



Hemorragia posparto y el estudio WOMAN

Post partum haemorrhage and the WOMAN Trial

La hemorragia posparto (HPP) es la causa principal de mortalidad materna, con alrededor de 100.000 mujeres fallecidas cada año (1). Casi todas (99 %) las muertes son en países de media y baja renta per cápita y la mayoría de las muertes ocurren en el período posparto inmediato (2). Hay tratamientos eficaces para la prevención del sangrado severo después del parto y es esencial garantizar que todas las mujeres embarazadas tengan acceso a los mismos (3). Sin embargo, incluso con estos tratamientos, muchas mujeres desarrollan sangrado severo posparto, siendo necesario y urgente un tratamiento seguro, eficaz, barato y fácil de administrar en una gama de diferentes entornos de cuidados médicos. Este editorial invita a obstetras, matronas y enfermeras de todo el mundo, a participar en un esfuerzo colaborativo internacional para identificar este tipo de tratamiento.

El ácido tranexámico (ATX) es un agente anti-fibrinolítico que inhibe la descomposición del coágulo de sangre por un bloqueo de los sitios de unión de lisina sobre las moléculas de plasminógeno (4). El ATX no es una droga nueva y ha sido utilizado durante muchos años para tratar la menorragia y para la extracción dental en personas con hemofilia. Más recientemente, se ha utilizado para reducir el sangrado en pacientes quirúrgicos programados. Aunque hay muchos estudios en curso sobre el ATX en la cirugía programada, la evidencia acumulada muestra que el ATX reduce el sangrado. Una revisión sistemática reciente actualizada de ensayos clínicos aleatorizados del ATX en cirugía programada, encontró 53 ensayos aleatorios, que incluían un

Post partum haemorrhage (PPH) is a leading cause of maternal mortality, accounting for about 100,000 maternal deaths every year (1). Almost all (99 %) of the deaths are in low and middle income countries and most of the deaths occur in the immediate post-partum period (2). There are known effective treatments for preventing severe bleeding after childbirth and it is essential to ensure that all pregnant women have access to these (3). However, even with these treatments, many women will develop severe post partum bleeding and there is an urgent need for a safe and effective treatment that is inexpensive and easy to administer across a range of different healthcare settings. This editorial invites the participation of obstetricians, midwives and nurses from around the world to join an international collaborative effort to identify such a treatment.

Tranexamic acid (TXA) is an anti-fibrinolytic agent that inhibits clot breakdown by blocking the lysine binding sites on plasminogen molecules (4). TXA is not a new drug and has been used for many years to treat menorragia and dental extraction in people with haemophilia. More recently, it has been used to reduce bleeding in elective surgical patients. Although there are many on-going trials of TXA in elective surgery, the accumulated evidence already shows that TXA reduces bleeding. A recently updated systematic review of randomised trials of TXA in elective surgery found 53 randomised trials, including a total of 3,836 participants. TXA reduces blood transfusion by about one third (RR = 0.61, 95 % CI 0.54 to 0.70) with a trend

total de 3.836 participantes. El ATX reduce las transfusiones de sangre en alrededor de un tercio (RR = 0,61, 95 % IC 0,54 a 0,70) con una tendencia a la reducción de la mortalidad que no fue estadísticamente significativa (RR = 0,61 95 % IC 0,32 a 1,12) (5).

Los nuevos resultados del ensayo clínico CRASH-2 sobre el ATX en el sangrado en pacientes traumáticos dan motivos para pensar de forma optimista, que el ATX podría reducir la mortalidad y la necesidad de la histerectomía en mujeres con HPP (6,7). En el ensayo clínico CRASH-2, 20.211 adultos con hemorragia traumática fueron aleatorizados a ATX (dosis de 1 gramo durante diez minutos seguido de una infusión de 1 gramo durante 8 horas), o para placebo, con el seguimiento de 99,6 %. El riesgo de muerte por sangrado se redujo significativamente con el ATX (489/10,060 [4,9 %] ATX *versus* 574/10,067 [5,7 %] placebo; riesgo relativo 0,85 [IC 95 %: 0,76 a 0,96]; 2P = 0,008). Es importante destacar que no hubo un incremento de eventos de oclusión vascular mortales o no mortales (168 [1,7 %] ATX *versus* 201 [2,0 %] placebo; riesgo relativo 0,84 [IC 95 %: 0,68 a 1,0]; 2P = 0,08). La mortalidad por cualquier causa se redujo también de forma significativa con el ATX (1.463 [14,5 %] ATX *versus* 1,613 [16,0 %] placebo; RR = 0,91 [IC 95 % 0,85 a 0,97]; 2P = 0,004). El gran número de pacientes estudiados en hospitales en países de alta, media y baja renta per cápita, puede ayudar a que estos resultados se generalicen de forma extensa. Ya que el ATX es barato y fácil de administrar, puede ser fácilmente añadido para el manejo clínico y quirúrgico de pacientes con traumatismos en los hospitales de todo el mundo.

Saber con certeza que el ATX reduce la mortalidad en hemorragias por traumatismo plantea también la posibilidad de su eficacia en las HPP. Hasta la fecha, sólo ha habido pequeños y pocos ensayos clínicos sobre el ATX en el sangrado post parto, con un total de menos de 500 mujeres (8). Aunque hubo una reducción significativa de sangrado después del parto en mujeres tratadas con ATX, la calidad de los ensayos fue pobre. Ninguno de ellos tenía una asignación del tratamiento bien encubierta, e incluso, eran de-

towards reduced mortality that was not statistically significant (RR = 0.61 95 % CI 0.32 to 1.12) (5).

New results from the CRASH-2 trial of TXA in bleeding trauma patients provide exciting grounds for optimism that TXA might reduce mortality and the need for hysterectomy in women with PPH (6,7). In the CRASH-2 trial, 20,211 adults with traumatic haemorrhage were randomised to either TXA (loading dose 1 gram over ten minutes followed by infusion of 1 gram over 8 hours) or matching placebo, with 99.6 % follow-up. The risk of death due to bleeding was significantly reduced with TXA (489/10,060 [4,9 %] TXA *versus* 574/10,067 [5,7 %] placebo; relative risk 0,85 [95 % CI 0,76 to 0,96]; 2P = 0,008). Importantly, there was no increase in fatal or non-fatal vascular occlusive events (168 [1,7 %] TXA *versus* 201 [2,0 %] placebo; relative risk 0,84 [95 % CI 0,68 to 1,0]; 2P = 0,08). All cause mortality was also significantly reduced with TXA (1,463 [14,5 %] TXA *versus* 1,613 [16,0 %] placebo; RR = 0.91 [95 % CI 0,85 to 0,97]; 2P = 0,004). The large numbers of patients studied from hospitals in high, middle and low income countries, help these results to be generalised widely. Because TXA is inexpensive and easy to administer, it can easily be added to the normal medical and surgical management of trauma patients in hospitals world-wide.

The knowledge that TXA safely reduces mortality in traumatic haemorrhage raises the possibility that it might also be effective in PPH. To date, there have been only a few small trials of TXA in post partum bleeding, including in total less than 500 women (8). Although there was a significant reduction in post partum blood loss in women treated with TXA, the quality of the trials was poor. None had well concealed treatment allocation and even in aggregate they were too small to assess the effects of TXA on mortality, hysterectomy and thrombotic side effects. The recently updated PPH treatment guidelines prepared by the World Health Organization (WHO) state that TXA may be used if other measures fail, but points out that the evidence base is

masiado pequeños para evaluar los efectos del ATX sobre la mortalidad, la histerectomía y los efectos secundarios de episodios trombóticos. La última actualización de las guías de tratamiento para la HPP elaboradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que el ATX puede ser utilizado si fallan otras medidas, pero señalan que la base de evidencia es pobre, sugiriendo que continúen de esta forma los ensayos clínicos sobre el ATX en la HPP.

El ensayo clínico WOMAN (World Maternal Antifibrinolytic), coordinado por la Escuela de Londres de Higiene y Medicina Tropical (Universidad de Londres), ha sido puesto en marcha en respuesta a esta importante incertidumbre clínica (9). WOMAN es un ensayo clínico aleatorizado, pragmático, doble ciego, controlado con placebo entre mujeres con un diagnóstico clínico de hemorragia posparto que va a determinar de manera fiable el efecto de la administración temprana del ATX sobre la mortalidad, la histerectomía y otras morbididades (intervenciones quirúrgicas, transfusiones de sangre, el riesgo de eventos vasculares no mortales), en las mujeres con HPP. Ya se están reclutando mujeres elegibles en hospitales de África y Europa, aunque otros nuevos centros colaboradores serían necesarios para alcanzar el tamaño de la muestra objetivo de 15.000 mujeres.

Todos los detalles sobre el protocolo y cómo unirse al ensayo clínico están disponibles en la página web del estudio (www.thewomantrial.lshtm.ac.uk), o por correo electrónico al thewomantrial@lshtm.ac.uk. El éxito del estudio WOMAN va a depender de la colaboración de las matronas, enfermeras y médicos de hospitales de todo el mundo. La esperanza es que trabajando juntos podremos identificar un tratamiento seguro y efectivo que podría salvar la vida de decenas de miles de madres.

poor and calls for further clinical trials of TXA in PPH.

The WOMAN (World Maternal Antifibrinolytic) trial, coordinated by the London School of Hygiene and Tropical Medicine (University of London), has been launched in response to this important clinical uncertainty (9). WOMAN is a pragmatic, randomised, double blind, placebo controlled trial among women with a clinical diagnosis of postpartum haemorrhage that will determine reliably the effect of the early administration of TXA on death, hysterectomy and other morbidities (surgical interventions, blood transfusion, risk of non-fatal vascular events), in women with PPH. The trial is already recruiting eligible women in hospitals in Africa and Europe but many new collaborating centres are needed in order to reach the target sample size of 15,000 women.

Full details of the protocol and how to join the trial are available on the trial website (www.thewomantrial.lshtm.ac.uk), or by e-mailing TheWomanTrial@lshtm.ac.uk. The success of the WOMAN Trial depends on the collaboration of midwives, nurses and doctors from hospitals all around the world. The hope is that by working together we might identify a safe and effective treatment that could save the lives of tens of thousands of new mothers.

Grupo Coordinador del Ensayo Clínico WOMAN

Prof. Ian Roberts

Director, Clinical Trials Unit

London School of Hygiene & Tropical Medicine

Clinical Co-ordinator

The WOMAN Trial

www.thewomantrial.lshtm.ac.uk

Estudio financiado por London School of Hygiene & Tropical Medicine

REFERENCES

1. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet* 2010; 375: 1609-23.
2. Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet* 2006; 368: 1189-200.
3. WHO Recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organisation, 2007.
4. Okamoto S, Hijikata-Okunomiya A, Wanaka K, Okada Y, Okamoto U. Enzyme controlling medicines: introduction. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 493-501.
5. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD001886.
6. CRASH-2: tranexamic acid and trauma patients. Executive Summary. Launched in June, 2010 [Internet]. Accessed in July, 2010 from <http://www.thelancet.com/crash-2>
7. CRASH-2 trial collaborators. 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*, 2010 376, Issue 9734: p23 - 32
8. Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, Blackhall K, Shakur H. Anti-fibrinolytic agents in postpartum haemorrhage: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 29.
9. Shakur H, Elbourne D, Gulmezoglu M, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials* 2010; 11: 40.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.