos maternos o neonatales.

En cuanto a las limitaciones, aunque los autores describen como fortaleza que se trata de un estudio multiétnico, todas las participantes son de origen asiático, lo que puede condicionar su reproductibilidad en nuestro medio. Por otra parte, este estudio obtuvo muestra representativa para analizar otros factores de riesgo de hemorragia postparto más allá del IMC ≥ 30 y la hemoglobina $< 10,5$ g/dL.