

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE
HUAMANGA**

ESCUELA DE POSGRADO

**UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD
DE CIENCIAS DE LA SALUD**



**EFICACIA DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO VERSUS OXITOCINA EN
HEMORRAGIA POSPARTO EN RATAS, AYACUCHO 2020.**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN
ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y FARMACIA CLÍNICA**

Presentado por:

Bach. Claris Jhovana Pérez Venegas

Asesor:

Dr. Jhonny Aldo Tinco Jayo

AYACUCHO - PERÚ

2023

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi Mami e hija, Vilma y Cielo; por ser mi fortaleza y soporte tenaz en todo lo que soy, en forjar mi educación, tanto académica como de la vida, por su absoluto apoyo incesante.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de Huamanga por su contribución en mi formación académica.

A la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga por permitirme culminar mis estudios.

A los docentes por contribuir en mi formación académica y profesional.

A mi asesor Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo por su apoyo y colaboración en la realización del presente trabajo de investigación.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
ÍNDICE GENERAL.....	iv
ÍNDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	viii
RESUMEN.....	ix
ABSTRACT	x
INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO	4
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	4
2.2. BASES TEÓRICAS	23
2.2.1 Ácido tranexámico (AT).....	23
2.2.1 Mecanismo de acción del (AT).....	23
2.2.2. Oxitocina.....	27
2.2.2.1 Mecanismo de acción de la oxitocina.....	28
2.2.2.2 Biosíntesis.....	28
2.2.2.3 Química y farmacocinética.....	28
2.2.2.4 Absorción, metabolismo y excreción.....	28
2.2.3. Hemorragia posparto.....	28
2.2.3.1 Etiología.....	30
2.2.3.2 Causas de la hemorragia posparto.....	31
2.2.4 Manejo inicial de la hemorragia posparto.....	31
2.2.5 Tratamiento de hemorragia posparto.....	33
2.2.6 Valores normales de la rata albina hosinan.....	34
2.3. MARCO CONCEPTUAL	36
III. MATERIALES Y METODOS.....	37
3.1. UBICACIÓN DEL TRABAJO DE ESTUDIO.....	37
3.2. TIPO DE ESTUDIO.....	37
3.3. NIVEL DE ESTUDIO.....	37
3.4. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	37

3.5. POBLACIÓN	38
3.6. MUESTRA	38
3.7. MUESTREO.....	38
3.8. CRITERIOS DE SELECCIÓN	38
3.9. UNIDAD DE ESTUDIO	39
3.10. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	39
3.11. PROTOCOLO DE GUÍA DE EXPERIMENTACIÓN.....	39
3.11.1. Animales	40
3.11.2. Determinación del efecto hemorrágico uterino	40
3.12. MÉTODO DE ANÁLISIS DE DATOS	42
IV. RESULTADOS	43
V. DISCUSIÓN	51
VI. CONCLUSIONES	60
VII. RECOMENDACIONES	61
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXOS	66

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Valores hematológicos normales en ratas	35
Tabla 2. Valores normales de fórmula leucocitaria en ratas	35
Tabla 3. Valores normales de tiempo de sangrado, protrombina y parcial de tromboplastina en ratas	35
Tabla 4. Distribución de los grupos experimentales para la determinación del efecto del ácido tranexámico versus la oxitocina en hemorragia postparto en ratas a distintas dosis.	38
Tabla 5. Valores hematológicos en inducción de hemorragias y post parto en ratas antes de la administración del ácido tranexámico vs oxitocina	44
Tabla 6. Valores hematológicos en inducción de hemorragia postparto en ratas después de la administración de ácido tranexámico	45
Tabla 7. Valores hematológicos en inducción de hemorragia postparto en ratas después de la administración de oxitocina	47
Tabla 8. Valores hematológicos en inducción de hemorragia postparto en ratas después de la administración de ácido tranexámico y oxitocina	50

ÍNDICE DE FIGURAS

		Pág.
Figura N°1	Estructura química del ácido tranexámico	23
Figura N°2	Estructura química de la oxitocina	27

ÍNDICE DE ANEXOS

		Pág.
Anexo 1	Instrumento (hoja de cotejo)	67
Anexo 2	Certificado de vacunación	68
Anexo 3	Evidencias fotográficas	69
Anexo 4	Matriz de consistencia	74

RESUMEN

La hemorragia postparto es un problema recurrente a nivel mundial, que produce una elevada mortalidad materna sobre todo en los países en vías de desarrollo. La presente investigación se desarrolló con el objetivo de determinar la eficacia del ácido tranexámico versus la oxitocina en hemorragia posparto inducidas en ratas. Se utilizaron 45 ratas puérperas albinas hirsutas en fase de posparto divididos en nueve grupos, un grupo control, grupo sin desangrar, grupo desangrado, tres grupos recibieron ácido tranexámico (0,5; 1,0; 1,5 mL.) y tres grupos oxitocina (0,3; 0,75; 1,5 mL.), respectivamente. Se midieron los valores hematológicos de la sangre obtenido de la cola y por punción cardíaca. Con 1,5 mL de ácido tranexámico los valores fueron: plaquetas 987 mm^3 y tiempo de coagulación 1,67 min; mientras que, con 1,5 mL de oxitocina fueron: plaquetas 949 mm^3 y tiempo de coagulación: 2,5 min. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Se concluye que, el ácido tranexámico a la dosis de 1,5 mL tuvo mejor efecto anticoagulante que la oxitocina en el modelo experimental evaluado.

Palabras clave: Ácido tranexámico, oxitocina, hemorragia posparto.

ABSTRACT

Postpartum hemorrhage is a recurrent problem worldwide, which produces high maternal mortality, especially in developing countries. The present investigation was developed with the objective of determining the efficacy of tranexamic acid versus oxytocin in induced postpartum hemorrhage in rats. Forty-five hosinan albino puerperal rats were used in the postpartum phase divided into nine groups, one control group, three groups received tranexamic acid (0.5; 1.0; 1.5 mL.) and three groups oxytocin (0.3; 0 .75, 1.5 mL.), respectively. Hematological values of blood obtained from the tail and by cardiac puncture were measured. With 1.5 mL of tranexamic acid, the values were: platelets 987 mm³ and coagulation time 1.67 min; while, with 1.5 mL of oxytocin they were: platelets 949 mm³ and coagulation time: 2.5 min. The differences were statistically significant ($p < 0.05$). It is concluded that tranexamic acid at a dose of 1.5 mL had a better anticoagulant effect than oxytocin in the experimental model evaluated.

Keywords: Tranexamic acid, oxytocin, postpartum hemorrhage.

I. INTRODUCCIÓN

La hemorragia postparto es un evento catastrófico que afecta a la mujer, por lo que, se convierte en un desafío para el profesional de salud en salvaguardar la vida de la madre, donde el tratamiento debe centrarse en alcanzar un tono uterino adecuado y vigilar la estabilidad hemodinámica materna que se registre dentro de los parámetros normales. Así se tiene el ensayo *Woman* que se realizó con 20060 mujeres de varios países para evaluar el efecto del ácido tranexámico frente a la hemorragia postparto, se halló que cuán más temprano sea la administración de este fármaco frente a esta entidad que es la hemorragia posparto se reduce el riesgo de muerte y los efectos adversos son mínimos. Actualmente el manejo de la hemorragia posparto en los nosocomios de nuestro país y especialmente en nuestra región es abordado en primer lugar con la administración de oxitocina con 20UI en CLNa 9% en 1000cc a razón de 40 a 60 gotas por minuto con un catéter intravenoso N°18, acompañado con masaje uterino externo y bimanual con un monitoreo estricto de las funciones vitales, atentos a los signos de alarma que pueda presentarse.

El parto, por su misma naturaleza propicia cierta pérdida sanguínea que muchas veces puede traducirse como hemorragia posparto (HPP), por lo que poder cuantificarla resulta ser muy complicado. Se ha estimado que la pérdida normal de sangre en un parto vaginal es de 0,5 L y de hasta 1 L para una cesárea la hemorragia que se produce en el posparto.

El uso de protocolos de hemorragia con paquetes de seguridad mejora en gran escala y garantiza buenos resultados por ello es importante que estos sean validados con trabajos de investigación. Una de las razones que conllevaron a realizar el presente trabajo el aumento de la mortalidad materna a nivel mundial por hemorragia posparto; resolver estos problemas comparando la información científica en la administración profiláctica de un agente uterotónico para frenar el sangrado masivo como el ácido tranexámico. Existen ensayos aleatorizados controlados desarrollados en Hospitales de Francia, España y en otros países con mujeres que demostraron que el ácido tranexámico reduce el riesgo de muerte anexada a una pérdida sanguínea con efectos adversos mínimos.

La hemorragia posparto puede complicarse si se tiene patologías relacionadas como anemia relacionada a la desnutrición, que provoca casi un tercio de los fallecimientos maternos, por lo que, es necesario validar y hacer que el uso de estos medicamentos sea confiable en un ensayo en animales de experimentación, los cuales luego podrían extrapolarse con un estudio concienzudo y científico al humano para así proteger la vida en la etapa posparto.

Así que, los últimos estudios reportan que el ácido tranexámico es un buen fármaco capaz de reducir un amplio sangrado instaurado en el parto y posparto provocando hemostasia, de igual modo, también se demostró que en la cesárea se redujo el tiempo de sangrado y pérdida de sangre.

Con el transcurso del tiempo se ha dado varios avances en el tratamiento de la hemorragia postparto, últimamente el uso del ácido tranexámico con evidencia científica ha demostrado ser un buen agente antifibrinolítico, siendo un ente prioritario en el plan del código rojo obstétrico, administrado tempranamente reduce considerablemente la morbimortalidad materna.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la administración temprana del ácido tranexámico que sugiere puede prevenir la coagulopatía después del parto.

Nuestro trabajo de investigación permitirá contribuir y añadir un valor agregado más en el manejo de la hemorragia postparto. Mediante el estudio en ratas puérperas se propone contribuir para dar más soporte en el manejo de este evento; no solo como un aporte si no como una base validada para ensayos y prácticas de laboratorio en animales de experimentación para las escuelas de Medicina y obstetricia de nuestra Universidad.

Por todo lo señalado el presente trabajo de investigación titulado, eficacia del ácido tranexámico versus la oxitocina en hemorragia posparto en ratas, y tuvo los siguientes objetivos:

Objetivo general

Determinar la eficacia del manejo farmacológico con ácido tranexámico versus la oxitocina en hemorragia postparto en ratas, Ayacucho 2020.

Objetivos específicos

1. Determinar los valores hematológicos basales de la rata albina hosinan puérpera.
2. Determinar los valores hematológicos con dosis de ácido tranexámico en la rata albina hosinan puérpera.
3. Determinar los valores hematológicos con dosis de oxitocina en la rata albina hosinan puérpera.
4. Comparar los valores hematológicos en inducción de hemorragia en la rata hosinan del ácido tranexámico versus oxitocina.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN INTERNACIONALES

Yang *et al*¹, el estudio titulado; Eficacia del ácido tranexámico para reducir la pérdida de sangre postparto: un ensayo aleatorizado, comparativo y multicéntrico trata sobre la eficacia y seguridad de las transaminas (ácido tranexámico) para reducir la pérdida de sangre posparto. Métodos: Se inscribieron 400 primíparas con embarazo único a término, presentación de vértice, parto espontáneo. Se inyectó 10 UI de oxitocina por vía intravenosa inmediatamente después del parto de los hombros fetales. Luego, todas las puérperas fueron asignadas al azar en 4 grupos. Grupo I (94 puérperas): se inyectó por vía intravenosa 1,0 g de transamina; Grupo II (92 puérperas): transamina 0,5 g ; Grupo III (92 puérperas): se administraron 0,5 g de ácido aminometilbenzoico y Grupo IV (87 puérperas): sin tratamiento-control. El sangrado vaginal fue métricamente recolectado y la cantidad de sangre perdida fue medida tanto en peso y volumen (hasta 2 h después del parto). Resultados: la pérdida promedio de sangre a las 2 h después del parto fue 129,7-178,2 mL en las pacientes y el grupo I fue el que presentó la menor pérdida de sangre promedio. Así mismo, la pérdida de sangre total estuvo entre 243,3-314,8 mL, donde los tratamientos con transamina (grupo I y grupo II) presentaron la menor pérdida de sangre total. Se evidenció un efecto significativo ($p < 0,05$) de los tratamientos con transamina (grupo I y II) en la reducción de la pérdida de sangre promedio en comparación con el tratamiento con ácido aminometilbenzoico y sin tratamiento (Grupo III y IV). Conclusiones: Para reducir y frenar la pérdida de sangre posparto, las transaminas resultaron ser eficaces y seguras. La mejor eficacia fue la dosis de 1,0 g, seguido de 0,5 g de transamina. Así mismo, no se registraron efectos adversos importantes.

Ryan *et al*², es un estudio titulado “Eficacia de los fármacos hemostáticos aprobados por el FDA para mejorar la supervivencia y reducir el sangrado en modelo de rata para reducir el sangrado” desarrollado en el Instituto de

investigación quirúrgica del ejército en Houston. de varios fármacos intravenosos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) para reducir sangrado. Esta serie de estudios evaluó si estos fármacos (aprotinina, desmopresina, ácido tranexámico, ácido -aminocaproico) podría reducir el sangrado debido a traumatismos lesiones en dos modelos de hemorragia incontrolada en ratas. Se registraron el tiempo de supervivencia y la tasa de mortalidad. Se realizaron tres estudios, probando cada uno de los fármacos por separado y en combinación. Ninguno de los fármacos redujo significativamente tiempo de sangrado o pérdida de sangre en el modelo de sangrado de la cola, ni tampoco pérdida de sangre, tiempo de supervivencia o tasa de mortalidad alterada en el modelo de lesión hepática. Tomados en conjunto, Estos resultados sugieren que estos medicamentos aprobados por la FDA, cuando se usan solos o en combinación, no son tan eficaces en estos modelos de hemorragia traumática incontrolada.

Peitsidis *et al*³, llevaron a cabo una revisión sistemática sobre el uso, la eficacia y seguridad del ácido tranexámico en la terapia antifibrinolítica durante el embarazo, puerperio y en la hemorragia postparto (HPP), para el cual, realizaron una búsqueda de la literatura publicada en las bases de datos electrónica (PubMed, Embase, CINAHL, Scopus, Cochrane, DARE. Seleccionaron tres ensayos clínicos controlados aleatorizados para realizar un metaanálisis sobre el uso del ácido tranexámico. Diseño y métodos de investigación: Realizaron una búsqueda sistemática de literatura electrónica (PubMed, Embase, CINAHL, Scopus, Cochrane, DARE) para revisar todos los estudios que analizaban el uso de ácido tranexámico durante el embarazo y el puerperio. Realizaron un metaanálisis en tres ensayos controlados aleatorios que evaluaron la disminución de la pérdida de sangre en mujeres sometidas a cesáreas con el uso de ácido tranexámico. Resultados: Los investigadores al realizar la búsqueda electrónica encontraron 34 artículos, los estudios datan de 1976 a 2010, cinco ensayos controlados aleatorios, siete estudios observacionales y veintidós informes de casos. Mencionan que en el metaanálisis se mostró que la estimación del efecto combinado del ácido tranexámico en comparación con el placebo fue una diferencia de reducción de 32,5 mL en la pérdida de sangre (IC del 95%: -4,1-69,13; p = 0,08). Así mismo el ácido

tranexámico utilizaron con éxito para prevenir y tratar hemorragias en estudios de observación e informes de casos. Informaron de embolia pulmonar en dos casos; sin embargo, no pudieron confirmar ni excluir la posible participación del ácido tranexámico en estos episodios trombóticos. Concluyeron los autores señalando que los estudios clínicos sugieren que el ácido tranexámico disminuye el volumen de sangre perdido después del parto, durante las cesáreas y los partos vaginales, y reduce la necesidad de transfusiones de sangre, y este fármaco parece ser eficaz y seguro en la prevención y reducción del sangrado durante el embarazo. El estudio menciona que se requiere más investigaciones y ensayos clínicos más amplios con mejor diseño y calidad metodológica para confirmar estos hallazgos.

Andrew *et al*⁴, en su estudio titulado “Ácido tranexámico para pacientes con trauma: una revisión crítica de la literatura” en Estados Unidos Universidad de Minnesota. El estudio trata de la revisión de la literatura que describe el uso del ácido tranexámico en una variedad de entornos incluido el trauma, así mismo se encontró que el ácido tranexámico se ha utilizado de forma segura en una amplia gama de entornos clínicos para controlar la hemorragia. Los resultados de un ensayo grande aleatorizado y controlado respaldan el uso de este fármaco para tratar a pacientes con traumatismos hemorrágicos. Entre sus conclusiones destacan que es un fármaco es económico y seguro que debe incorporarse en la práctica clínica e incluirse en los protocolos de tratamiento del trauma. Se deben realizar más investigaciones sobre posibles mecanismos alternativos de acción y regímenes de dosificación para el ácido tranexámico. Paralelamente a estos esfuerzos, el ácido tranexámico debe adoptarse para su uso en pacientes con traumatismos hemorrágicos porque es el único fármaco con evidencia clínica prospectiva que respalda esta aplicación.

Shakur *et al*⁵, mediante este estudio los autores plasman la importancia del CRASH 2 (Aleatorización clínica del uso de un antifibrinolítico en una hemorragia significativa) en España; que fue un estudio doble ciego, controlado aleatorizado doble ciego, donde se investigó a 20 211 traumatizados en 40 países y el ácido tranexámico demostró reducir en gran escala la mortalidad anexada a una severa

perdida sanguínea. También mencionan que apoyan la solicitud de incluir este fármaco en el listado de fármacos indispensables de la OMS. Así mismo refieren que en España desde junio del 2010 la comisión de drogas hizo su aprobación del uso del ácido tranexámico como uso alternativo en cuadros de shock hemorrágico traumático con la única finalidad que los pacientes mejoren su estado hemodinámico y con esto reducir la perdida sanguínea y cuan inmediato sea instalada la terapéutica y éste sea dentro de las 3 h posteriores al traumatismo la eficacia será mucho mejor, el riesgo de muerte se reduce en casi un tercio, lo contrario a lo que sucede tardíamente lo que demostró no tener beneficio. Con lo que respecta a efectos adversos no hubo un incremento en efectos oclusivos vasculares que frecuentemente son reportados.

León et al⁶, en su estudio titulado “Valores hematológicos y bioquímicos de las ratas Sprague Dawley producidas en CENPALAB” (*Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio*) en Cuba; cuyo objetivo principal fue establecer el rango normal de variables hematológicas y bioquímicas de las ratas Sprague Dawley (CENPALAB), desde el año 1998 hasta el 2002. La muestra estuvo conformada de 780 animales, con una edad comprendida entre 5 y 22 semanas de ambos géneros. Los parámetros analizados fueron: hematocrito, concentración de hemoglobina, conteo de plaquetas, conteo de eritrocitos, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media, leucocitos totales y demás. Reportaron los siguientes resultados con diferencias significativas en Hemoglobina, plaquetas, VCM y neutrófilos, generando tendencia en ambos géneros a una disminución en los parámetros de hematocrito, eritrocitos, VCM, y leucocitos totales a medida que se incrementa la edad. Así mismo de manera general mencionan que en las ratas hembras las concentraciones medias de hematocrito y eritrocitos son menores a la de los machos. Este estudio permitió realizar un análisis integral del estado de salud de las ratas de laboratorio.

Muñoz⁷, estudio que es un apoyo más al estudio de CRASH3 “Efectos del ácido tranexámico sobre la muerte, los eventos vasculares oclusivos y la transfusión de

sangre en pacientes traumatizados con hemorragia significativa” (Muñoz S). Realizado en el Hospital Universitario Virgen del Rocío Sevilla- España; donde hace conocer que dentro de los últimos avances para mejorar la monitorización, diagnóstico y tratamiento de los traumatismos cráneo encefálicos graves donde hay un riesgo de muerte muy alto por la inestabilidad hemodinámica del paciente y gran pérdida sanguínea. Al respecto múltiples investigaciones se van ocupando del tema en cuestión, cómo surgió la utilización del factor VII recombinante donde no tuvo mayores logros. Mientras en el estudio CRASH3 donde convocaron a más hospitales a que puedan unirse a dicho estudio en el cual el Hospital de los autores de este artículo también lo hizo y refieren que esta investigación se basó en 133 pacientes con traumatismo encéfalo craneano en la que se les trató con ácido tranexámico y 137 con placebo. También limaron detalles de volumen inicial de hemorragia, edad, nivel de conciencia y los resultados fueron que después de 48 h del traumatismo los tratados con ácido tranexámico disminuyeron en 3,8 mL a la mitad del total de volumen de crecimiento del hematoma intracraneal a comparación del grupo placebo, traducándose en un menor riesgo de mortalidad (11 frente a 18%). Con respecto al uso del ácido tranexámico en este contexto se reportó una baja de nuevas lesiones focales isquémicas que pudiesen ser (5 frente a 9%).

Fernández HE⁸, en su estudio titulado “Alternativas terapéuticas de la hemorragia masiva”; desarrollado en España-Sevilla; preconiza la importancia del tratamiento oportuno para mitigar la tríada letal (hipotermia, acidosis y coagulopatía) en un cuadro de hemorragia masiva en pacientes politraumatizados. Y hace hincapié que un buen agente antifibrinolítico es el ácido tranexámico que tiene evidencia científica actual, estudios aleatorizados de doble ciego con pacientes sometidos a cirugía cardíaca y trasplante de hígado, han dado resultados prometedores. Así mismo señalan que la administración precoz con una dosis intravenosa de 2 g (1 g inicialmente y 1 g durante 8 h) tuvo la capacidad de inhibir al sistema fibrinolítico, plasminógeno-plasmina evitando la lisis de los coágulos sanguíneos lo que puede conducir a una notable reducción de la hemorragia y de la mortalidad global en especial en los pacientes politraumatizados. Los autores proponen su uso

compasivo en cuadros de hemorragia traumática debido a los grandes beneficios que brinda este fármaco.

Kassmir⁹, es su estudio de ensayo clínico controlado titulado “Eficacia de dosis profiláctica de ácido tranexámico y oxitocina en la prevención de hemorragias post cesárea en gestantes a término en el Hospital Universitario Doctor Luis Razetti en Barcelona” (Kassmir) donde el diseño de investigación se caracterizó por ser de orden experimental, su población estuvo conformada por 86 pacientes ingresadas por cesárea, los resultados que reportaron fue lo siguiente: Al grupo de post cesareadas que no se les aplicó la dosis profiláctica de ácido tranexámico, la disminución de hemoglobina post cesárea osciló fue de 1,5-2 g/dL. En las gestantes a las que se les aplicó la dosis profiláctica de ácido tranexámico, la disminución de hemoglobina osciló fue de 0,5-1 g/dL. Al evaluar el nivel de hemorragia en gestantes sometidas a cesárea segmentaria, se demostró que la aplicación profiláctica de oxitocina y ácido tranexámico disminuyó en un 50% la hemorragia de las pacientes.

Palomo T¹⁰, en su estudio que titula “Incidencia de la hemorragia postparto por atonía” en cual fue realizado en el Hospital Regional de Escuintla durante el año 2011-Guatemala. En este estudio se describieron las HPP de las gestantes en los meses de marzo a octubre del 2011, reportándose los siguientes resultados: el 35,82% de las HPP lo presentaron gestantes de 15-19 años; 34,32% de las HPP lo presentaron gestantes de 20-24 años; el 40,30% de las HPP de las gestantes fueron tercíparas o más y 32,83% fueron nulíparas. 77,61% fue embarazo a término, 68,65% fue parto eutócico, 31,25% fueron de cesáreas por desproporción cefalopélvica y 25% fue sufrimiento fetal agudo. A 73,13% de las gestantes se les aplicó misoprostol 800 mcg en dosis única y oxitocina intravenosa (20 u/L sol a 30-60 gotas min). El 77,61% de las gestantes recibieron atención prenatal y el 52,24% presentaron factores de riesgo intraparto y dentro de estas el 14,93% fue parto precipitado y la oxito-conducción.

Faraoni et al¹¹, este estudio titulado “Eficacia y seguridad de la administración de ácido tranexámico para la prevención y/o el tratamiento de la HPP; desarrollado en Bélgica. El estudio fue una revisión sistemática con metaanálisis. Para ello, este estudio se realizó en tres contextos clínicos: (i) prevención de HPP en caso de la cesárea electiva, (ii) prevención de la HPP en caso de parto vaginal, (iii) tratamiento de la HPP. La administración profiláctica de ácido tranexámico redujo la pérdida de sangre (diferencia media para la pérdida de sangre intraoperatoria: 177,9 mL, con un intervalo de confianza 95%: 189,51-166,35; pérdida total de sangre: -183,94, con un intervalo de confianza 95%: -198,29 a -169,60), y la incidencia de HPP grave (OR: 0,49 con un intervalo de confianza de 95%: 0,33-0,74). Ninguno de los ensayos publicados evaluó el efecto del ácido tranexámico sobre la administración de productos sanguíneos o la necesidad de transfusión, solo un estudio evaluó e informó la eficacia del ácido tranexámico cuando se aplica como tratamiento en la HPP. Se informó una reducción significativa en la pérdida de sangre dentro de los 30 min de aplicación ($p = 0,03$) y se confirmó después de 6 h. Aunque la administración de ácido tranexámico pareció disminuir significativamente la pérdida de sangre y la incidencia de HPP severa, se necesitan más ensayos clínicos para confirmar la seguridad y eficacia de la aplicación de ácido tranexámico como tratamiento de la HPP. Estos estudios deben evaluar el perfil farmacocinético y la seguridad de este fármaco en mujeres embarazadas.

González et al¹², en su estudio observacional, analítico, prospectivo y de monitorización titulado “Uso del ácido tranexámico como variante terapéutica en pacientes con alto nivel de sangre digestiva que no es por varices”. Se realizó en el Hospital Universitario "General Calixto García" del servicio de urgencia de Cirugía en el periodo de junio del 2012 a diciembre 2013. En la Habana Cuba. Fue un estudio prospectivo, analítico, observacional, y de vigilancia postcomercialización. Entre los resultados que hallaron fue: 61.5% cursan con hipertensión arterial y 55,8 gastritis crónica de un total de 104 pacientes que integró el estudio. Conclusión: La eficacia del ácido tranexámico frente a la hemorragia digestiva alta no variceal redujo de modo satisfactorio tras su administración y el riesgo de mortalidad disminuyó. Los investigadores demostraron que el uso del ácido tranexámico fue

eficaz y puede utilizarse como alternativa al tratamiento temprano para frenar la hemorragia y de este modo evitar un resangrado en este tipo de pacientes..

Bouet *et al*¹³, el estudio titulado “Alta dosis de ácido tranexámico para el tratamiento de la hemorragia postparto después del parto vaginal” que fue desarrollado en Francia; fue un estudio controlado con todas las mujeres después del parto vaginal con HPP 800 ml se realizó desde enero de 2011 hasta marzo de 2012; el grupo de control incluyó a los observados desde enero de 2011 hasta agosto de 2011, y los pacientes de casos (*grupo de ácido tranexámico*) aquellos desde septiembre de 2011 hasta marzo de 2012 que recibieron este fármaco. El presente estudio incluyó a 159 mujeres. El grupo de asistencia técnica consistió en 60 mujeres y el grupo de control de 99. Este estudio no demostró que una dosis alta de este fármaco para tratar HPP (800 mL) después de un parto vaginal se asocie con una disminución de la pérdida de sangre y el tiempo de sangrado.

Hunt B¹⁴, el estudio titulado “Actualidad del ácido tranexámico en el tratamiento del sangrado” un trabajo elaborado en el Reino Unido; donde refiere que hubo una explosión de interés en la capacidad del ácido tranexámico para reducir la morbilidad y la mortalidad en hemorragias quirúrgicas y traumáticas. Está claramente establecido que el ácido tranexámico intravenoso disminuye la pérdida de sangre en pacientes con hemorragia quirúrgica y la necesidad de transfusión. También el autor menciona que se puede usar por vía tópica para reducir el sangrado. Así mismo su uso se está explorando más a fondo en grandes ensayos pragmáticos en traumatismo craneoencefálico, HPP y hemorragia gastrointestinal superior. Donde existen pocos efectos secundarios por el uso de ácido tranexámico, excepto cuando se administra en dosis altas donde se han observado eventos neurológicos, posiblemente relacionados con la interferencia del ácido tranexámico con los receptores cerebrales de GABA y glicina. Sin embargo, los estudios clínicos sugieren que no hay una mayor eficacia al usar una dosis más alta, y que una dosis de 1 g por vía intravenosa en un paciente adulto tiene una eficacia máxima, que no aumenta con dosis más altas. El autor hace hincapié en el ensayo de trauma CRASH-2 claramente no mostró un aumento en los eventos trombóticos después

de su uso en el trauma; de hecho, hubo una reducción significativa en el infarto de miocardio. Sin embargo, los ensayos del ácido tranexámico en cirugía no han logrado estudiar adecuadamente sus efectos sobre el riesgo de venoso posoperatorio y la posible reducción de la tromboembolia arterial, y esto debe ser tema de investigación futura.

Camacho *et al*¹⁵, el estudio titulado “ Recomendaciones internacionales para el tratamiento médico de la hemorragia posparto” (Camacho S) desarrollado en Colombia que trata sobre la búsqueda de revisión sistemática en las diferentes bases de datos sobre los fundamentos para el tratamiento clínico de la HPP por ser un cuadro de alta mortalidad para las gestantes, es fundamental que el personal de salud éste capacitado y posea habilidades que le permita enfrentar con éxito la situación y manejar con destreza las medidas generales y reanimación; así como la utilización de los uterotónicos que según la recomendación del estudio; el uso de la oxitocina se considera como un fármaco de primera línea con una dosis de 5 a 10 UI en dosis única y continuando en infusión por 4-6 h. Si la respuesta clínica observada es perturbador se opta por los fármacos de segunda y principalmente de tercera línea que por sí misma es complicada y va acompañado a la asociación de desgarros de cuello uterino, el ácido tranexámico por tener efectos antifibrinolíticos permite que inhiba la degradación del coágulo sanguíneo frenando los sitios de unión de la lisina al plasminógeno. En la que 1 g IV como dosis única es la indicación. El estudio hace hincapié del ensayo aleatorizado Woman que se basa en la importancia de los beneficios del ácido tranexámico con su administración temprana.

Hayley *et al*¹⁶, en su estudio titulado. Acido tranexámico para HPP en el ensayo WOMAN, desarrollado en Paris- Francia. Este estudio se realizó reclutando a mujeres mayores de 16 años con un diagnóstico clínico de HPP (con parto vaginal o cesárea) en 193 hospitales de 21 países. Las mujeres con asignación aleatoria recibieron 1 g de ácido tranexámico intravenoso o un placebo. El tamaño de la muestra fue de 20060 mujeres (marzo 2010 a abril 2016), las cuales fueron utilizadas para evaluar el efecto del ácido tranexámico sobre el riesgo de muerte por HPP. A un grupo de 10036 mujeres se les aplicó el ácid. Tranexámico y al otro

grupo de 9985 mujeres el placebo. Se observó que el ácid. tranexámico disminuyó la muerte por HPP (RR = 0,81; IC del 95%: 0,65e1,00; p = 0.045), sin incremento de complicaciones. Cuando se administró este fármaco 3 h posteriores al parto el efecto sobre la muerte por sangrado fue alto (RR $\frac{1}{4}$ 0,69; IC del 95% 0.52-0.91; p = 0,008), sin embargo, cuando se aplicó el fármaco 3 h posteriores al parto no se observó una reducción en la muerte por sangrado (RR = 1.07, IC 95% 0.76-1.51; p = 0.70). Con respecto a las reacciones adversas entre el grupo del ácid. tranexámico y el placebo reportaron que no existen diferencias significativas, solo eventos tromboembólicos. La administración del ácid. tranexámico inmediatamente después de producido un cuadro de HPP reduce el riesgo de muerte de la mujer y los efectos adversos son mínimos.

Roy et al¹⁷, el estudio titulado Acido tranexámico prolonga la supervivencia después de un control de hemorragia en ratas, llevado a cabo en el Hospital de Essen en Alemania. Materiales y métodos: Las ratas se desangraron de forma intermitente hasta que la presión arterial media se redujo a 25-30 mm Hg (shock severo). Después de la inducción de choque, los animales recibieron de 0,14 a 0,15 mL de ácid. tranexámico (30 mg/kg) IV o el volumen equivalente de NaCl al 0,9% administrado en bolo. Junto al período de choque, las ratas se resucitaron con la solución de Ringer en 30 min y se observaron durante otros 150 min a menos que los animales murieran antes. En los animales tratados con ácid. tranexámico, el estudio sustenta que la supervivencia fue claramente prolongada y los parámetros ácido-base mostraron algunas diferencias en comparación con los animales que recibieron solo NaCl. En el modelo utilizado, la coagulación disminuyó ligeramente, pero no observaron un aumento de la fibrinólisis. Dado que en el modelo de choque aplicado la fibrinólisis es insignificante, el autor menciona que el ácid. tranexámico es capaz de proporcionar protección contra el choque hemorrágico independientemente de sus propiedades antifibrinolíticas.

Chunbo et al¹⁸, el estudio titulado “*La eficacia y seguridad del ácido tranexámico*” que se desarrolló en Shanghai- China; para disminuir la pérdida de sangre en gestantes sometidas a cesárea o parto vaginal. Los autores realizaron una búsqueda

de literatura electrónica en bases de datos como: PubMed, EMBASE, OVID, Cochrane library, Scopus, Central y Clinical trial.gov para identificar estudios que evaluaron el uso de ácid. tranexámico en cesárea o parto vaginal. Se incluyeron 25 artículos con 4747 participantes. Los datos obtenidos indicaron que el uso de ácid. tranexámico disminuyó la pérdida de sangre intra y posoperatoria con un volumen total medio de sangrado de 141,25 mL (intervalo de confianza al 95% de -186,72 a -95,79, $p < 0,00001$), 36,42 ml (intervalo de confianza al 95% de -46,50 a -26,34, $p < 0,00001$) y 154,25 mL (intervalo de confianza al 95% de -182,04 a -126,47, $p < 0,00001$) en cesárea. La administración de ácid. tranexámico en parto vaginal se asoció con una reducción de la pérdida de sangre intra y posoperatoria con un volumen total medio de sangrado de 22,88 ml (intervalo de confianza al 95%: de -50,54 a 4,77; $p = 0,10$), 41,24 mL (intervalo de confianza al 95%: de -55,50 a -26,98, $p < 0,00001$) y 84,79 mL (intervalo de confianza al 95%: de -109,93 a -59,65, $p < 0,00001$). Además, la administración de ácid. tranexámico podría reducir la tasa de aparición de HPP y HPP grave, y reducir el riesgo de transfusiones de sangre. El uso de ácid. tranexámico intravenosa para pacientes sometidos a CS fue efectiva y segura. Aunque la administración profiláctica de ácid. tranexámico se asoció con una HPP reducida.

Vogel *et al*¹⁹, estudio titulado “Recomendación actualizada de la OMS sobre ácido tranexámico intravenoso para el tratamiento de la HPP” desarrollado en Francia; cuyo objetivo fue sobre la base del régimen de dosificación utilizada en el ensayo MUJER y donde el *grupo de desarrollo de directrices* apoyó el tratamiento con ácido tranexámico en una primera aplicación fija de 1 g (100 mg/mL) por vía intravenosa a 1 mL/min (por 10 min), con una segunda aplicación de 1 g por vía intravenosa, si es que el sangrado continuó posterior de 30 min, o si es que el sangrado se reinició en las 24 h de completar la primera dosis. Esta revisión incluye sólo dos ensayos en los que se comparó el ácido tranexámico con la atención estándar. La evidencia del ensayo WOMAN domina los hallazgos. El otro ensayo se realizó en ocho unidades obstétricas en Francia y asignó al azar a 152 mujeres con HPP (superior a 800 mL de sangre perdida) posterior al parto vaginal a un tratamiento con ácido tranexámico o placebo. Un metanálisis de datos de

participantes individuales de 40138 pacientes con hemorragia, que incluye participantes tanto de la MUJER y ensayos CRASH-2, es un complemento importante de los hallazgos de la revisión Cochrane. En este contexto, define a la "HPP clínicamente diagnosticada" donde toda pérdida sanguínea que comprometa el estado hemodinámico de la paciente y específicamente en el posparto a la pérdida de 0,5 L posterior al parto vaginal o 1 L posterior a una cesárea.

Pabinger *et al*²⁰, en su estudio titulado “Ácido tranexámico para el tratamiento y profilaxis de hemorragias e hiperfibrinólisis” Realizado en el Departamento Clínico de Hematología y Hemostaseología, Universidad Médica de Viena, Austria, cuyo investigador investigó los diferentes campos de aplicación del ácido tranexámico particularmente con respecto a las dosis e indicaciones basándose en una búsqueda bibliográfica y guías actuales. El estudio hace hincapié en el estudio de Cochrane del año 2010, en la que la aplicación de 0,5-1g de ácido tranexámico disminuyó en gran medida la pérdida de sangre y las transfusiones de ésta resultaron ser menores después de una cesárea y parto vaginal, donde reportaron lo siguiente: que de 1760 nacimientos la administración de ácido tranexámico en comparación con el placebo resultó tener una disminución significativa en pérdida de sangre y la frecuencia de transfusión alogénica (Riesgo 0,34; intervalo de confianza al 95%: 0,2-0,6).

Bouthor *et al*²¹, en su estudio titulado “Acido tranexámico en cesárea hemorrágica (TRACES) ensayo complementario farmacobiológico de rango de dosis controlado con placebo aleatorizado: protocolo de estudio de ensayo aleatorizado”, realizado en el Academic Hospital “Maternité Jeanne de Flandre” de Francia. Es un ensayo controlado aleatorio ciego con el objetivo principal de determinar la superioridad de 0,5 g y 1 g de ácido tranexámico, en comparación con placebo, en términos de reducción del 30% de la pérdida de sangre a las 6 h después cesárea hemorrágica de emergencia (HPP activa > 800 mL) y correlacionar este efecto clínico en un modelo farmacocinético con la inhibición de la fibrinólisis medida por una innovadora medición directa de plasmina con respecto a la concentración plasmática de ácido tranexámico. El objetivo del estudio es determinar, de dos dosis (una dosis estándar y una dosis baja) en comparación con el placebo, la dosis óptima y mínima de un bolo único de ácido tranexámico administrado por vía intravenosa

para disminuir la pérdida de sangre durante una cesárea hemorrágica. Calcularon un tamaño de muestra de 342 sujetos (114 por grupo), sobre la base de la diferencia esperada de una reducción del 30% de la pérdida de sangre del grupo con 0.5 g de ácid. tranexámico (dosis baja) en comparación con el grupo que recibió el placebo, de los cuales 144 pacientes se incluyeron a ciegas en la farmacoterapia subestudio biológico. El ensayo TRACES proporcionó los primeros datos farmacocinéticos para determinar la dosis óptima de ácido tranexámico para disminuir el sangrado e inhibir la fibrinólisis de la cesárea hemorrágica. Concluyeron que se necesita un estudio de rango de dosis para la evaluación de la dosis óptima de ácid. tranexámico y el momento terapéutico. No se conoce la dosis mínima efectiva de ácid. tranexámico. En cirugía cardíaca mayor, la dosis de 4 g de ácid. tranexámico y luego una infusión sin interrupción de 1 g/h, es la dosis terapéutica eficaz conocida. Sin embargo, mencionan que, en el trauma, como en la cirugía mayor, la fibrinólisis es una parte esperada de la coagulopatía. En la HPP asociada a cesárea, aunque la fibrinólisis aparece precozmente y es constante, su intensidad es variable y la mayoría de la HPP se detiene después del primer paso de manejo. Así mismo sostienen una hipótesis de que una dosis de 0,5 g es suficiente para inhibir la actividad fibrinolítica más común en la cesárea hemorrágica, mientras que parte de la fibrinólisis asociada a la cesárea es tan intensa que ni 0,5 g ni 1 g serán suficientes para inhibir el proceso coagulopático. No seleccionaron la dosis más alta de 4 g y la infusión continúa debido a los efectos secundarios menores observados en el ensayo EXADELI. La dosis de ácido. tranexámico de 2 g inhibió la fibrinólisis después del minuto 30 en los pacientes tratados en el ensayo EXADELI. Las concentraciones de ácido. tranexámico de 1 g o 10 mg/kg se utilizan habitualmente de forma profiláctica antes de la cesárea, pero aún no se ha probado como tratamiento en una cesárea hemorrágica que sangra activamente. Debido a la falta de datos sobre dosis más bajas y farmacocinética del ácid. tranexámico deben realizarse futuros estudios.

Lotta *et al*²², en su estudio titulado “Dosis alta versus dosis baja de oxitocina para la estimulación del trabajo de parto un ensayo controlado aleatorizado”, realizado en la Universidad de Gothernburg en Suecia. Determinaron el efecto de la oxitocina

en dosis alta y dosis baja en la tasa de cesáreas. Para ello, se realizó un ensayo controlado aleatorio, doble ciego, paralelo, multicéntrico en seis salas de parto en Suecia. Su muestra fue las mujeres nulíparas sanas a término con presentación fetal cefálica única, inicio del trabajo de parto espontáneo, retraso confirmado del trabajo de parto y con presentación de rotura de membranas (n = 1351), las gestantes se asignaron al azar para la estimulación del trabajo de parto con dosis alta (6,6 mU/min) o dosis baja (3,3 mU/min) e infusión de oxitocina. Se incluyeron 1295 mujeres en el análisis de intención (dosis alta n = 647; dosis baja n = 648). Las tasas de cesárea no difirieron entre los grupos (12,4% y 12,3%, intervalo de confianza del 95%: de -3,7 a 3,8). Las mujeres con altas dosis de oxitocina tuvieron partos más cortos (-23,4 min); más taquisístole uterina (43,2% frente a 33,5%); tasas de partos vaginales instrumentales fueron similares debido al sufrimiento fetal (43,8% frente al 22,7%) y menos debido a la falta de progresión (39,6% frente al 58,8%). No hubo diferencias en los resultados neonatales. El estudio no pudo confirmar los resultados de dos revisiones sistemáticas que indicaron, con evidencia débil, que el uso de oxitocina en dosis altas se asoció con una menor frecuencia de cesáreas. Los investigadores no reportaron ventajas para el uso rutinario de oxitocina en dosis altas en el tratamiento del retraso en el trabajo de parto y recomendaron un régimen de oxitocina en dosis bajas para evitar eventos innecesarios de taquisístole y sufrimiento fetal.

Shakur et al²³, en su estudio titulado “Acido tranexámico en el parto” elaborado en el Departamento de Salud de Medicina Tropical en Reino Unido. Refieren que el ácido tranexámico puede reducir el sangrado al inhibir la descomposición de los coágulos sanguíneos. Así mismo refiere que es rentable y estable al calor con una larga vida útil. Menciona que en el ensayo WOMAN, “El ácido tranexámico redujo las muertes por hemorragia sin un aumento de los eventos tromboembólicos, refiriendo que cuando más temprano es la administración, como dentro de las 3h luego del parto la eficacia del ácido tranexámico es mucho mayor (Riesgo = 0,69; Intervalo de confianza al 95% de 0,52 a 0,91).

Ahí mismo menciona que la OMS hace una referencia a que las gestantes con HPP reciban “1 g de ácido tranexámico por vía endovenosa inmediatamente sea posible

luego de su parto, y sí el sangrado continúa, luego de 30 min agregar otra dosis, reiniciando ésta dentro de las 24 h desde que se administró la primera dosis”. La HPP es letal para la mujer sí inmediatamente no se instala una terapéutica eficaz y la evidencia del estudio indica que la administración del ácido tranexámico es más eficaz, si se administra tempranamente preferentemente dentro de las 3 h de iniciada el cuadro de HPP. También menciona que los próximos estudios deberían buscar otras vías de administración del ácido tranexámico, así como su uso.

Wu et al²⁴, en su estudio titulado “Efecto de la administración de ácido tranexámico sobre la coagulopatía traumática aguda en ratas con politraumatismo y hemorragia”. El estudio refiere que una dosis de ácido tranexámico antes del trauma en un modelo de rata retrasa significativamente la aparición de coagulopatía traumática aguda aumentando el tiempo de protrombina. Por lo que la reanimación traumatológica con ácido tranexámico no puede corregir la coagulopatía traumática aguda sistémica establecida más bien puede mejorar los resultados generales de la reanimación mediante la atenuación de lesión pulmonar aguda. El ácido tranexámico aplicado antes al trauma reduce la fibrinólisis en el sitio de la lesión tisular y circulatoria retrasando el desarrollo de coagulopatía independiente de la reducción del fibrinógeno. Estos hallazgos destacan la importancia de la administración temprana de ácido tranexámico en trauma y sugieren que a una mayor optimización de los protocolos de dosificación en trauma para explotar los diversos sitios y modos de acción del ácido tranexámico puede mejorar los resultados de los pacientes.

Xin Han et al²⁵, estudio titulado “La eficacia y seguridad de la carbetocina para la prevención de la HPP en mujeres sometidas a parto vaginal en comparación con la oxitocina”. Se realizaron una búsqueda bibliográfica sistémica de todos trabajos publicados hasta el año 2018 en las bases de datos de PubMed, Cochrane Library y Embase. Los ensayos controlados aleatorios con una medida de resultado de pérdida de sangre < 0,5 L fueron elegibles si compararon carbetocina con oxitocina para prevenir la HPP durante la tercera etapa del trabajo de parto en gestantes con parto vaginal. Este metanálisis de 5 ensayos controlados aleatorios (30 314 mujeres)

mostró que el efecto de la carbetocina y oxitocina en la pérdida de sangre (mayores a 0,5 o 1 L) en gestantes con parto vaginal fue similar ($p>0,05$). El estudio mostró que carbetocina y la oxitocina son eficaces y seguras y podrían utilizarse para prevenir la HPP en gestantes con parto vaginal.

Arredondo D²⁶, n su estudio titulado “Alteraciones Hematológicas en ratas Sprague Dawley expuestas a diferentes concentraciones de $AlCl_3$ ”. Evaluó las alteraciones hematológicas de las ratas hembras a dosis 0-40 mg/kg de $AlCl_3$. El autor menciona que el zinc es un elemento que se encuentra en la sangre, y tiene un papel preponderante en el mecanismo de la hemostasia donde en una activación plaquetaria este mineral es liberado en el plasma. No se encontraron diferencias significativas en el perfil hematológico en las diferentes concentraciones de zinc utilizadas ($p>0,05$). Así mismo, se menciona que los neutrófilos cumplen un papel importante en la defensa del organismo contra agentes extraños.

Sentilhes et al²⁷, en su estudio titulado “Acido tranexámico para prevenir la HPP después de un parto por cesárea”, este estudio utilizó el protocolo de estudio de *TRAAP*, desarrollado en Francia, se utilizaron dos grupos paralelos que incluyen 4524 mujeres con partos por cesárea antes o durante el trabajo de parto, a un término 34 semanas. El tratamiento (ya sea ácido tranexámico 1 g o placebo) se administró por vía intravenosa inmediatamente después del nacimiento. Todas las mujeres recibieron un agente uterotónico profiláctico. El resultado primario fue la incidencia de HPP, definida por la pérdida de sangre mayor a 1 L o una transfusión de glóbulos rojos antes del día 2 del posparto. Este estudio tuvo un poder del 80% para mostrar una reducción del 20% en la incidencia de HPP, de 15,0 a 12,0%. El ácido tranexámico fue catalogado como un fármaco fácil de aplicar y de bajo costo que podría ser agregado al manejo de rutina de los partos por cesárea en las salas de parto, el ácido tranexámico es un candidato prometedor para prevenir la HPP después del parto. Este gran ensayo tuvo un poder estadístico adecuado y buscó determinar si los beneficios del uso profiláctico de rutina de ácido tranexámico después del parto y por cesárea y estos superaron significativamente sus riesgos.

Yimeng et al²⁸, el estudio titulado “Ácido tranexámico para la prevención de la HPP en el parto vaginal”, desarrollado en la Universidad de Jiaotong de Shanghai en China, demostró que el ácido tranexámico puede disminuir la pérdida de sangre y la incidencia de la HPP durante las cesáreas. Compararon la eficacia clínica de la aplicación de ácido tranexámico en partos vaginales con artículos publicados recientemente. Se seleccionaron artículos publicados hasta noviembre 2019 en PubMed, Cochrane Library, Embase y Chinese CNKI (base de datos china) y Wanfang hasta noviembre de 2019. Se seleccionaron los ensayos controlados aleatorios entre los grupos de ácido tranexámico y control. Los estudios incorporaron cuatro estudios que incluyeron a 4579 pacientes. Las gestantes tratadas con ácido tranexámico mostraron una disminución en la pérdida total de sangre ($p = 0,009$), una menor pérdida de sangre posoperatoria ($p < 0,00001$), un número reducido de HPP ($p = 0,02$). Sin embargo, la aparición de náuseas y/o vómitos es mayor en el grupo de AT (la incidencia de náuseas o vómitos [$P < 0,00001$], náuseas [$P < 0,00001$] y vómitos [$P < 0,00001$]). La aplicación de ácido tranexámico mostró una baja tasa de aparición de HPP y un aumento en la aparición de efectos secundarios como mareos o fotopsia, pero una mayor incidencia de vómitos y náuseas.

Homa et al²⁹, estudio titulado “Uso óptimo del ácido tranexámico intravenoso para la prevención de hemorragias en mujeres embarazadas” desarrollado en la División de Patología y Medicina de Laboratorio del Hospital de Washington D.C; tuvo como objetivo determinar la dosis óptima de ácido tranexámico necesaria para prevenir la HPP. Se utilizaron en 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 34 semanas de gestación y función renal normal. Los criterios de valoración principales fueron los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos. 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 desde el inicio 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. Este estudio propuso que una dosis óptima de 600 mg debería utilizarse en futuros estudios para demostrar la eficacia del ácido tranexámico para prevenir la HPP. Así mismo, se menciona que el uso de ácido tranexámico antes de los partos vaginales y por cesárea reduce la cantidad de pérdida de sangre posparto y debe utilizarse en gestantes que pueden presentar un mayor riesgo de hemorragia.

NACIONALES.

Indacochea et al³⁰, estudio sobre “Evaluación farmacoeconómica con modelización comparando 2 esquemas terapéuticos con carbetocina y oxitocina para la prevención de la HPP por cesárea (Lima- Perú)”, El estudio utilizó el metaanálisis de Cochrane donde se comparó el uso de la carbetocina versus oxitocina en la prevención de la HPP en cesárea (*The Cochrane Library, 2012*). En este estudio los investigadores elaboraron un árbol de decisiones así mismo hubo bibliografía adicional, de la DIGEMID-MINSA fueron extraídos los costos de los medicamentos que se basaron en un Kit de clave roja del ESSALUD 2014 (guía para el manejo de hemorragia en el embarazo y postparto), mediante ello determinaron los insumos requeridos para enfrentar una HPP. Mostrándose que la aplicación de carbetocina en las gestantes reduce el uso de uterotónicos.

Vidal AS³¹, en su estudio titulado “Efectividad del uso del ácido tranexámico en cirugía cardíaca con circulación extracorporea” su objetivo fue disminuir las necesidades de transfusiones sanguíneas; Los investigadores realizaron una revisión sistemática de investigaciones publicadas y las seleccionaron utilizando el método PICO y plantillas CASPE, así mismo, se validaron mediante una tabla resumen y aplicando las plantillas GRADE. Los artículos publicados fueron de diversos países del mundo y se incluyeron estudios experimentales, revisiones sistemáticas y de cohortes. El 80% fue realizado en pacientes adultos y 20% en pediátricos. Los autores encontraron que el 100% de las investigaciones sugieren que la administración del ácido tranexámico proporciona una gran disposición a controlar

hemorragia con la clara disminución de ésta y que este fármaco es efectivo y disminuye las pérdidas de sangre, lo cual reduce las transfusiones sanguíneas durante el postparto.

Jesús HV³², en su trabajo titulado “Atonía uterina post cesárea en gestante con preeclampsia severa en el Hospital nivel II Junín 2017”. En este estudio se realizó la revisión de caso y se determinó el tratamiento más adecuado de acuerdo a guías y protocolos actuales, fue un estudio con enfoque cualitativo donde el autor detalla una serie de indicaciones a realizarse frente al diagnóstico de un posible shock hipovolémico, señalando en su prescripción una gamma de medidas y entre ellas se tiene al uso de 1g IV de ácido tranexámico durante 30 min, seguido por la aplicación de 500 mg IV del mismo fármaco cada 8 h. Este es uno de los primeros estudios en nuestro país donde se aplicó este fármaco de evitar complicaciones después del parto, si bien es cierto este estudio tuvo complicaciones debido a la preclamsia del paciente, futuros estudios deberían realizarse a fin de esclarecer el efecto del ácido tranexámico durante la HPP.

REGIONALES.

Inga ZC, Villa PC³³., su estudio sobre el “Manejo activo del alumbramiento y prevención de hemorragias en parturientas adolescentes en el Centro de Salud San Juan Bautista”; En este estudio llevado a cabo en nuestra Ciudad, consideraron a la oxitocina como parte de la prescripción farmacológica en el manejo activo y prevención de las hemorragias post parto utilizada según la normativa del Ministerio de Salud y esta puede ser utilizada con otros oxitócicos bajo monitorización estricta.

Rojas JR³⁴, evaluaron el efecto oxitócico del extracto hidroalcohólico de las flores *Spartium junceum* (retama) en útero de cobayos hembras, en un modelo in vitro de Salleh. Se utilizaron concentraciones del extracto de 0,5; 1,0; 2 mg/mL, oxitocina y un control (sin tratamiento). La concentración de 0,5 mg/mL presentó el mayor número de contracciones (71,4%) en comparación con la oxitocina y las concentraciones del extracto de 1 y 2 mg/mL; sin embargo, altura de contracciones uterinas fue mayor en las cobayas, a las cuales se les administró oxitocina.

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1. ACIDO TRANEXÁMICO: Es un compuesto antifibrinolítico con un potente efecto inhibidor competitivo sobre la activación de la fibrolisina.³⁰

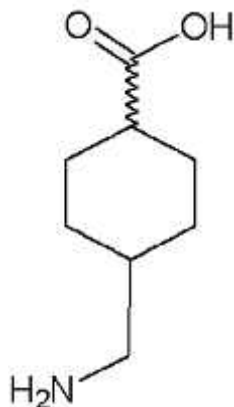


Figura 1 ; Estructura química del ácido tranexámico³⁵

2.2.1.1. Mecanismo acción del ácido tranexámico (AT)

En el año de 1953, el (AEAC) un derivado sintético que responde a un aminoácido lisina de nombre; ácido *epsilon*-aminocaproico, donde su fortaleza es inhibir al plasminógeno. Y por consiguiente a mediados de los años sesenta, descubrieron que un agente similar, de un peso molecular de 157 Da llamado ácido tranexámico (*ácido trans-4-aminometil ciclohexacarboxílico* o AT), tenía una mejor tolerancia y un efecto al menos 7 veces más eficaz que el AEAC, en inhibir el plasminógeno.^{14,36}

El ácido tranexámico posee un elevado efecto antifibrinolítico local y sistémico, lo que provoca una reducción de la activación del plasminógeno a plasmina causando inhibición de la degradación de fibrina favoreciendo la hemostasia secundaria. La formación de coágulo con una red de fibrina anormal es uno de los mayores trastornos de coagulación, esto se debe a un retardo en la generación de trombina, lo que se traduce en la inhibición reversible y competitiva de los receptores de lisina en las moléculas de PLG24, frenando la unión de éste a la fibrina.^{17,36}

Existe un estudio de Hvas et al, donde señala que el ácido tranexámico es un antifibrinolítico de amplia fluidez que se acumula en los tejidos y se difunde rápidamente al fluido articular y la membrana sinovial, donde alcanza concentraciones similares al plasma. Por sus características plasmáticas fácilmente atraviesa y se excreta mediante la leche materna, cabe señalar en concentraciones

100 veces menores que en el suero. No se conoce la teratogenicidad en estudios de evidencia científica. Como la terapéutica está basada en bajas concentraciones (5 a 10 m/L), la unión a proteínas plasmáticas es mínima (3%), eso quiere decir que existe una afinidad por el plasminógeno. Frecuentemente la excreción es por vía renal, que muchas veces ocasiona un deterioro de dicha función incrementando su vida media, permitiendo balancear la dosis utilizada en casos de cuadros de insuficiencia renal grave.^{14,36}

El ácido tranexámico se administra por vía oral, EV o tópica. La forma oral, es de dosis de 1 a 1,5 gramos de acuerdo al peso corporal de 3 a 4 veces al día, no debe ser superar los 4 gramos/día. En una cirugía, la dosis inicial deberá ser endovenoso administrada antes de iniciar. Sin embargo, si se optara por vía oral ésta deberá administrarse 2h antes de la cirugía. También ésta la vía tópica en la se aplica cómo enjuague bucal, se usa una solución acuosa de 10 mL al 5%, equivalente a 0,5 gramos.^{9,37}

Sin embargo, la vía elegida en casos de emergencia se opta por la vía endovenosa con una dosis de 0,5 a 1 gramo (10 mg/kg de peso corporal). Teniendo mucha cautela en la administración por lo que evitar que sea muy rápido pudiendo provocar hipotensión, mareos por lo tanto se recomienda no administrar el AT a un ritmo mayor de 100 mg/minuto.³⁷

Normalmente el ácido tranexámico es bien tolerado, con reacciones adversas propias de su naturaleza que cursan con molestias gastrointestinales, como náuseas y diarrea muchas veces reportándose leves. Sin embargo, los estudios también señalan que dosis altas de ácido tranexámico pueden cursar eventos adversos graves e infrecuentes tales como trombosis, insuficiencia renal y convulsiones.³⁷

Durante el periodo postparto la complicación más delicada es la hemorragia materna, principal consecuencia de la mortalidad materna a nivel mundial. En los países de mayor orbe la HPP ha sido responsable del 25-30% de las muertes maternas, poniendo en riesgo la vida de la mujer, lo cual es equivalente 1 muerte por cada 1000 nacimientos vivos. Por ello, la HPP es la principal causa de muerte

materna en los países del tercer mundo y la tercera causa de muerte en los países del primer mundo.³⁸

En el descubrimiento de innovadoras pautas aquellas que brinden una mayor seguridad y eficacia, es que se ha iniciado a estudiar nuevas formulaciones orales, con cambios en la liberación medicamentosa. Esto da pie a la investigación de otras moléculas mucho más específicas que interactúen con los sistemas de coagulación y procesos de fibrinólisis.³⁶

En otro estudio de cohorte de Lindoff et al., con una población de 2.102 gestantes, donde 256 que sufrían trastornos de coagulación fueron tratadas con ácido tranexámico por 46 días evidenciándose un descenso en el riesgo trombogénico.³⁶

En una reciente revisión sistemática de la revista Cochrane añadió que el ácido tranexámico, es una sustancia segura que no genera eventos graves, reduce hemorragia durante las cirugías.

Así mismo en el estudio de metaanálisis de Ker et al., donde a 13.273 sujetos que aleatoriamente recibieron ácido tranexámico o placebo, esto dentro de las 3 horas siguientes al traumatismo que originó su entrada se aplicó el protocolo (estudio CRASH-2), la mortalidad total incluyendo episodios de enfermedad tromboembólica fue disminuido entre aquellos que recibieron ácido tranexámico a comparación de los que recibieron placebo.³⁶

También cabe mencionar algunas contraindicaciones absolutas para la administración del ácido tranexámico:³⁶

- 1) Enfermedad trombótica venosa o arterial aguda.
- 2) Enfermedad a nivel tracto urinario superior que cursa con hematuria macroscópica.
- 3) Hemorragia subaracnoidea con excepción del tratamiento “ultra precoz” con ácido tranexámico previo a la intervención neuroquirúrgica del aneurisma.
- 4) Aplicación de concentrados complejo protrombina en dosis alta y repetida (que contenga factores II, IX y X principalmente no activados, así como el Factor VII activado; el antígeno del Factor VIII coagulante).

Según estudios el uso del ácido tranexámico en el campo de la Obstetricia no ha reportado efectos trascendentales deletéreos incluso con trastornos de coagulación congénitos incluso severos como la enfermedad de von Willebrand tipo 3.³⁶

Las investigaciones no evidencian pruebas de teratogenicidad o de otros efectos secundarios tanto en la mujer como el feto que hayan sido evidenciados epidemiológicamente, concluyendo que por el momento no habría contraindicación alguna para su uso durante el embarazo en caso de existir hemorragias.³⁸

Una de las principales causas de mortalidad materna en el mundo como bien se sabe es la hemorragia posparto, considerándose letal en la vida de una mujer dado que el 12% de las sobrevivientes están propensas a una anemia severa subsecuente.⁴

La producción de fibrina por efecto de las vías de la coagulación, y anticoagulantes causa una hemostasia lo que origina un equilibrio entre acciones procoagulantes.^{4,38}

Así mismo la fibrinólisis es un proceso anticoagulante que se ejercen mediante los inhibidores de la coagulación, de las cuales las más destacadas son el sistema proteína C- proteína S, la antitrombina y el inhibidor de la vía del factor tisular que destruyen a la fibrina formada por la activación de la plasmina. Cuando se presenta alteraciones sistémicas en el mecanismo hemostático dan lugar a un deterioro segmentario en el árbol vascular contribuyendo a trombosis locales dando pie a la existencia de un denominado “*fenotipo trombótico focal*” asociado con la pérdida de funciones anticoagulantes en la circulación sistémica.²⁷

Según Loïc Sentilhes et al.,²⁷. La HPP es una de las causas más importantes de muerte materna y morbilidad materna grave después del parto. Áreas cubiertas: El ácido tranexámico, un agente antifibrinolítico, reduce la mortalidad relacionada con hemorragias en mujeres con HPP, especialmente cuando se administra poco después del parto, por lo que se recomienda en esta situación (1 g por vía intravenosa con una segunda dosis de 1 g si continúa la hemorragia), incluso en países de altos ingresos donde la magnitud del efecto del tranexámico es incierta.³⁶

Según el grupo de estudios Traap²¹ El ácido tranexámico, es un agente antifibrinolítico que bloquea los sitios de unión de la lisina en las moléculas de plasminógeno, reduce la mortalidad relacionada con el sangrado en mujeres con

HPP, especialmente si se administra poco después del parto. Según los ensayos controlados aleatorios informados hasta ahora para la prevención de la HPP después de un parto por cesárea (n = 16), las mujeres que recibieron ácido tranexámico tuvieron una pérdida de sangre posparto significativamente menor y ningún aumento de los efectos adversos graves. Sin embargo, estos fueron principalmente estudios pequeños de un solo centro que tenían fallas metodológicas fundamentales. Se necesitan ensayos controlados aleatorios multicéntricos con el poder estadístico adecuado para demostrar su valor de manera persuasiva antes de que el ácido tranexámico entre en uso generalizado para la prevención de la HPP después de un parto por cesárea.¹

2.2.2. OXITOCINA: Es un oxitócico, polipéptido de 9 aminoácidos, que se produce en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y se secreta en forma pulsátil hacia la circulación sanguínea.³⁵

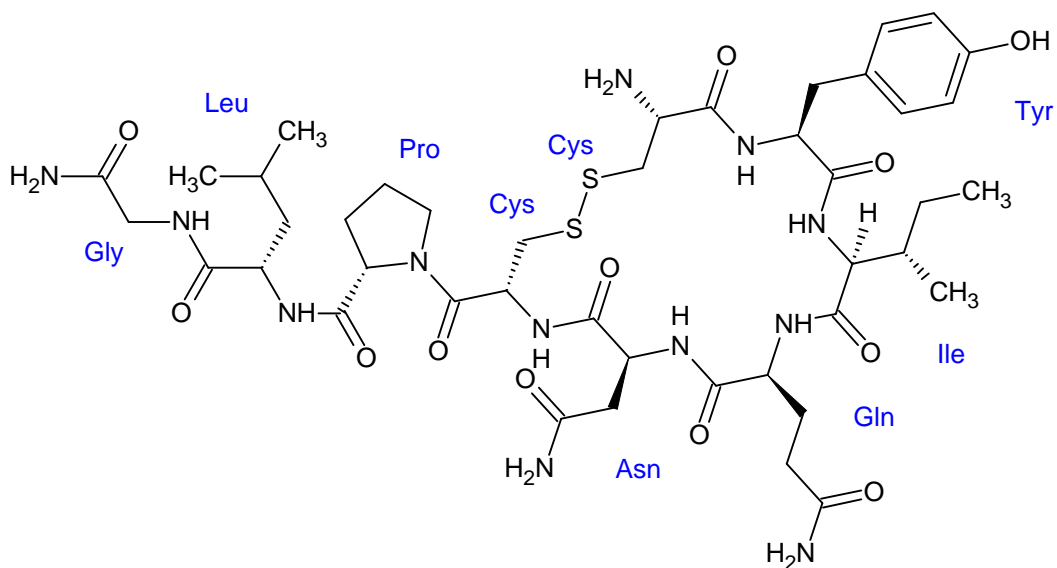


Figura 2: Estructura Química de la Oxitocina ³⁵

2.2.2.1. Mecanismo de acción de la oxitocina

La oxitocina se caracteriza por ser una hormona neurohipofisaria que es secretada en el hipotálamo exactamente en el núcleo supraóptico y paraventricular y es

almacenada en la glándula pituitaria de su lóbulo posterior. Su principio radica a nivel hipotalámico, como también se puede encontrar en tejidos periféricos como la retina, médula suprarrenal, timo, adipocitos pancreáticos, placenta, amnios, cuerpo lúteo, testículos y corazón.²⁸

2.2.2.2. Biosíntesis

Se almacena y libera en los gránulos secretores en la neurohipófisis y se sintetiza en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. La inducción de la secreción se debe a estímulos sensitivos provenientes del cuello uterino y la vagina así mismo la estimulación de las glándulas mamarias también estimula la secreción de oxitocina mientras que la relaxina ovárica es inhibidora.³⁰

2.2.2.3. Química y Farmacocinética

Se compone de un anillo de disulfuro de seis aminoácidos y es un péptido de nueve aminoácidos con una cola de tres miembros que contienen la porción carboxilterminal. Haciendo una comparación la oxitocina y la vasopresina sólo difieren 2 aminoácidos.³¹

2.2.2.4. Absorción, metabolismo y excreción

La oxitocina es catabolizada en el hígado y riñones. vida media de 5 – 12 minutos. Durante el embarazo aumenta 10 veces la concentración de la aminopeptidasa, oxitocinosa en el plasma, que degrada la oxitocina y la ADH.³²

2.2.3. Hemorragia postparto

A nivel mundial se han reportado cerca de 530 000 muertes maternas anuales, de las cuales un 25% son a consecuencia letal de una HPP. A nivel mundial las cifras estadísticas refieren que cerca de 140 000 mujeres fallecen anualmente (*26,5% por mortalidad materna en el mundo*), en términos sencillos, esto indica que una mujer fallece cada cuatro min a consecuencia de una HPP. Así mismo se destaca que de 70 a 75 % de la mortalidad materna es debida a la HPP.³⁹

Durante el periodo postparto la complicación más delicada es la hemorragia materna, principal consecuencia de la mortalidad materna a nivel mundial. En los países de mayor orbe la HPP ha sido responsable del 25-30% de las muertes maternas, poniendo en riesgo la vida de la mujer, lo cual es equivalente 1 muerte

por cada 1000 nacimientos vivos. Por ello, la HPP es la principal causa de muerte materna en los países del tercer mundo y la tercera causa de muerte en los países del primer mundo^{40,41,42}.

En el 2015, la OMS ha priorizado reducir un 75% la mortalidad materna durante este nuevo milenio, enfatizando y enfocando su atención esencialmente en la prevención y tratamiento en aquellos lugares de menores recursos.^{43,44}

Dentro del sistema de salud el problema de salud pública con más aristas mortales, es la mortalidad materna por lo que merece una atención fundamental prioritaria, que a su vez permite observar como indicador de la desigualdad que existe en el ámbito laboral, educativo, social y por supuesto la inequidad de género.⁴⁴

En nuestro país las hemorragias lideran las muertes maternas y la morbilidad extrema, “la razón de muerte materna evolucionó de 251 en el año 1990, 140 en el año 2000, 114 en el año 2005, 92 en el año 2010 y 68 en el año 2015.”⁴⁵

El concepto de HPP se traduce en dos escenarios en un parto vía vaginal la pérdida sanguínea oscila superior a 500 mL y un parto vía alta o cesárea a 1.000 mL. Cuando esta emergencia sucede entre las primeras 24 horas tras el parto es catalogada como una hemorragia postparto precoz. Usualmente las causas para dicho evento delicado son: traumas, laceraciones, principalmente por atonía uterina, retención de restos placentarios y alteraciones de la coagulación, siendo la más mortal la atonía. Clínicamente se hace el descarte de la causa e inmediatamente se aborda un tratamiento tenaz y manejo expectante abarcando principales medidas generales de soporte vital. Felizmente, es potencialmente evitable en la gran mayoría de los casos si se dirige una adecuada estrategia de prevención activa y sistemática en la fase de alumbramiento de todos los partos.^{33,37}

Bouthors y colaboradores refiere que la HPP es la principal causa de muerte materna en todo el mundo. El ácido tranexámico (TA), un fármaco antifibrinolítico, reduce el sangrado y la necesidad de transfusiones en cirugías mayores y traumatismos. En la HPP en curso después de un parto vaginal, una dosis alta de TA reduce el volumen y la duración de la HPP, así como la

morbilidad materna, mientras que se inhibe la fibrinólisis temprana. En un gran ensayo internacional, una dosis única de AT redujo la mortalidad por hemorragia, pero no la tasa de histerectomía. Las dosis terapéuticas de TA varían de 2,5 a 100 mg/kg y se observan convulsiones, alteraciones visuales y náuseas con las dosis más altas. Aún no se ha determinado la eficacia de la AT y la dosis óptima en la cesárea hemorrágica (CS).²¹

Así mismo Calle³⁷ La hemorragia postparto se sitúa como la principal causa de muerte materna en el mundo. En nuestro país la hemorragia postparto ocasiona el 23% de la mortalidad materna. Existen múltiples definiciones de la hemorragia postparto; generalmente se conoce como una pérdida de sangre de al menos 500 ml. en un parto vaginal y 1000 ml. en una cesárea. Las principales causas de la hemorragia postparto son la atonía uterina, alteraciones placentarias, el traumatismo genital y las alteraciones en la coagulación. Existen una serie de factores de riesgo identificados que aumenta la probabilidad de la mujer para sufrir una hemorragia postparto. El tratamiento incluye medidas de soporte vital y actuaciones encaminadas a la detección y resolución de la causa de la hemorragia. El tratamiento etiológico de la hemorragia postparto se realiza de forma escalonada desde las medidas no invasivas, hasta el tratamiento quirúrgico como última opción.³⁷

2.2.3.1 Etiología

En el afán de buscar nuevas estrategias que ofrezcan una mayor seguridad y eficacia medicamentosa urge tener conocimientos más precisos sobre los mecanismos que impida la excesiva pérdida de sangre como la interacción con los sistemas de coagulación y fibrinólisis, tolerabilidad, efectos secundarios, contraindicaciones en especial del ácido tranexámico. El flujo sanguíneo al final del embarazo oscila en 800 - 1000 ml/minuto, lo cual cualquier alteración permite fácilmente establecer un diagnóstico de shock hipovolémico.^{38,43}

2.2.3.2 Causas de la hemorragia postparto³⁷

a) Atonía uterina

Es una causa muy frecuente que responde a un 80-90% de las hemorragias posparto, donde los principales factores de riesgo habituales son:

) Agotamiento muscular (por parto excesivamente prolongado, rápido y/o gran multiparidad).

) Sobredistensión uterina (por gestación múltiple, hidramnios o feto macrosoma).

) Corioamnionitis (fiebre, RPM prolongada).

Es necesario precisar lo siguiente: “*Un útero vacío y contraído no sangra*”

b) Retención de tejido placentario y/o coágulos³⁷

El acretismo placentario no es muy frecuente, sin embargo se registra alrededor de (1/2.500 partos) que con el correr de los años ha ido incrementándose. Luego del período de expulsión inmediatamente debería darse en un tiempo de 30 min el periodo de alumbramiento, es decir la expulsión de la placenta, al no ser así lamentablemente se podría estar frente a un cuadro de placenta adherente por una implantación anormal de la misma, que a mayor número de cicatrices uterinas y esto sumado a la existencia de placenta previa se traduce a un aumento de las probabilidades de éste cuadro siendo las más frecuentes las siguientes:^{4,45}

) Placenta acreta

) Placenta increta.

) Placenta Percreta.

La edad materna avanzada, la miomatosis uterina y el hecho de haber sufrido una HPP en un embarazo anterior hacen de ello factores de riesgo importantes lo que lleva a tener precaución en un cuadro de HPP, pero no hay que olvidar que hasta 2/3 de las HPP ocurren en mujeres sin ningún factor de riesgo.³⁷

2.2.4. Manejo inicial de la hemorragia post parto

Frente a un evento de HPP es vital una actuación inmediata y secuencial. Se debe contar con un plan de acción previamente establecido y que resulte familiar al personal de salud. El profesional obstetra tiene la competencia de identificar si una determinada maniobra para la corrección de la hemorragia es exitosa o por el contrario insuficiente, de este modo se procura que la demora en la aplicación de medidas sucesivas sea la mínima posible. Así mismo debe coordinarse ayuda

multidisciplinaria (médico, obstetra) en caso de no poder controlar la hemorragia con medidas generales. La conducta inicial ha de centrarse en mantener y/o recuperar la estabilidad hemodinámica de la paciente. Para ello ha de instaurarse fluidoterapia agresiva con solución de cloruro de sodio a razón 3:1 (300 cc de reposición por cada 100 perdidos).³⁸

Normalmente se considera una transfusión sanguínea cuando se tiene una pérdida entre 1 a 2 litros aproximadamente de sangre. En este contexto si se decidiera administrar 5 ó más concentrados de hematíes, además se debe agregar plasma fresco congelado con el afán de reducir el impacto de la coagulopatía dilucional. Así mismo se deberá administrar concentración de plaquetas, tener en cuenta sí el recuento de plaquetas disminuyera o estén por debajo de 20.000 estaríamos frente a una disfunción plaquetaria.³⁷

La concentración de hematíes hace que se incremente el hematocrito aproximadamente en un 3% y 6 concentrados de plaquetas hacen un incremento de 30.000/ microL en el recuento. La monitorización de los signos vitales es fundamental cada 30 minutos en todo este tiempo (pulso, frecuencia respiratoria, presión arterial, saturación de O₂). Cuando se está seguro que la hemoglobina se restauró a 8 gr/dl (hematocrito 21%), puede ser indicativo suspensión de la transfusión así como una vez alcanzada una recuento plaquetario 50.000, o tiempos de coagulación (TP y TTPa) normales. Si no se logrará mantener una saturación de oxígeno superior a 92%, se deberá agregar oxigenoterapia de soporte con mascarilla. Y colocar a la vez una sonda urinaria con la triple función con el fin de favorecer la contracción uterina (*por al vaciado vesical*), el control de diuresis es importante mantener un volumen diurético 30 ml/hora. Se debe considerar conforme se hace el manejo hemodinámico, habrá que indagar y hallar la causa exacta de la hemorragia para aplicar con más éxito la terapéutica.^{38,41}

2.2.5. Tratamiento etiológico de la hemorragia post-parto precoz

El Manejo y el tratamiento de la hemorragia postparto debe ser tratado de manera multidisciplinaria y en equipo por profesionales de la Salud; Es fundamental que se garantice la estabilidad hemodinámica de la mujer para lograrlo se deberá recurrir

a la administración de cloruro de sodio a chorro a razón de 3:1 (300 cc de reposición por cada 100 perdidos).^{36,37,38,42}

Walfish M, hace hincapié sobre el apoyo del profesional que maneja la anestesia quién debe conseguir la total relajación del útero, que en muchos casos es necesario utilizar los gases anestésicos volátiles como halotano o enflurano, que son muy buenos úterorelajantes. Inmediatamente tras, se administra un agente útero-tónico (oxitocina) para inducir la contracción miometrial y prevenir la reinversión y antibioterapia (cefalosporina en dosis única) para prevenir una endometritis.⁴¹

Para corregir un evento de inversión uterina con la placenta dentro del útero, es mejor que permanezca al interior y tratar de esperar un alumbramiento espontáneo por lo que no interfiere en las maniobras de restauración y extraerla sólo aumentará la pérdida sanguínea. Una HPP fehaciente es aquella cuando el alumbramiento de la placenta ya fue dado. En este contexto, casi siempre se debe a una atonía uterina, el primer paso es realizar un masaje manual del útero con evacuación de los coágulos del segmento uterino inferior. Simultáneamente se administran de forma secuencial fármacos uterotónicos iv.³⁸

- J Oxitocina (Syntocinon): 10 U IM ó 10-40 U/l en dilución. Actualmente es de primera elección. Para mantener la eficacia del fármaco es conveniente mantener la perfusión durante las siguientes 4-6 horas.^{38,37}
- J Metilergonovina (Methergin): 0,25 mg IM ó 0,125 mg EV cada 5 minutos (máx. 5 dosis). Tener en cuenta que está contraindicado en hipertensión arterial (*si la paciente cursara preeclampsia*). Frecuentemente se usa como coadyuvante de la oxitocina en caso de que ésta fuera insuficiente.^{36,37}
- J PG F2 alfa (Carboprost, Hemabate): 250 µg IM cada 15 minutos (máx. 8 dosis). Está contraindicado en enfermedad asmática, hepática o cardíaca. – PG E1 (Misoprostol, Cytotec): 400-600 µg vo o vía rectal. (Para conseguir una mayor velocidad de absorción, se recomienda una dosis habitual: 4 comprimidos de 200 µg vía rectal). Pueden aparecer efectos secundarios dosis-dependiente como temblor, fiebre^{36,37}

Ventaja: Pueden usarse como coadyuvantes de la oxitocina. Sin embargo las prostaglandinas por sí solas no están autorizadas para prevenir la HPP por sus importantes efectos secundarios.,³⁸

Según la actualización del protocolo del tratamiento de hemorragia obstétrica. Se menciona al ácido tranexámico que reduce la pérdida de sangre y la morbilidad por hemorragia postparto.^{38,42}

2.2.6. VALORES NORMALES DE LA RATA ALBINA HOSINAN

El presente estudio tomó los valores normales del estudio de Susana Orta Ma, Del Carmen Hernández Baro, Yvonne Córdova y Deisy Benites de la Facultad de Medicina de la UNAM, que trata del estudio hematológico de ratas albina hosinan, donde evaluaron todo concerniente a la biometría hemática de las ratas albina hosinan, en la que refieren detalles de los diferentes parámetros estudiados como los linfocitos que se encargan en conservar la integridad contra los invasores patógenos, las plaquetas elementos formes cuya función es mantener la homeostasis, los granulocitos que actúan como defensores contra gérmenes microbianos que producen la fagocitosis por medio de la opsonización y demás elementos descritos.⁴⁶

Tabla 1: Valores hematológicos normales en ratas referentes a Hb, Ho, Leu, Plaquetas⁴⁶

	Valores Normales
Hemoglobina (Hb) (g/ml)	15.2-17.5
Hematocrito (Ho) %	47-51
Eritrocitos millones/mm ³	6,9-8,2
Leucocitos (Leu) (/mm ³)	6,050-13,800
Plaquetas (/mm ³)	465,000-994,000

Fuente: Orta-Hernández-Córdova. Estudio en ratas. Rev. Fac. Med. UNAM 32;5 (setiembre-octubre)189-192;1989

Tabla 2: Valores normales de fórmula leucocitaria en ratas.⁴⁶

Valores Normales	
Linfocitos	45-69
Monocitos	0-5
Eosinófilos	1-5
Basófilos	0
Neutrófilos	25-44
Segmentados	

Fuente: Orta-Hernández-Córdova. Estudio en ratas. Rev. Fac. Med. UNAM 32;5 (setiembre-octubre)189-192;1989

Tabla 3: Valores normales en ratas de tiempo de sangrado, coagulación, protrombina y parcial de tromboplastina.⁴⁶

Valores Normales	
Tiempo de: sangrado (min)	1.0-4.3
Tiempo de coagulación (min)	2.2-3.5
Tiempo de protombina y parcial de tromboplastina.	10.1-14.2

Fuente: Orta-Hernández-Córdova. Estudio en ratas. Rev. Fac. Med. UNAM 32;5 (setiembre-octubre)189-192;1989

2.3 MARCO CONCEPTUAL

- 2.3.1. **Desgarros/laceraciones:** Son la segunda causa más frecuente de HPP luego de la atonía uterina. En los partos muchas veces traumáticos e instrumentados que requieren episiotomía se percibe un activo sangrado vaginal que además de reparar a través de una sutura también puede originarse hematomas vulvares y vaginales autolimitados que deben ser evacuados. En un momento la mujer puede presentar molestias de dolor en flanco y signos de hipovolemia lo que se debe de sospechar en ese momento es de un hematoma retroperitoneal, lo cual se procederá a una monitorización estricta y sí amerita realizar una exploración quirúrgica para reconocer los vasos sangrantes.³⁷
- 2.3.2. **Rotura uterina:** Lamentablemente los partos traumáticos (instrumentales, grandes extracciones, distocias) y la hiperdinamia / hiperestimulación uterinas son causas que pueden ocasionar el desquebrajamiento de la integridad de la pared del útero lo que lleva a una cirugía uterina previa, siendo la cesárea con histerotomía transversa segmentaria baja la más frecuente.³⁷
- 2.3.3. **Dehiscencia uterina:** Es muy raro que la dehiscencia sea una causa primordial de la hemorragia posparto, sin embargo el alejamiento de la capa miometrial que asienta sobre una cicatriz uterina previa puede resultar ser un evento molesto en la estabilidad de la paciente.³⁷
- 2.3.4. **Inversión uterina:** La Maniobra de Credé es una técnica, donde la excesiva tracción de cordón y presión sobre fondo uterino provoca la salida del fondo uterino en la cavidad endometrial. Dando pie a factores de riesgo importantes como es el acretismo placentario y el alumbramiento manual. Alteraciones de la coagulación: coagulopatías congénitas o adquiridas durante el embarazo.³⁷
- 2.3.5. **Congénitas:** enfermedad de Von Willebrand, Hemofilia tipo A.³⁷
- 2.3.6. **Adquiridas:** preeclampsia grave, Síndrome HELLP, embolia de líquido amniótico, abruptio placentae, sepsis.³⁷

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 UBICACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo entre los meses de enero y abril del 2020 en el laboratorio de farmacología de la escuela de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

3.2. TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio de investigación es de tipo experimental analítica, prospectivo porque los datos se recogieron hacia adelante mediante un instrumento.⁴⁸

3.3. NIVEL DE ESTUDIO

Explicativo - comparativo.⁴⁹

3.4. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El diseño que se empleó, fue un diseño experimental puro de postprueba únicamente y grupo control. Un experimento puro es aquel que compara grupos con manipulación de la variable independiente y equivalencia de los grupos, así mismo estos diseños llegan a incluir una o más variables independientes y una o más dependientes que pueden utilizar prepruebas y pospruebas para analizar la evolución de los grupos de antes y después del tratamiento experimental. Simbólicamente y de forma abreviada corresponde a: Experimental.^{48,49,50}

RGn	Xn	On
RGc	_____	Oc

Dónde:

RGn₁ : Corresponde a los grupos experimentales (N°s de ratas para cada tratamiento), organizados aleatoriamente.

X : Estimulo. (concentración del ácido tranexámico y oxitocina)

O_{1,2} : Observación en los grupos experimental y control. (hemorragia postparto).^{47, 48,49}

Tabla 4. **Distribución de los grupos para comprobar el efecto del ácido tranexámico versus la oxitocina en hemorragia postparto en ratas a distintas dosis. Ayacucho 2020.**

Tratamiento Lote	Ac.Tx (0.5ml)	Ac.Tx (1.0ml)	Ac.Tx (1.5ml)	OX (0.3ml)	OX (0,75ml)	OX (1,5ml)	B/D	B S/D	Blanco
Lote I (5 ratas)	X								
Lote II (5 ratas)		X							
Lote III (5 ratas)			X						
Lote IV (5 ratas)				X					
Lote V (5 ratas)					X				
Lote VI (5 ratas)						X			
Lote VII (5 ratas)							X		
Lote VIII (5 ratas)								X	
Lote IX (5 ratas)									X

Ac. Tx: Acido Tranexámico OX: oxitocina B/D: Blanco desangrado S/D: Sin desangrar

3.5. POBLACIÓN

Estuvo conformado por ratas albinas cepa hosinan (*con certificado del Colegio veterinario del Perú, acreditando su condición*).

3.6. MUESTRA

La muestra motivo de estudio, estuvo conformado por 45 ratas albinas cepa hosinan púerperas post parto con peso entre 300 +/- 50 g, adquiridas del Instituto Nacional de salud, trasladadas al Bioterio de la Escuela de Farmacia mantenidas a temperatura ambiente con agua ad libitum; y alimento balanceado.

3.7. MUESTREO

Probabilístico y aleatorio. Es un diseño completamente al azar que es el más simple de todos los diseños que se utilizan para comparar dos o más tratamientos, dado que solo consideran dos fuentes de variabilidad: los tratamientos y el error aleatorio así mismo considera este diseño que las corridas experimentales se realizan en orden aleatorio completo, de esta manera si durante el estudio se hacen un total de N pruebas, éstas se corren al azar.^{48,49}

3.8. CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.8.A. Criterios de Inclusión

Z Ratas hembras de cepa hosinan.

Z Ratas adultas (edad entre 8 a 10 meses).

Z Ratas con variación de peso no mayor de 350g.

Z Ratas sin alteraciones físicas.

Z Ratas con parto previo.

3.8.B. Criterios de Exclusión

- Ratas que no hayan parido.
- Ratas preñadas.
- Ratas con malformaciones.
- Ratas enfermas.
- Ratas con pesos menores al estipulado en el estudio.

3.9. UNIDAD DE ESTUDIO A

Unidad de observación: Rata puérpera que se le indujo a hemorragia

3.10. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Técnica: En el presente estudio se utilizó la técnica de la Observación y se procedió a la recolección de datos a través de la percepción directa de los hechos y el instrumento es la guía de observación referente a la variable independiente.

Métodos instrumentales para la recolección de datos: Para la determinación del efecto antifibrinolítico del ácido tranexámico versus la oxitocina se procedió previamente a una inducción hemorrágica a las ratas. Y luego se procedió a medir su hemoglobina y demás parámetros hematológicos.

Volumen de inyección: Se administró ácido tranexámico Versus oxitocina de acuerdo a la tabla 4.

3.11. PROTOCOLO DE GUÍA DE EXPERIMENTACIÓN

Mediante el cual se procedió a emprender los fenómenos propios de la experimentación de modo que se obtuvo, de acuerdo a lo programado, estando atenta a las diferentes respuestas a reacciones específicas que se puedan dar como a otros eventos.²

3.11.1 Animales

Los animales recibieron atención humanitaria, fueron ratas hembras púerperas de la especie albina-hosinan (n total=45) las cuales se alojaron individualmente en jaulas de plástico estándar con agua y alimentos disponibles. Las ratas pesaron entre 300 a 350 g en el momento del experimento. Se mantuvieron con un ciclo de 12 h de luz y 12 h de oscuridad, a temperatura de 35-36°C.

3.11.2. Determinación del efecto hemorrágico^{2,17}

3.11.3. Procedimiento:

En primer lugar, los animales fueron anestesiados con Pentobarbital sódico (Halatal 6,5 g/100ml), trasladadas a una cámara de observación. Inmediatamente después se tomaron las temperaturas colónicas con un termómetro anal insertándolo aproximadamente 5 cm más allá del ano, lo cual se registró antes del traumatismo un 36,5 °C y después del traumatismo oscilo entre 35 a 36°C a lo largo de la experimentación. El traumatismo se realizó por punción con aguja N°21, a nivel de los 8 mm distales de ésta, tratando de removerla, (*causándole traumatismo*) se permitió que la sangre fluya libremente y se dejó gotear sobre una gasa previamente pesada, se tuvo en cuenta la fuente de calor radiante para minimizar la variabilidad en el flujo sanguíneo de la cola. (*administración de los fármacos en cuestión de acuerdo a las dosis crecientes*), siguiendo 3 min de período de equilibrio, con un intervalo de 20 minutos entre cada infusión de fármaco, se desangraron de forma intermitente hasta producir (shock severo). Después de la inducción de choque, los animales recibieron 0,5; 1.0; y 1,5 mL de ácido tranexámico (30 mg/kg) IM respectivamente. Así mismo se procedió en el grupo de oxitocina (10 UI) que recibieron 0,3; 0,75 y 1,5 mL.^{2,17}. Después de 20 minutos se procedió a realizar punción cardíaca recolectando sangre arterial directamente del corazón para que finalmente proceder a realizar los análisis hematológicos.

Fueron evaluados los siguientes parámetros hematológicos: hemograma, volumen corpuscular medio (VCM); hemoglobina corpuscular medio (HCM); Concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH); Hemoglobina (Hb); Tiempo de coagulación (TC); Tiempo de sangría (TS); Tiempo de protrombina (TP)

Los animales fueron distribuidas al azar en 8 grupos con 5 animales por grupo. En primera instancia ácido tranexámico con sus 3 grupos (cada grupo de 5 ratas) con a diferentes dosis, oxitocina con 3 grupos a distintas dosis.

Oxitocina y Acido tranexámico (Fármacos para reducir el sangrado en modelo experimental de rata, Ac. Tx como fármaco para el control de hemorragia).^{2,17}

Fueron fármacos considerados como control positivo, por la acción de reducir el sangrado)

-) Grupo I: Se administró ácido tranexámico 0,5 mL, por vía IM empleando una jeringa de 1mL.
-) Grupo II: Se administró ácido tranexámico 1.0 mL por vía IM, empleando una jeringa de 5 mL.
-) Grupo III: Se administró una dosis de Ac. tranexámico 1,5 mL por vía IM empleando una jeringa de 5 mL.
-) Grupo IV: Se administró una dosis de oxitocina 0,3mL IM empleando una jeringa de 1mL.
-) Grupo V: Se administró una dosis de oxitocina 0,75mL IM empleando una jeringa de 1mL.
-) Grupo VI: Se le administró una dosis de oxitocina 1,5 mL IM empleando una jeringa de 5mL.
-) Grupo VII: grupo de 05 ratas desangradas.
-) Grupo VIII: grupo de 05 ratas sin sangrar.
-) Blanco. (5 ratas)

Si algún animal en estudio sobreviviera a este experimento, el animal fue sacrificado sin dolor al final del experimento con dosis excesiva 100 mg/kg halatal 6,5 g/100mL, i.v.).

3.12. MÉTODO DE ANÁLISIS DE DATOS

El procesamiento de la información y análisis estadístico fue realizado tomando en cuenta lo señalado por Gutiérrez Román de la Vara⁵⁰ para un diseño completamente al azar. Este procesamiento y análisis se realizó Microsoft Excel 2018 y el paquete estadístico Minitab 22.0

Estadística descriptiva: Para realizar la información se construyó tablas de distribución de frecuencia de una entrada con sus valores absolutos. Se calculó la media y desviación estándar.

Estadística inferencial: Los datos fueron procesados con el paquete estadístico Minitab versión 22.0. Los resultados se analizaron con el análisis de varianza (ANOVA) para evaluar el efecto significativo de los tratamientos con un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0,05$) y como se encontró efecto significativo se realizó la prueba de comparación de medias múltiples de Tukey para determinar las diferencias significativas entre los tratamientos.

IV RESULTADOS

Tabla 5. Valores hematológicos en ratas antes de la administración del ácido tranexámico versus oxitocina, Ayacucho 2020.

Base	Control	Valores normales
Hematocrito (%)	47,8±3,9 ^a	47-51%
Hemoglobina (g/dL)	15,7±1,5 ^a	15,2-17,5 gr %
Plaquetas (/mmc)	662,4±157 ^c	465,000-994,000/mmc
Tiempo de sangría(min)	2,7±0,7 ^a	1min-4,30min
Tiempo de protrombina(seg)	13,1±1,2 ^{a,b}	10,1–14,2 seg
Tiempo de coagulación(min)	3,2±0,5 ^a	2,2min–3,5 min
Peso (gr)	300 gr	250-450gr
Temperatura (°C)	36,5	36-37°C

Diferentes letras en la misma fila indican que existe diferentes significativa ($p < 0,05$) valores presentados en promedios \pm desviación estándar. Valores normales de las ratas⁵⁰

Fuente: Eficacia del ácido tranexámico versus oxitocina en hemorragia post. parto en ratas, Ayacucho 2020.

Descripción: La Tabla 5, presenta los valores hematológicos en ratas antes de la administración de ácido tranexámico versus oxitocina. Las ratas púerperas tuvieron un promedio de hematocrito de 47,8% hemoglobina 15,7 g% de recuento de plaquetas 662,000mmc, tiempo de sangría 2,7 minutos tiempo de protrombina 13,1 segundos, tiempo de coagulación 3,2 minutos con un peso de 300 g y 36,5°C de temperatura. Lo cual existe una diferencia significativa en el marcador tiempo de protrombina con 13,1 segundo.

Tabla 6. Valores hematológicos en inducción de hemorragia post. parto en ratas después de la administración del ácido tranexámico, Ayacucho 2020.

HEMATOLOGÍA	ACIDO TRANEXÁMICO		
	0,5mL	1,0mL	1,5mL
Neutrófilos (%)	34,80±9,7 ^b	35,60±10,0 ^{a,b}	42,2±4,4 ^{a,b}
Linfocitos (%)	60,80±9,71 ^a	58,80±9,52 ^{a,b}	53,00±4,06 ^{a,b}
Abastoados (%)	0,4±0,89 ^b	0,4±0,5 ^b	0,2±0,4 ^b
Plaquetas (mmc)	724,0±182,4 ^{b,c}	955,6±40,9 ^{a,b}	987,6±24,1 ^a
Hemoglobina (g/dL)	16,06±1,3 ^a	16,42±0,6 ^a	16,06±1,5 ^a
Hematocrito (%)	50,20±3,0 ^a	48,7±1,9 ^a	48,8±3,3 ^a
HbCM (pg)	33,7±1,2 ^a	31,92±1,1 ^{b,c}	31,18±1,18 ^{b,c}
CCMH (%)	31,86±0,8 ^{a,b,c}	31,0±0,5 ^{b,c,d}	32,62±0,37 ^a
Tiempo de sangría (min)	3,4±0,9 ^{ab}	1,6±0,3 ^{c,d}	0,9±0,09 ^d
Tiempo de protrombina(seg)	13,5±0,8 ^a	11,5±0,5 ^{b,c,d}	9,76±0,7 ^d
Tiempo de coagulación(min)	3,07±0,6 ^{a,b}	2,36±0,2 ^{b,c}	1,67±0,36 ^c

Diferentes letras en la misma fila indican que existe diferentes significativa ($p < 0,05$) valores presentados en promedios \pm desviación estándar

Fuente: Eficacia del ácido tranexámico versus oxitocina en hemorragia post. parto en ratas, Ayacucho 2020.

Descripción: En la tabla 6 se presenta los valores hematológicos en inducción de HPP en ratas púerperas después de la administración de ácido tranexámico (0,5;1,0;1,5 mL) donde; los valores promedio de la hematología con la concentración de 0,5mL de ácido tranexámico es: 34% de neutrófilos; 60,8% de linfocitos; 0,4% de abastoados; 724 mmc de recuento de plaquetas; 16,06 gr% de hemoglobina; 50,2% de hematocrito; 33,7pg hemoglobina corpuscular media; 31,8% concentración corpuscular media de hemoglobina; 3,4 segundos de tiempo de sangría; 13,5 segundos tiempo de protrombina y 3,0 segundos de tiempo de coagulación.

Los valores promedio de la hematología con la concentración de 1,0 mL de ácido tranexámico es de: 35,6% de neutrófilos; 58,8% de linfocitos, 0,4% de abastoados; 955,6 mmc de recuento de plaquetas: 16,4 gr% de hemoglobina, 48,7% de

hematocrito; 31,9pg hemoglobina corpuscular media; 31,0% concentración corpuscular media de hemoglobina; 1,6 segundos de tiempo de sangría, 11,5 segundos tiempo de protrombina y 2,36 segundos de tiempo de coagulación.

Así mismo Los valores promedio de la hematología con la concentración de 1,5 mL de ácido tranexámico es de: 42,2% de neutrófilos; 53,0% de linfocitos; 0,2% de abastoados; 987,6 mmc de recuento de plaquetas; 16,0gr% de hemoglobina, 48,8% de hematocrito; 31,1pg hemoglobina corpuscular media; 32,6% concentración corpuscular media de hemoglobina; 0,9 segundos de tiempo de sangría; 9,76 segundos tiempo de protrombina y 1,67 segundos de tiempo de coagulación.

Tabla 7. Valores hematológicos en inducción de hemorragia post. parto en ratas después de la administración del Oxitocina, Ayacucho 2020.

HEMATOLOGÍA	OXITOCINA		
	0,3mL	0,75mL	1,5mL
Neutrófilos (%)	37,8±12,76 ^{a,b}	35,2±5,63 ^b	52±4,5 ^a
Linfocitos (%)	57,2±13,92 ^{a,b}	61,2±6,4 ^a	43,6±3,91 ^b
Abastoados (%)	0,4±0,9 ^b	1,2±1,3 ^b	3,8±1,5 ^a
Plaquetas (mmc)	651,8±149,5 ^c	850,6±168,3 ^{ab,c}	949,2±21,3 ^{a,b}
Hemoglobina (g/dL)	15,54±2,3 ^a	14,9±0,9 ^a	16,4±1,0
Hematocrito (%)	49,2±3,2 ^a	46,6±2,9 ^a	50,8±2,4 ^a
HbCM (pg)	32,4±0,9 ^{a,b}	30,9±0,6 ^{b,c}	31,8±0,4 ^{b,c}
CCMH (%)	32,04±0,8 ^{a,b}	30,9±0,57 ^{c,d}	31,3±0,6 ^{b,c,d}
Tiempo de sangría (min)	3,7±0,8 ^a	2,4±0,3 ^{b,c}	2,09±0,07 ^{c,d}
Tiempo de protrombina (seg)	13,68±1,0 ^a	13,1±1,1 ^{a,b}	12,2±0,5 ^{ab,c}
Tiempo de coagulación (min)	3,06±0,2 ^{a,b}	3,06±0,4 ^{a,b}	2,5±0,2 ^{ab}

Diferentes letras en la misma fila indican que existe diferentes significativa ($p < 0,05$) valores presentados en promedios \pm desviación estándar

Fuente: Eficacia del ácido tranexámico versus oxitocina en hemorragia post. parto en ratas, Ayacucho 2020.

Descripción: En la tabla 7 se presenta los valores hematológicos de las ratas puérperas versus diferentes concentraciones del oxitocina (0,3;0,75;1,5 mL) donde; los valores promedio de la hematología con la concentración de 0,5mL de oxitocina es: 37,8% de neutrófilos; 57,2% de linfocitos; 0,4% de abastoados, 651,8 mmc de recuento de plaquetas; 15,54 gr% de hemoglobina, 49,2% de hematocrito, 32,4pg hemoglobina corpuscular media; 32,0% concentración corpuscular media de hemoglobina; 3,7 minutos de tiempo de sangría, 13,6 segundos tiempo de protrombina y 3,06 minutos de tiempo de coagulación.

Los valores promedio de la hematología con la concentración de 0,75 mL de oxitocina es de: 35,2% de neutrófilos, 61,2% de linfocitos, 1,2% de abastoados,

850,6 mmc de recuento de plaquetas, 14,9 gr% de hemoglobina, 46,6% de hematocrito, 30,9pg hemoglobina corpuscular media; 30,9% concentración corpuscular media de hemoglobina; 2,4 minutos de tiempo de sangría, 13,1 segundos tiempo de protrombina y 3,06 minutos de tiempo de coagulación.

Así mismo los valores promedio de la hematología con la concentración de 1,5 mL de oxitocina es de: 52,0% de neutrófilos, 43,6% de linfocitos, 3,8% de bastonados, 949,2 mmc de recuento de plaquetas, 16,4 gr% de hemoglobina, 50,8% de hematocrito, 31,8pg hemoglobina corpuscular media; 31,3% concentración corpuscular media de hemoglobina; 2,09 minutos de tiempo de sangría; 12,2 segundos tiempo de protrombina y 2,5 minutos de tiempo de coagulación.

Tabla 8. Valores hematológicos en inducción de hemorragia post. parto en ratas después de la administración del ácido tranexámico versus oxitocina, Ayacucho 2020.

HEMATOLOGÍA	ÁCIDO TRANEXÁMICO			P-value	OXITOCINA		
	0,5mL	1,0mL	1,5mL		0,3mL	0,75mL	1,5mL
Neutrófilos (%) 25-44	34,80±9,7 ^b	35,60±10,0 ^{a,b}	42,2±4,4 ^{a,b}	0.011	37,8±12,7 ^{a,b}	35,2±5,6 ^{3b}	52±4,5 ^a
Linfocitos (%) 45-69	60,80±9,71 ^a	58,80±9,52 ^{a,b}	53,00±4,06 ^{a,b}	0.022	57,2±13,92 ^{a,b}	61,2±6,4 ^a	43,6±3,91 ^b
Abastoados (%) 1-7	0,4±0,89 ^b	0,4±0,5 ^b	0,2±0,4 ^b	0.000	0,4±0,9 ^b	1,2±1,3 ^b	3,8±1,5 ^a
Plaquetas(mmc) 465-994,000	724,0±182,4 ^{b,c}	955,6±40,9 ^{a,b}	987,6±24,1 ^a	0.000	651,8±149,5 ^c	850,6±168,3 ^{ab,c}	949,2±21,3 ^{a,b}
HbCM (pg) 30,0	33,7±1,2 ^a	31,92±1,1 ^{b,c}	31,18±1,18 ^{b,c}	0.000	32,4±0,9 ^{a,b}	30,9±0,6 ^{b,c}	31,8±0,4 ^{b,c}
CCMH (%) 31,00	31,86±0,8 ^{a,b,c}	31,0±0,5 ^{b,c,d}	32,62±0,37 ^a	0.000	32,04±0,8 ^{a,b}	30,9±0,57 ^{c,d}	31,3±0,6 ^{b,c,d}
Tiempo de sangría(min) 1-4,3	3,4±0,9 ^{ab}	1,6±0,3 ^{c,d}	0,9±0,09 ^d	0.000	3,7,2±0,8 ^a	2,4±0,3 ^{b,c}	2,9±0,07 ^{c,d}
Tiempo de protrombina _(seg) 10,1-14,2	13,5±0,8 ^a	11,5±0,5 ^{b,c,d}	9,76±0,7 ^d	0.000	13,68±1,0 ^a	13,1±1,1 ^{a,b}	12,2±0,5 ^{ab,c}
Tiempo de coagulación _(min) 2,2-3,5	3,07±0,6 ^{a,b}	2,36±0,2 ^{b,c}	1,67±0,36 ^c	0.000	3,06±0,2 ^{a,b}	3,06±0,4 ^{a,b}	2,5±0,2 ^{ab}

Diferentes letras en la misma fila indican que existe diferentes significativa ($p < 0,05$) valores presentados en promedios \pm desviación estándar

Fuente: Elaboración propia. Eficacia del ácido tranexámico versus oxitocina en hemorragia post. parto en ratas, Ayacucho 2021.

Descripción: En la Tabla 8 se muestra el análisis de la comparación de modelo de varianza (ANOVA) con el objetivo determinar las diferencias significativas en las diferentes dosis de ácido tranexámico y oxitocina con un nivel de confianza del 95% ($p < 0,05$) y la prueba de Tukey. Siendo el % de neutrófilos estadísticamente significativa con un P valor 0,011% linfocitos con un P valor = 0,022% abastoados con un P valor = 0,000; recuento de plaquetas con un P valor = 0.000; hemoglobina corpuscular media con un P valor = 0,000; concentración corpuscular media de hemoglobina con un P valor = 0.000; tiempo de sangría con un P valor = 0,000; tiempo de protrombina con un P valor = 0,000; y finalmente el tiempo de coagulación con un P valor = 0.000. Cabe resaltar que existen discrepancias entre los investigadores como

León *et al*⁶ en su estudio sobre “*Valores hematológicos y bioquímicos de las ratas*” las diferencias entre los componentes de la sangre entre los animales adultos, algunos encuentran diferencias estadísticas al igual que nuestro estudio

V. DISCUSIÓN

En la tabla 5. Se muestra los valores hematológicos en inducción de hemorragia postparto en ratas antes de la administración del ácido tranexámico versus oxitocina; donde se presenta los valores de las ratas puérperas dentro de los parámetros normales, el cual registra estar dentro de los parámetros normales reportados por diferentes autores, en especial según **Orta et al**⁴⁶ que trató sobre el estudio hematológico de la rata y reportó valores similares al nuestro. Coincidiendo nuestro trabajo con el de **Roy et al**¹⁷ en su estudio sobre la prolongación de la supervivencia después de un control de hemorragia en ratas, también realizó el procedimiento de inducción de ratas y reportó valores hematológicos de las ratas. **León et al**⁶ también reportó valores hematológicos y bioquímicos de las ratas. Como también **Arredondo D**²⁶ en su estudio “Alteraciones hematológicas en ratas Sprague Dawley expuestas a diferentes concentraciones de AlCl₃” también reportó valores hematológicos de las ratas antes del procedimiento de su estudio.

En la tabla 6. Se muestra los valores hematológicos en inducción de hemorragia post parto en ratas después de la administración de ácido tranexámico; donde a medida que se incrementa la dosis de ácido tranexámico (0,5;1,0; 1,5 mL) se observa una mejora de los parámetros hematológicos de las ratas puérperas como es: el recuento de plaquetas de 724 mmc (0,5ml) a 955 mmc (1,0 mL) y 987mmc respectivamente (1,5 mL); lo que se traduce que habrá mayor participación de actividad antifibrinolítica. Teniendo similitud con nuestro estudio los resultados reportados por **Roy et al.**¹⁷ donde después de una inducción de la hemorragia en ratas y luego tratadas con ácido tranexámico éstas tuvieron clara supervivencia prolongada, traduciéndose en un evento antifibrinolítico. También reportó que la hemoglobina de 13,9 (g/dL) bajo a 8 g/dL y el tiempo de coagulación disminuyó ligeramente, sin embargo no observaron aumento de la fibrinólisis señalando que el ácido tranexámico es capaz de proporcionar protección contra un choque hemorrágico. En nuestro caso concerniente a la variable hemoglobina luego de la administración del ácido tranexámico en las dosis (0,5;1,0;1,5 mL) se mantuvo bastante estable (16,06-16,42-16,06) gr% respectivamente, durante el periodo de choque al que fueron inducidos, además no hubo aumento de lisis de coágulo, hubo un ligero aumento del tiempo de coagulación de 3,07seg a 1,67seg con la

administración de la dosis 1,5 mL de ácido tranexámico lo cual evidenció una clara mejora. El mismo estudio de Roy et al, estableció que el ácido tranexámico es óptimo para la inhibición de la fibrinólisis. Clínicamente los resultados son consistentes con la experiencia, el efecto individual, señalando la inhibición de la plasmina en la actividad fibrinolítica, en la que el ácido tranexámico parece tener un índice general significativo, puede ser muy significativo sin embargo no podrían extrapolarse al humano, coincidiendo con nuestro trabajo una vez más.

Nuestro estudio también coincide con el estudio de **Wu et al.**,²⁴ en la que refiere, una dosis de ácido tranexámico administrada tempranamente en un modelo de rata retrasa significativamente la aparición de coagulopatía traumática aguda aumentando el tiempo de protrombina y reduciendo la fibrinólisis en el sitio de la lesión tisular.

Los resultados concernientes al parámetro tiempo de protrombina se observa una mejora a medida que se incrementa la dosis de ácido tranexámico (0,5; 1,0; 1,5 mL) de 13,5-11,5-9,7 segundos respectivamente, lo que significa que la sangre se coagula más rápido y se interpreta positivamente ya que cuando se registra un sangrado la herida se tapona rápidamente convirtiendo el fibrinógeno en fibrina y ésta unida a las plaquetas tiene la función de impedir el sangramiento. El tiempo de protrombina que nuestro estudio reporta es congruente al que señala Wu et al.,³³ por la mejora en este parámetro a medida del incremento de la dosis de ácido tranexámico.

Nuestro estudio también registró un ligero ascenso en el parámetro cantidad de neutrófilos de acuerdo a la dosis creciente del ácido tranexámico; (0,5-1,0-1,5 mL) respectivamente en (34,8; 35,60; 42,2) %; esto se debe a una respuesta inmediata de defensa que el organismo de la rata hace frente al procedimiento al que está siendo expuesto, son variables fisiológicas propias de la madre, tales como el estrés producido en la manipulación de los animales para la obtención de la muestra.¹⁵

De igual modo se tuvo diferencias significativas con respecto a la cantidad de linfocitos, abastados, hematocrito, HbCM, CCMH, tiempo de sangría, protrombina y coagulación, resultados similares al que encontró **León et al**⁶ reportando diferencias significativas en hemoglobina, plaquetas, VCM y neutrófilos generando tendencia en una disminución en los parámetros en

hematocrito, eritrocitos, VCM y leucocitos totales a medida que incrementa la edad y menciona que las medias de hematocrito y eritrocitos son menores por su misma condición de hembras.

Trasladando el concepto de hemorragia postparto en mujeres según **Hunt et al**¹⁴ asume que el ácido tranexámico inhibe la degradación del colágeno V mediada por la plasmina lo cual contribuye significativamente a la prevención de lesiones mejorando la perfusión microvascular y no reporta daños efectos secundarios negativos. **Shakur et al**⁵ en su estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, el CRASH 2 refiere que el ácido tranexámico reduce significativamente la mortalidad y menciona que por primera vez un fármaco se ha mostrado capaz de disminuir la letalidad del shock hemorrágico, así mismo concluyó que el ácido tranexámico redujo la muerte por sangrado en casi un tercio de semana. **Andrew DS**⁴ hizo un barrido limpio para el ácido tranexámico en el tratamiento de la hemorragia posparto: concluyendo que no solo reduce las muertes por sangrado en un 20% sino es rentable en países con un alto riesgo inicial de muerte por hemorragia postparto. **Hayley et al**¹⁶ en su estudio *woman* ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo muestra que el ácido tranexámico reduce significativamente la muerte por sangrado en mujeres con hemorragia postparto. Es así que el ácido tranexámico debe utilizarse inmediatamente después de instalado el cuadro de HPP reduciendo el riesgo de muerte de la mujer y los efectos adversos son mínimos. **Muñoz et al**⁷ refiere que el ácido tranexámico, un antifibrinolítico barato y ampliamente utilizado, que disminuye significativamente la mortalidad en pacientes con trauma y cursan cuadros de shock hemorrágico, sin un incremento adicional de complicaciones trombóticas. Así mismo **González SL**¹² En su estudio como variante terapéutica precoz para detener el sangrado y evitar el resangrado en los pacientes con sangrado digestivo alto no variceal, manifiesta que los efectos del uso del ácido tranexámico fueron alentadores, redujo de modo satisfactorio tras su administración y el riesgo de mortalidad disminuyó. **Sentilhes et al.**²⁷ cataloga al ácido tranexámico como un fármaco económico y fácil de administrar que se puede agregar al manejo de rutina de los partos por cesárea en las salas de parto, el ácido tranexámico es un candidato prometedor para prevenir la hemorragia postparto después de estos partos, que según su estudio mostró una reducción de HPP de un

20% a un 12%. Finalmente, **Yimeng et al.**,²⁸ aseguró en su estudio que los pacientes tratados con ácido tranexámico tuvieron una reducción en la pérdida de sangre total. Finalmente evidenciando claramente la supervivencia de los animales dado que el ácido tranexámico tiene una semivida plasmática bastante corta de 80 a 120 min y casi el 95% se excreta vía renal. Se podría especular que una dosis de mantenimiento de ácido tranexámico a comparación de la dosis inicial debería prolongar y mejorar los efectos beneficiosos del ácido tranexámico y mejorar el resultado de este experimento.

En la tabla 7. Se presenta los valores hematológicos en inducción de HPP en ratas después de la administración de oxitocina a diferentes dosis (0,3; 0,75 y 1,5 mL) respectivamente en la que se puede observar que en la dosis de 0,3mL, los valores de hemoglobina es de 15,54 g/dL y hay un incremento a un 16,4 g/dL con la dosis de 1,5ml (*es decir de un 0,86 g/dL*), lo cual se traduce en un ligero incremento de éste parámetro hematológico, favoreciendo a la supervivencia de los animales, coincidiendo con el estudio de **Roy et al.**,¹⁷ donde después de una inducción de la hemorragia en ratas y luego tratadas con un antifibrinolítico éstas tuvieron una clara supervivencia prolongada. Así mismo se observa un incremento en las cifras de recuento de neutrófilos, de (37,8-35,2-52,4) % linfocitos de (57,2-61,2-43,6)% hematocrito de (49,2-46,6-50,8)% respectivamente, **Arredondo D**²⁶ menciona en su estudio de alteraciones hematológicas en ratas, que el zinc es un elemento que se encuentra en eritrocitos, leucocitos y plaquetas y tiene un papel preponderante en el mecanismo de la hemostasia donde una activación plaquetaria, el zinc es liberado al plasma ocasionando protección frente a un inminente proceso de fibrinólisis. **León et al**⁶ refiere que esta situación se da por su misma condición de hembras y a medida que se incrementa la edad. Así mismo coincide nuestro estudio al reportado por **Ryan et al**² quién en su estudio sobre la eficacia de fármacos hemostáticos aprobados por el FDA para mejorar la supervivencia y reducción de hemorragia en modelos de hemorragia en ratas, reportó que la hemoglobina, hematocrito y plaquetas disminuyeron ligeramente ($p < 0,01$) así también se reportó un ligero aumento del tiempo de protrombina ($p < 0,01$), lo que hace referencia que la aplicación de fármacos hemostáticos solos o en combinación no altera en gran

medida el tiempo de sangrado en modelos de hemorragia incontrolada en ratas, coincidiendo de ésta manera con nuestro trabajo. **Rojas JR**³⁴ en su estudio de efecto oxitócico a diferentes dosis (0,5; 1,0; 2 mg/mL) en el útero aislado de cobayos demostró que no siempre la de mayor concentración exprese el mayor grado de contractilidad como fue el de la dosis de 0,5 mg/mL que resultó ser la de mayor eficacia contráctil con un 71,4%.

Trasladando el concepto de la variable oxitocina frente a la exposición de una hemorragia, hacer referencia a los resultados de **Lotta et al**²² en la que señala que cuando se agrega una dosis alta de oxitocina versus una dosis baja para la estimulación del trabajo de parto en mujeres nulíparas no resultó ventajoso, es más recomendaron un régimen a dosis bajas de oxitocina para evitar eventos innecesarios de taquisístolia y sufrimiento fetal. Coincidiendo con nuestro estudio que a la medición de los diferentes parámetros hematológicos a distintas dosis de oxitocina no se registró grandes cambios. Así mismo **Camacho CF**¹⁵ En su estudio menciona que el fármaco de elección para el tratamiento de la HPP es la oxitocina con una dosis inicial de 5 a 10 UI en bolo lento y seguido en infusión por 4 a 6 horas, aquellos fármacos catalogados de segunda, tercera línea deberán ser administrados conforme a la respuesta clínica observada y a un manejo instaurado, de acuerdo a protocolos institucionales y disponibilidad inmediata de personal de salud que éste capacitado y posea habilidades que le permita enfrentar con éxito la situación y manejar con destreza las medidas generales y reanimación. También cabe señalar a **Indacochea et al**³⁰ sobre la comparación de oxitocina con otro fármaco de iguales características en la prevención de la hemorragia posparto, resultando la oxitocina superada por el otro agente en cuestión, reporte al cual coincide nuestro estudio.

Así mismo **Inga et al**³³ en su estudio sobre el manejo activo del alumbramiento y prevención de hemorragias en parturientas, refieren que la oxitocina es el fármaco de elección en la prevención de las HPP así como lo señala la normativa del Ministerio de Salud y ésta puede ser usada con otros oxitócicos bajo una monitorización estricta.

En la tabla 8, se muestra los valores hematológicos en inducción de HPP en ratas después de la administración del ácido tranexámico versus oxitocina a diferentes dosis; donde el ácido tranexámico en el recuento de plaquetas con una dosis de 1,5ml marca un ascenso de este hasta 987,6 (plaquetas) frente a una dosis de oxitocina (0,3ml) de 651,8 (plaquetas) y agregándole más dosis de oxitocina (1,5 ml) apenas alcanza un 949,2mmc (plaquetas) no siendo superado por la oxitocina. Así mismo en el tiempo de coagulación donde; el ácido tranexámico con una dosis de 1,5mL alcanza 1,67min frente a una dosis de oxitocina de 0,75mL que marca 3,06 minutos y con una dosis de 1,5ml de oxitocina alcanza 2,5min de igual modo no siendo superado por la oxitocina. Lo mismo se observa con el resto de parámetros hematológicos en algunos hay una ligera mejora o una lectura trasversal del ácido tranexámico frente a los valores con la dosis de la oxitocina. Al respecto en el estudio de **Ryan et al**² reporta para contrarrestar un trauma hemorrágico en ratas ya sea individualmente o en combinación no existe alteración en el tiempo de sangrado y los fármacos hemostáticos utilizados en su estudio no producen efectos beneficiosos en el tiempo de supervivencia de las ratas. Así mismo menciona en su estudio que después de inducir a una lesión hepática letal a ratas reportaron referente a los parámetros de hematocrito, hemoglobina y plaquetas una disminución sin diferencias significativas entre los grupos o manteniéndose casi estable, es así que el cambio de plaquetas desde la línea base al tratamiento se incrementó ligeramente en el grupo ácido tranexámico en relación con el grupo de control del vehículo ($p=0,02$) coincidiendo con nuestro trabajo de estudio. También **Wu et al**²⁴ menciona al respecto en su estudio de eficacia del ácido tranexámico con coagulopatía traumática aguda (ATC) con politraumatismo y hemorragia en un modelo de ratas, reporta que una administración temprana del ácido tranexámico retrasa significativamente el desarrollo de una coagulopatía registrando un aumento del tiempo de protrombina, coincidiendo con nuestro estudio donde también se procedió a administrar tempranamente el ácido tranexámico a las ratas según el método experimental adoptado, registrando parámetros positivos del ácido tranexámico versus la oxitocina. Así mismo **Roy et al**¹⁷ en su estudio reporta que después de someter a un traumatismo e inducción a hemorragia las ratas y administrarles ácido tranexámico la supervivencia fue muy clara y los parámetros

hematológicos mostraron diferencias coincidiendo con nuestro trabajo donde también reportamos diferencias hematológicas como en plaquetas que se registra diferencias significativas frente a la oxitocina. También al comparar con el estudio de **Rojas JR**³⁴ que registró el efecto oxiótico de la flor de retama a diferentes concentraciones (0,5; 1,0; 2 mg/mL) frente al útero aislado de cobayos, reporta que la de menor concentración tuvo mejor efecto oxiótico frente a mayores concentraciones coincidiendo con nuestro trabajo donde los resultados frente a diferentes concentraciones de oxitocina (0,3;0,75;1,5 mL) algunas se mantuvieron y no se registraron grandes diferencias, ya que la oxitocina por ser una hormona que estimula selectivamente a las células de los músculos lisos del útero aumenta la permeabilidad al sodio de las membranas de las miofibrillas produciendo contracción rítmica.

Trasladando los conceptos a humanos, mencionamos a **Peitsidis et al.**,³ reporta en su estudio clínico que el ácido tranexámico reduce la cantidad de sangre perdida después del parto durante las cesáreas y los partos vaginales, y reduce la necesidad de transfusiones de sangre. El ácido tranexámico parece ser seguro y eficaz en la prevención y el tratamiento del sangrado durante el embarazo. **Yang H et al.**,¹ refiere que las transaminas son eficaces y seguras para reducir la pérdida de sangre posparto. 1,0 g de transamin tiene la mejor eficacia, seguido de 0,5 g de transamin. **Fernández HE**⁸ Preconiza infundir cristaloides de forma pausada (no masiva) para lograr una presión arterial sistólica de 85 mmHg. La administración de hemoderivados debe ser precoz y con ratio 1:1:1 La coagulopatía puede ser precoz y tardía. Administración del ácido tranexámico es vital. Mientras que **Homa et al.**,²⁹ refiere que se necesitan grandes ensayos aleatorizados para respaldar la eficacia clínica del ácido tranexámico para la profilaxis, quién propone una dosis óptima de 600 mg en futuros estudios de eficacia del ácido tranexámico para prevenir la hemorragia postparto. Al respecto nuestro estudio registró ligera tendencia mayor de eficacia del ácido tranexámico frente a la oxitocina. Así mismo **Andrew DS.**,⁴ manifiesta en su estudio que el ácido tranexámico es más eficaz cuando se administra temprano. La evidencia sugiere que no hay beneficio cuando el fármaco se administra más de 3 h después del inicio de la hemorragia.

Palomo T¹⁰Manifiesta en su estudio que el 77,61 % de las pacientes de su estudio llevó atención prenatal y el principal factor de riesgo intraparto fue la oxitococonducción.

VI. CONCLUSIONES

1. Los valores hematológicos basales de la rata albina hosinan fueron: Hemoglobina: 15,7 gr%; Hematocrito: 47,8 %; recuento de plaquetas : 662,4 mmc; tiempo de sangría: 2,7 minutos; tiempo de protrombina: 13,1 segundos y tiempo de coagulación: 3,2 minutos.
2. Los valores hematológicos en relación al ácido tranexámico, fue: Hb: 16,4 con una dosis de 1,0 mL; Hematocrito 50,2%; con una dosis de 0,5mL: tiempo de sangría 0,9 min con una dosis de 1,5mL.; tiempo de protrombina 13,5 segundos con la dosis 0,5mL.: Siendo mejor el registro del recuento de plaquetas de 987,6mmc con una dosis de 1,5 mL.
3. Los valores hematológicos en relación a la oxitocina fueron Hb: 16,4 con la dosis de 1,5mL; Hematocrito: 50,8 con la dosis de 1,5mL; tiempo de sangría: 2,09 minutos con la dosis 1,5mL; tiempo de protrombina: 12,2 con la dosis 1,5mL; tiempo de coagulación: 2,5 con la dosis de 1,5 mL, siendo mejor el recuento de plaquetas a dosis de 1,5mL registrándose 949mmc.
4. Al comparar los valores hematológicos del ácido tranexámico y la oxitocina, se registraron valores similares; en Hb 16,4%; mostrando diferencias en el recuento de plaquetas a una misma dosis de 1,5 mL; registrándose con el ácido tranexámico de 987 mmc y oxitocina 949 mmc respectivamente.
5. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Se concluye que, el ácido tranexámico a la dosis de 1,5 mL tuvo mejor efecto anticoagulante con correspondencia antifibrinolítica que la oxitocina siendo un neuropéptido por excelencia en el modelo experimental evaluado.

VII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar más trabajos experimentales que consignen otros fármacos hemostáticos que contribuyan a una mejor resolución de la hemorragia.
2. Se sugiere que en los próximos estudios preclínicos referentes a la hemorragia postparto busquen otros fármacos con igual o mejor eficacia que el ácido tranexámico y la oxitocina para contribuir a una mejora en la terapéutica.
3. A la Universidad Nacional de Huamanga a que motivé a los maestrandos a seguir explorando en la investigación.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang H, Zheng S, Shi C. Estudio clínico sobre la eficacia del ácido tranexámico para reducir la pérdida de sangre posparto: un ensayo aleatorizado, comparativo y multicéntrico. 2001 octubre; [citado 2021 junio 16] 36(10):p.76-80
2. Ryan, KL, Douglas S, Cortéz, Edward J, et al. Efficacy of FDA-approved hemostatic drugs to improve survival and reduce bleeding in rat models of uncontrolled hemorrhage. Resuscitation [internet]. 2006 Julio; [citado 2021 junio 16]: 70(1): p. 133-144.
3. Peitsidis, P.; Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. Expert. Opin. Pharmacother. (2011) 12(4): 503 – 516. DOI: 10.1517 / 14656566.2011.545818.
4. Andrew DS. Acido tranexámico para la hemorragia posparto: un gran avance. The lancet. 2011 febrero; 6(2): p. 132-133.
5. Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexámico acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet.2010;376:23-32
6. León Goñi Avelina, et al. Valores hematológicos y bioquímicos de las ratas Sprague Dawley producidas en CENPALAB. SPRD. REDVET [internet] 2011 noviembre [citado 2021 noviembre 07] 12(11): p. 1-10.
7. Muñoz S, Murillo CF. Tranexamic acid therapy decreases mortality of traumatic hemorrhagic shock. Med. Cuidados críticos y urgencias [Internet].2011 enero [citado 2021 abril 14];35(5): 286-287
8. Fernández HE, Murillo C, Puppo AM, Leal N. Alternativas terapéuticas de la hemorragia masiva. Medicina Intensiva. 2012 febrero; 36(7): p. 496-503.
9. Kassmir F. Eficacia de dosis profiláctica de ácido tranexámico vs oxitocina en la prevención de hemorragia post cesárea en gestantes a término en el Hospital universitario “Dr. Luis Razetti” de Barcelona julio - octubre 2013. [Tesis de Especialista]. España: Universidad Autónoma de Madrid; 2013.
10. Palomo T. Incidencia de la hemorragia posparto por atonía uterina. [Tesis Doctoral]. Guatemala Universidad de San Carlos; 2014.
11. Faraoni D, Samama CM, Levy JH, Bouthors AS. Eficacia y seguridad de la administración de ácido tranexámico para la prevención y / o el tratamiento de la hemorragia posparto: una revisión sistemática con metanálisis. Ann P. Anesth Reanim.[internet]. 2014 Noviembre; [citado 2021 junio 16]: 33(11):p.145-149
12. Gonzalez SL, Larrea FM, Falcon CK, et al. Uso del acido tranexamico como variante terapéutica en pacientes con sangrado digestivo no variceal. Rev.Cub de Cirugía. 2015 abril; [citado 2021 julio 04]:17; 54(1): p. 34-42.
13. Bouet, V. Ruiz, G. Legendre P. Gillard P. et al. Ácido tranexámico en dosis altas para el tratamiento de la hemorragia posparto después del parto vaginal. British Journal of Anesthesia. [internet]. 2015 febrero; [citado 2021 julio 04]:114;2(1): p. 339–341. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu468>
14. Hunt B. El lugar actual del ácido tranexámico en el tratamiento del sangrado. Anestesia.[internet]. 2015 enero; [citado 2021 julio 04] :70(1): p. 50-53.

15. Camacho CF, Rubio AR, Jorge A. Recomendaciones internacionales para el tratamiento médico de hemorragia postparto. *Fac. de Med.* [internet]. 2016; [citado 2021 julio 15];10; 64(1): p. 87-92
16. Hayley et al. Woman trial collaborators. Efecto de la administración temprana de ácido tranexámico sobre la mortalidad, la histerectomía y otras morbilidades en mujeres con hemorragia postparto (MUJER): un ensayo internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Lancet.*[internet]. 2017 junio; [citado 2021 julio 04]: 389;100(84): p. 2105-2116.
17. Roy Max. El ácido tranexámico prolonga la supervivencia después de un control en hemorragia en ratas. *JSR.* [internet].2017 febrero; [citado 2021 julio 04]: (208): p. 104-110.
18. Chunbo L, Yuping G, Lingling D, et al. ¿Es la administración profiláctica de ácido tranexámico eficaz y segura para la prevención de la hemorragia posparto?: Una revisión sistemática y un metanálisis. *Medicine Baltimore.*[internet]. 2017 Enero; [citado 2021 julio 26]; 96(1):p.88-93
19. Vogel J, Olatapo O, Dowswell T, Gulmezoglu, et al. Recomendación actualizada de la OMS sobre el ácido tranexámico intravenoso para el tratamiento de la hemorragia posparto. *Lancet [Internet].* 2018 enero [citado 2021 Abril 28]; 6(1): 18-19.
20. Pabinger I, Fries D, Schöch H, et al. Ácido tranexámico para el tratamiento y profilaxis de hemorragias e hiperfibrinólisis. *Wien Klin Wochenschr.* [internet]. 2017 marzo; [citado 2021 agosto 03];12(9):p.303-316. <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1194>
21. Bouthor BH, Emmanuelle J, Baptiste AS, et al. Ensayo multicéntrico terapéutico y farmacobiológico de rango de dosis para determinar la dosis óptima de ácido tranexámico para reducir la pérdida de sangre en el parto y cesárea hemorrágica (TRACES): Protocolo de estudio para un ensayo aleatorizado doble. *Ensayos.*[internet] 2018 marzo; [citado 2021 julio 04];19(1):p. 48.
22. Lotta S, Ulla WB, Jonsson M, et al. High-dose versus low-dose of oxytocin for labour augmentation a randomised controlled trial. *Women an birth.*[internet] 2018; [citado 2021 noviembre 04] ;32(2019): p.356-363.
23. Shakur, Brenner A, Kar HK, et al. Ácido tranexámico para la hemorragia posparto: qué, quién y cuándo. *Obstetric gynaecology*[internet] 2019; [citado 2021 diciembre 12]; 61(7):p.66-74.
24. Wu X, Benov A, Darlington DN, et al. Efecto de la administración de ácido tranexámico en la coagulopatía traumática aguda en ratas con politraumatismo y hemorragia. *PLoS ONE* [internet]. 2019 [citado 2021 noviembre 12]; 14 (10): p.22-34 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223406>
25. Xin HJ, Dan L, Xia L. Carbetocina versus oxitocina para la prevención de la hemorragia posparto después del parto vaginal: un metanálisis. *Medicine-Baltimore* [internet] 2019 noviembre [citado 2021 julio 19];98(47)
26. Arredondo D. Alteraciones Hematológicas en ratas Sprague Dawley expuestas a diferentes concentraciones de AlCl₃ [Tesis de Maestro]. Universidad de Sonora. México:2019
27. Sentilhes, L., Daniel V, Deneux TC, et al. TRAAP2 - Ácido Tranexámico para prevenir la hemorragia posparto después de un parto por cesárea: un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo: un protocolo

- de estudio. BMC Pregnancy Childbirth [internet] 2020; [citado 2021 abril 15]; 04 (20) 63 (2020): <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2718-4>
28. Yimeng X, Brian B, Griffiths Q, et al. Acido tranexámico para la prevención de la hemorragia postparto en el parto vaginal: un metaanálisis. Medicine Baltimore [internet] 2020 enero [citado 2021 mayo14]; 99 (3)
 29. Homa K. Ahmadzia, Naomi LC, et al. Optimal use of intravenous tranexamic acid for hemorrhage prevention in pregnant women. Obstetrics and Gynecology [internet] 2021 [citado 2021 noviembre 26]; 225(1) p: 1-85. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.035>.
 30. Indacochea S, Rubio R, Martin C et al. Evaluación farmacoeconómica con modelización comparando 2 esquemas terapéuticos con carbetocina y oxitocina para la prevención de la hemorragia postparto por cesárea (Lima- Perú). Medicina [internet] 2017; [citado 2021 setiembre 14]; 377
 31. Vidal AS, Contreras BN. Efectividad del uso del ácido tranexámico en cirugía cardíaca con circulación extracorporánea para disminuir las necesidades de transfusiones sanguíneas. [Tesis de especialista] Lima: Universidad Norbert Wiener; 2018. Recuperado a partir de: URL <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/2530>
 32. Jesús HV. Atonía uterina post cesárea en gestante con preeclampsia severa Hospital nivel II Junín 2017 [Tesis de especialista]. Moquegua: Universidad José Carlos Mariátegui; 2020. Recuperado a partir de: <http://repositorio.ujcm.edu.pe/handle/20.500.12819/918>
 33. Inga ZB, Villa PC. Manejo active del alumbramiento y prevención de hemorragias en parturientas adolescentes en el Centro de Salud San Juan Bautista- Ayacucho. enero-mayo 2014. [Tesis de pregrado] Ayacucho: Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga; 2014. Recuperado a partir de: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/2879>
 34. Rojas JR. Efecto oxicótico del extracto hidroalcohólico de las flores de *spartium junceum* "retama" en útero aislado de cobayos, Ayacucho 2014. [Tesis de pregrado]. Ayacucho: Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga 2014. Recuperado a partir de: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/2527>
 35. Tranexamic acid.svg - Wikipedia, la enciclopedia libre https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Tranexamic_acid.svg
 36. Aedo SM, Lira PM, Rivas CE, et al. Acido tranexámico en obstetricia y ginecología. Obstet ginecol [internet]. 2013 [citado 2021 octubre 14]; 8(3) p:143-146
 37. Calle A, Barrera M, Guerrero A. Diagnóstico y manejo de la hemorragia posparto. SPOG [internet].2008 [citado 2021 octubre 20];54(4) p:233-243.
 38. Campos D, Villareal G. Obstetricia hemorragia posparto. Rev. Med. de Costa Rica y Centroamérica. 2014; LXXI(613): p.785-788
 39. Gonzalez GS, Larrea MF, Falcon KF, et al. Uso del acido tranexamico como variante terapéutica en pacientes con sangrado digestivo no variceal. Rev. Cirugía. 2015 abril 17; 54(1): p. 34-42.
 40. Lalonde A. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. Int J Gynaecol Obstet [internet]. 2012. [citado 2021 abril 28] 117(2):108-18.
 41. Walfish M, Neuman. Maternal haemorrhage. Anaesth [internet].2009 [citado 2021 abril 14] ;103(1):147-156.

42. WHO, 2012. Recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva. WHO; 2012.
43. Adell A, Araujo A. Manejo multidisciplinario de la hemorragia obstétrica masiva: protocolo Hospital Donastia. 2011;46(4)50-55
44. Centro Nacional de epidemiología y control de enfermedades. Boletín Epidemiológico. Centro Nacional de epidemiología, prevención y control de enfermedades. 2018; 27(SE 44).
45. José PL. Del editor acerca del consenso sobre la hemorragia obstétrica publicado por ACOG. Revista de Ginecología y Obstetricia. 2015 setiembre; 61(3).
46. Orta S, Hernández B, Córdova Y, et al. Estudio hematológico en la rata wistar. UNAM [internet].1989 [citado 2021 abril 05];32(5) p:256
47. Supo J. Metodología de la investigación científica “Seminarios de investigación científica”. 3th edición. Arequipa. Bioestadístico EEDU EIRL;2020
48. Hernández SR. Metodología de la investigación. 6th edición. Mexico. McGraw Hill;2014
49. Baena G. Metodología de la investigación.3th edición. México. Patria;2017
50. Gutiérrez-Román de la Vara. Análisis y diseño de experimentos. 3th edición. México. Mc Graw Hill; 2012

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento (hoja de cotejo)

Título: Eficacia del ácido tranexámico versus oxitocina en hemorragia postparto en ratas, Ayacucho 2020.

Fecha:.....


Datos de las ratas:

Peso:.....

Manejo farmacológico convencional con oxitocina de la Hemorragia postparto

Medicamento	Dosis	Pregunta	Ítems
Ácido tranexámico	0.5ml 1.0ml 1.5ml	¿Coloca según la dosis por vía IM ácido tranexámico?	(si) (no)
Oxitocina	0.3ml 0.75ml 1.5ml	¿Coloca según la dosis por vía IM ácido tranexámico?	(si) (no)
La pérdida sanguínea (0,05-5,53ml)		Tiempo: (0,8 a 3.5 minutos)	

Anexo 2. Certificado de vacunación

Nº 1589139		COLEGIO MEDICO VETERINARIO DEL PERU Pedro Irigoyen 208 - Santa Rita Surco - Lima - Perú	
CMVD LIMA		CERTIFICADO DE VACUNACION	
El Médico Veterinario que suscribe CERTIFICA, haber vacunado contra - Dr. Luis Madrid Cisneros			
El animal que a continuación se reseña:			
Especie	Albinas	Raza	Hosman
Sexo	Hembra		Edad
8 meses			
Nombre	50 Ratas		
Señas Particulares (color, tatuaje, etc.)			
Propietario	Clarís Pérez Venegas		Dirección
Districto Jesús Nazareno - Huamanga		Jr. Ciro Alegría 1018	
Fecha		27/01/2021	
Fecha de Vacunamiento		27/01/2021	
Observación:			
Dr. Luis B. Madrid Cisneros VETERINARIO CLÍNICO ESPECIALISTA CMVP. 8123 - Col. B.V. Calle 4-190-01b 12 Florido-Rmac.		 Médico Veterinario Firma	
Nombres y Apellidos - Dirección y N° C.M.V.P. del Médico Veterinario responsable. Tel: 986438117			

DEL EJERCICIO DE LA MEDICINA VETERINARIA

LEY 10200

Art. 5º Es obligatorio la colegiación de los Médicos Veterinarios para poder ejercer su profesión, debiendo inscribirse en el respectivo colegio Departamental o Regional de la Jurisdicción de su domicilio.

Art. 3º Inciso 1: Cumplir y hacer cumplir esta ley y su reglamento, así como la ley N° 11070 y las que se dicten para el ejercicio de la profesión de Médico Veterinario.

DE LAS SANCIONES

Art. 61º El Colegio Médico Veterinario del Perú sancionará disciplinariamente a los Colegiados que hayan incurrido en las siguientes faltas:

- Infraacción a la Ley, Estatutos y Reglamentos vigentes, relacionados con el ejercicio de la Medicina Veterinaria.
- Infraacción al Código de Ética Profesional.

NOTA: Este certificado carece de valor si no lleva el nombre y Apellidos, N° del C.M.V.P. y firma del Médico Veterinario. Asimismo, las enmendaduras y/o correcciones que se efectúen en el texto de dichos certificados deberán ser refrendados o visados por el profesional firmante.

Anexo 3. Evidencias Fotográficas



Figura 01 Proceso de alimentación en el laboratorio de Farmacología con animales de la especie hosinan . Ayacucho 2020.

Fuente: cámara fotográfica de la investigadora



**Figura N°02 Ratas hosinan en el laboratorio de Farmacología. Ayacucho
2020**

Fuente: cámara fotográfica de la investigadora



**Figura N°02 cargando los fármacos para la administración de la rata hosinan.
Ayacucho 2020 luego del traumatismo al que serán sometidas**

Fuente: cámara fotográfica de la investigadora



Figura N°03 Induciendo a la hemorragia a las ratas hosinan en el laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2020

Fuente: cámara fotográfica de la investigadora



Figura N°4 Administrando las dosis de los fármacos en el laboratorio de Farmacología a los animales de la especie hosinan . Ayacucho 2020

Fuente: cámara fotográfica de la investigadora



Figura N°05 Extracción de sangre por punción cardiaca

Fuente: cámara fotográfica de la investigadora



Figura N°06 Registrando la muestra de sangre luego del traumatismo y con la dosis del fármaco a las ratas hosinan en el laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2020

Fuente: cámara fotográfica de la investigadora



Figura N°07 el pesado de gasa con sangre a las ratas hosinan en el laboratorio de Farmacología. Ayacucho 2020

Fuente: cámara fotográfica de la investigadora

Anexo 3. Matriz de consistencia

Eficacia del ácido tranexámico versus oxitocina en hemorragia postparto en ratas, Ayacucho 2020.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
¿Cuál es la eficacia del ácido tranexámico versus oxitocina en hemorragia postparto en ratas, Ayacucho 2020?	<p>OBJETIVO GENERAL: Evaluar la eficacia del ácido tranexámico versus la oxitocina en hemorragia postparto en ratas, Ayacucho 2020</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Determinar los valores hematológicos basales en la muestra de estudio. ➤ Determinar los valores hematológicos con dosis de ácido tranexámico en la muestra de estudio. ➤ Determinar los valores hematológicos con dosis de oxitocina 	<p>HIPÓTESIS GENERAL: H1: La eficacia del manejo farmacológico con ácido tranexámico disminuye la pérdida sanguínea en la hemorragia postparto vs el manejo con oxitocina en las ratas. Ho: La eficacia del manejo con ácido tranexámico farmacológico vs el manejo con oxitocina para hemorragia postparto aumenta la pérdida sanguínea en la hemorragia postparto en ratas.</p> <p>Hipótesis Específicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ HE1: Los valores hematológicos basales en la muestra de estudio se encuentran dentro de los parámetros normales. 	<p>Variable independiente: Eficacia del ácido tranexámico versus el manejo con oxitocina</p> <p>Variable dependiente: Hemorragia post. parto en ratas.</p>	<p>TIPO DE INVESTIGACIÓN: Aplicada</p> <p>NIVEL DE INVESTIGACIÓN: Explicativo-comparativo</p> <p>MÉTODO DE INVESTIGACIÓN: Método deductivo, inductivo.</p> <p>DISEÑO DE INVESTIGACIÓN: Diseño experimental.</p> <p>Población: Todas las ratas involucradas en el estudio.</p> <p>Muestra: Estará conformado por las ratas inducidas a traumatismo.</p> <p>Muestreo: No probabilístico aleatoria simple, completamente al azar</p> <p>TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE</p>

-
- en la muestra de estudio
- Comparar la eficacia del ácido tranexámico versus la oxitocina en ratas con hemorragia postparto.
- **HE2:** Existe estadísticamente diferencias significativas entre los valores hematológicos con dosis de ácido tranexámico en la muestra de estudio
 - **HE3:** Existe estadísticamente diferencias significativas entre los valores hematológicos con dosis de oxitocina en la muestra de estudio
 - **HE4:** Existe estadísticamente diferencias significativas entre el ácido tranexámico en comparación con dosis de oxitocina.

RECOLECCIÓN DE DATOS:

Técnica: Observación

Instrumento: protocolo de guía de experimentación

TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Técnica estadística:

) Estadística descriptiva.

) Estadística inferencial utilizando paquete estadístico.

**UNSCH**ESCUELA DE
POSGRADO**CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD 025-2023-UNSCH-EPG/EGAP**

El que suscribe; responsable verificador de originalidad de trabajo de tesis de Posgrado en segunda instancia para la **Escuela de Posgrado - UNSCH**; en cumplimiento a la Resolución Directoral N^º 198-2021-UNSCH-EPG/D, Reglamento de Originalidad de trabajos de Investigación de la UNSCH, otorga lo siguiente:

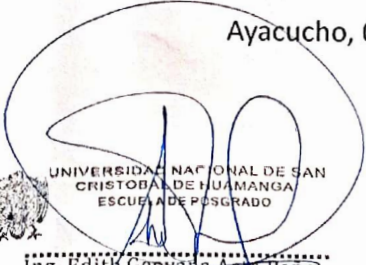
CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD

Autor:	Bach. CLARIS JHOVANA PÉREZ VENEGAS
Maestría:	ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y FARMACIA CLÍNICA
Título de tesis:	EFICACIA DEL ACIDO TRANEXAMICO VERSUS OXITOCINA EN HEMORRAGIA POSPARTO EN RATAS, AYACUCHO 2020
Evaluación de originalidad:	11%
Nº de trabajo:	2007718601
Fecha:	06-feb.-2023

Por tanto, según los artículos 12, 13 y 17 del Reglamento de Originalidad de Trabajos de Investigación, es procedente otorgar la constancia de originalidad con depósito.

Se expide la presente constancia, a solicitud del interesado para los fines que crea conveniente.

Ayacucho, 06 de febrero del 2023.



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA
ESCUELA DE POSGRADO

Ing. Edith Geovana Asto Peña
Responsable Área Académica

EFICACIA DEL ACIDO TRANEXAMICO VERSUS OXITOCINA EN HEMORRAGIA POSPARTO EN RATAS, AYACUCHO 2020

por Claris Jhovana Pérez Venegas

Fecha de entrega: 06-feb-2023 11:29a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2007718601

Nombre del archivo: TESIS_CLARIS_FINAL-correctada_sustentaci_n.docx (1.86M)

Total de palabras: 20393

Total de caracteres: 112584

EFICACIA DEL ACIDO TRANEXAMICO VERSUS OXITOCINA EN HEMORRAGIA POSPARTO EN RATAS, AYACUCHO 2020

INFORME DE ORIGINALIDAD

11 %	11 %	1 %	3 %
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	docplayer.es Fuente de Internet	2 %
2	www.epistemonikos.org Fuente de Internet	1 %
3	fasgo.org.ar Fuente de Internet	1 %
4	scielo.isciii.es Fuente de Internet	1 %
5	Submitted to Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga Trabajo del estudiante	1 %
6	repositorio.unsch.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
7	reciamuc.com Fuente de Internet	<1 %
8	Ari P. Sanders, Wilson V. Chan, Jennifer Tang, Ally Murji. "Surgical outcomes after uterine artery occlusion at the time of myomectomy:	<1 %

systematic review and meta-analysis", Fertility and Sterility, 2019

Publicación

9	repositorio.unsaac.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
10	www.naospharma.mx Fuente de Internet	<1 %
11	revistas.unal.edu.co Fuente de Internet	<1 %
12	repositorio.ucp.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
13	www.flasog.org Fuente de Internet	<1 %
14	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1 %
15	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	<1 %
16	www.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %
17	www.usmp.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
18	es.biomedicalhouse.com Fuente de Internet	<1 %
19	medintensiva.elsevier.es Fuente de Internet	<1 %

20	repositorio.unh.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
21	repositorio.unapiquitos.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
22	extranet.who.int Fuente de Internet	<1 %
23	repositorio.ug.edu.ec Fuente de Internet	<1 %
24	www.crash2.lshtm.ac.uk Fuente de Internet	<1 %
25	www.dspace.uce.edu.ec Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 30 words