



Ácido tranexámico para el tratamiento de la hemorragia posparto: un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

Número de protocolo: ISRCTN76912190

	NÚMERO	FECHA
VERSIÓN FINAL	Versión 1.0	11 de mayo de 2009
MODIFICACION 1	Versión 1.1	31 de enero de 2014



RESUMEN

TÍTULO COMPLETO DEL ESTUDIO:	ÁCIDO TRANEXÁMICO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA POSPARTO: UN ESTUDIO INTERNACIONAL, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO		
TÍTULO RESUMIDO:	WORLD MATERNAL ANTIFIBRINOLYTIC TRIAL (ESTUDIO CLÍNICO MUNDIAL DE UN ANTIFIBRINOLÍTICO EN LA MATERNIDAD)		
ACRÓNIMO DEL ESTUDIO:	THE WOMAN TRIAL		
NÚMERO DE PROTOCOLO:	ISRCTN76912190		
NÚMERO EUDRACT:	2008-008441-38	CLINICALTRIALS.GOV ID:	NCT00872469

CONTEXTO: Cada año mueren 530.000 mujeres en todo el mundo por causas relacionadas con el embarazo y el parto. Prácticamente todas las muertes (99%) se producen en países de renta baja y media. Las hemorragias obstétricas constituyen la causa principal de mortalidad materna, son responsables de un cuarto a un tercio de las muertes, la mayoría de las cuales se producen en el periodo posparto. Aproximadamente 14 millones de madres desarrollan una hemorragia posparto (HPP) cada año, lo que producirá la muerte a casi un 2% de ellas, con un intervalo medio del inicio al fallecimiento de 2 a 4 horas. La hemorragia obstétrica también es una causa importante de mortalidad en países de rentas altas, donde representa un 13% de las muertes maternas. Los agentes antifibrinolíticos se usan ampliamente en cirugía para evitar la degradación del coágulo (fibrinólisis) con el fin de reducir la pérdida de sangre durante la intervención. Una revisión sistemática de ensayos aleatorios controlados de compuestos antifibrinolíticos en pacientes de cirugía identificó 211 estudios con una muestra total de 20.781 participantes aleatorios. Los resultados demuestran que el ácido tranexámico (ATX) reduce la necesidad de transfusión sanguínea en un 39% (RR=0,61, IC95% de 0,54 a 0,69). El ATX reduce el volumen de transfusión en 1,1 unidades (IC95%: 0,64 a 1,59) y también reduce la necesidad de reintervención a causa del sangrado (RR= 0,67, IC95%: 0,41 a 1,09). No se encontraron indicios de aumento del riesgo de eventos tromboticos.

El ATX reduce significativamente la pérdida de sangre uterina en mujeres con menorragia y se ha “recomendado para consideración” como tratamiento de las hemorragias posparto incoercibles en el Reino Unido. Sin embargo, en la actualidad existen pocos datos fiables, obtenidos a partir de estudios aleatorizados, de la efectividad del ATX para el tratamiento de la hemorragia posparto. En una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados del ácido tranexámico para la HPP realizada por los solicitantes, se identificaron tres estudios sobre el uso profiláctico del ATX en un total de 460 participantes. Aunque se encontró una reducción importante de la pérdida media de sangre posparto en mujeres tratadas con ATX, la calidad de los estudios era baja. Ninguno de ellos contaba con una ocultación de la asignación adecuada e, incluso de forma agregada, eran demasiado pequeños para evaluar los efectos del ATX para las variables principales de valoración de mortalidad, histerotomía y efectos secundarios tromboticos. Las directrices más actualizadas para el tratamiento de la HPP preparadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que el ácido tranexámico se puede usar para el tratamiento de este problema si fallan otras medidas, pero señala que la calidad de los datos en los que se basa esta información es baja y recomienda que se lleven a cabo más ensayos clínicos sobre el efecto del ATX en la HPP.

OBJETIVO: El objetivo del estudio WOMAN es determinar el efecto de la administración temprana del ácido tranexámico sobre la mortalidad, histerectomía y otras morbilidades (intervenciones quirúrgicas, transfusiones de sangre y riesgo de eventos vasculares no fatales) en mujeres con un diagnóstico clínico de hemorragia posparto. También se evaluará el uso de los servicios de salud y la seguridad, especialmente del efecto tromboembólico, en los bebés alimentados por lactancia natural.

RESULTADOS: Los resultados se recopilarán 42 días después de la asignación aleatoria, en el momento del alta de los hospitales participantes o al fallecimiento (lo que ocurra primero).

VARIABLE PRINCIPAL: la variable principal es la proporción de mujeres que mueren o se someten a cirugía. Se describirá la causa de muerte principal.

VARIABLES SECUNDARIAS:

- (a) Muerte
- (b) Intervenciones quirúrgicas: histerectomía, sutura de compresión (B-Lynch/Cho), embolización arterial selectiva, laparotomía por otras razones, extracción manual de la placenta, taponamiento intrauterino (taponar o llenar con gasas la cavidad uterina, catéter tipo condón o cualquier otro método de taponamiento uterino), ligadura de arteria uterina para conseguir la hemostasis.

- (c) Transfusión sanguínea: unidades de sangre o de componentes sanguíneos transferidas.
- (d) Estado de salud medido usando EQ-5D.
- (e) Eventos tromboembólicos (infarto de miocardio, ictus, embolismo pulmonar, TVP).
- (f) Otros acontecimientos clínicos relevantes.
- (g) Periodo de estancia hospitalaria/periodo de estancia en unidad de cuidados intensivos.
- (h) Necesidad de ventilación mecánica.
- (i) Estado del o de los recién nacidos alimentados con lactancia natural.
- (j) Coste-efectividad.

DISEÑO DEL ENSAYO: Un estudio a gran escala, pragmático, de asignación aleatoria, doble ciego, controlado con placebo y con una muestra de 20.000 mujeres con diagnóstico clínico de hemorragia posparto.

DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

- ☐ Todas las mujeres en edad adulta legal con un diagnóstico médico de hemorragia posparto tras un parto vaginal o por cesárea. El diagnóstico médico de la HPP puede estar basado en lo siguiente:
 - pérdida de sangre estimada tras el parto vaginal > 500 ml O
 - pérdida de >1.000 ml tras parto por cesárea O
 - pérdida hemática suficiente como para hacer peligrar el estado hemodinámico de la mujer.
- ☐ El criterio de selección fundamental es la duda del médico responsable de usar o no un medicamento antifibrinolítico en determinadas mujeres con hemorragia posparto.
 - Las mujeres para las que el médico responsable considera que existe una indicación clara para el uso de un tratamiento antifibrinolítico no deben ser asignadas aleatoriamente.
 - Las mujeres para las que el médico responsable considera que existe una clara contraindicación para el uso de un tratamiento antifibrinolítico no deben ser asignadas aleatoriamente.
- ☐ Cuando el médico responsable tiene dudas sustanciales sobre lo apropiado del uso de fármacos antifibrinolíticos en una mujer con HPP en particular.
- ☐ No hay más criterios de exclusión preespecificados.

PRODUCTO DE PRUEBA, TERAPIA DE REFERENCIA, DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Se administrará una dosis de ácido tranexámico (1 gramo por inyección intravenosa) o placebo (cloruro de sodio al 0,9%) tan pronto como se haya realizado la asignación aleatoria. Si tras 30 minutos el sangrado continúa, o si se detiene y vuelve a empezar en un periodo de 24 horas después de la primera dosis, puede administrarse una segunda dosis.

LUGAR DE REALIZACIÓN: Este ensayo se coordinará desde la School of Hygiene & Tropical Medicine de Londres (Universidad de Londres) y se pondrá en práctica en todo el mundo, en hospitales de países de rentas bajas, medias y altas. Es probable que la mayoría de las participantes se seleccionen en países con altas tasas de mortalidad y morbilidad a causa de la hemorragia posparto.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y PARTICIPACIÓN: La primera dosis se administrará inmediatamente después de realizar la asignación aleatoria. Si fuera necesario, se administrará una segunda dosis en un periodo de hasta 24 horas después de la primera. No se administrará más tratamiento de ensayo. La participación finalizará con el alta de los hospitales participantes, al fallecimiento o a los 42 días tras la asignación aleatoria (lo que ocurra primero).

CRITERIOS DE EVALUACIÓN: todas las pacientes asignadas aleatoriamente a uno de los tratamientos serán analizadas en conjunto, independientemente de si han completado o recibido ese tratamiento, basándose en la intención de tratamiento.

FASE CLÍNICA:	3		
FECHA DE INICIO PLANEADO PARA EL ENSAYO:	Mayo de 2009		
FECHA PLANEADA PARA LA INCLUSIÓN DEL ÚLTIMO PACIENTE:	31 de marzo de 2016	FECHA PLANEADA PARA LA INCLUSIÓN DEL ÚLTIMO PACIENTE:	12 de mayo de 2016



INDICE

Resumen	1
Índice	3
1 INTRODUCCIÓN	4
1.1 Necesidad de realizar un ensayo clínico	5
1.2 El ácido tranexámico y su efecto sobre el sangrado	5
1.3 Efectos secundarios potenciales del ácido tranexámico	6
1.4 Objetivo	6
2 DISEÑO DEL ENSAYO	7
2.1 Información general: diseño pragmático y principio de incertidumbre; aleatorización; seguimiento	7
2.2 Lugares de realización	7
2.3 Número necesario de pacientes: tasa de eventos estimada; tamaño de la muestra y tamaño del efecto del tratamiento	7
2.4 Reclutamiento de personal investigador colaborador	9
2.5 Participación: criterios de inclusión; criterios de exclusión; gráfico de selección	9
2.6 Consentimiento y consideraciones éticas	10
2.7 Aleatorización	11
2.8 Tratamiento	12
2.8.1 Selección de dosis	12
2.8.2 Fabricación del medicamento, enmascaramiento y suministro del tratamiento para el ensayo	12
2.8.3 Administración del tratamiento de ensayo	13
2.8.4 Otros tratamientos para la HPP	13
2.9 Eventos adversos	13
2.10 Desenmascaramiento	15
2.11 Medidas de los resultados	15
2.12 Recolección de datos	16
2.13 Monitorización	16
2.14 Final del estudio para las participantes	17
2.15 Análisis	17
3 ORGANIZACIÓN DEL ENSAYO Y RESPONSABILIDADES	18
3.1 Promotores y gestión del ensayo	18
3.2 Indemnizaciones	18
3.3 Desarrollo del protocolo	18
3.4 Comité independiente de monitorización de datos	19
3.5 Comité coordinador del ensayo	20
3.6 Responsabilidades de los colaboradores	20
3.7 Grupo de gestión del ensayo y responsabilidades del centro coordinador	21
3.8 Contacto con el Centro Coordinador en caso de emergencia	21
3.9 Publicación y difusión de los resultados	22
3.10 Apoyo financiero	22
4 ABREVIATURAS	23
5 REFERENCIAS	24
6 APÉNDICES	26
Apéndice 1: Formulario de ingreso	27
Apéndice 2: Formulario de resultados	29
Apéndice 3: Documentos específicos del centro o país	31
a. Breve folleto informativo para las mujeres embarazadas y sus familias	31
b. Información general sobre el procedimiento de consentimiento	32
c. Hoja informativa para la mujer y su representante	33
d. Formulario de consentimiento informado para la mujer	36
e. Formulario de consentimiento informado para el representante	37



1 INTRODUCCIÓN

Cada año, 530,000 mujeres a nivel mundial mueren por causas relacionadas con el embarazo y el parto. Casi todas estas muertes (99%) se producen en países de ingresos medios y bajos.¹ La hemorragia, que suele producirse en el periodo posparto, es responsable de entre un cuarto y un tercio de las muertes por causas obstétricas.²

La hemorragia posparto (HPP) se define normalmente como una pérdida de sangre ≥ 500 ml después de un parto vaginal o de ≥ 1000 ml en un parto por cesárea. Sin embargo, estos valores no tienen en cuenta el estado de salud preexistente, ya que pérdidas de sangre de tan sólo 200 ml pueden poner en peligro la vida de una mujer con anemia severa o con una cardiopatía.³

De los 14 millones de mujeres que sufren HPP cada año, aproximadamente fallece un 2%, con un intervalo medio desde el inicio al fallecimiento de 2 a 4 horas.² Si bien muchos de los fallecimientos por HPP se producen fuera de los centros médicos, un número importante ocurre en hospitales, donde los cuidados de emergencia efectivos tienen el potencial de salvar vidas.^{4,5} La HPP también es una causa importante de mortalidad materna en países de ingresos altos, en los que es responsable de un 13% de los fallecimientos.⁶

La HPP también causa morbilidad en hospitales. Muchas mujeres requieren una transfusión sanguínea que en algunos casos puede producir infecciones virales transmitidas por sangre. Aproximadamente el 1% de las mujeres con partos vaginales espontáneos requiere transfusión, pero la cifra aumenta a un 5 ó 6% en mujeres sometidas a partos instrumentales o cesárea.⁷ El riesgo de infección por la sangre transfundida es considerablemente mayor en países en que no toda la sangre de transfusión se somete a métodos de control.⁸ En países de ingresos altos el riesgo de infecciones transmitidas por una transfusión es bajo, pero las reacciones adversas relacionadas con este proceso son comunes.⁹

La anemia severa es una consecuencia común de la HPP y afecta a un 11% de los 14 millones de mujeres que sufren hemorragias posparto cada año.¹⁰ La anemia severa puede causar un cansancio invalidante y reducir seriamente la capacidad de la mujer para cuidar a sus hijos y trabajar.¹¹

Los agentes antifibrinolíticos sistémicos se utilizan en forma general en cirugía para evitar la disolución del coágulo (fibrinólisis) con el fin de reducir la pérdida de sangre durante la intervención. Una revisión sistemática de ensayos aleatorizados controlados de agentes antifibrinolíticos en pacientes quirúrgicos identificó 211 estudios, con una muestra total de 20,781 participantes aleatorizados. Los resultados demostraban que el ácido tranexámico (ATX) reduce el riesgo de transfusión sanguínea un 39% (RR=0,61, IC 95% de 0,54 a 0,69). El ATX reduce el volumen de transfusión en 1,1 unidades (IC95%: 0,64 a 1,59) en todos los pacientes. El ácido tranexámico también podría reducir la necesidad de reintervención a causa del sangrado (RR= 0,67, IC95%: 0,41 a 1,09). No se encontraron indicios de aumento del riesgo de eventos tromboticos.¹⁸

El ATX reduce significativamente la pérdida de sangre uterina en mujeres con menorragia y se ha “recomendado para consideración” como tratamiento en hemorragias posparto incoercibles en el Reino Unido.¹⁹ Sin embargo, actualmente existen pocos datos confiables de ensayos aleatorizados sobre la efectividad del ATX para el tratamiento de la HPP. Una revisión sistemática este tipo de estudios sobre los efectos del ATX en la HPP realizada por los investigadores identificó tres estudios sobre el uso *profiláctico* de ATX, con una muestra total de 460 participantes.²⁰ Si bien se encontró una reducción estadísticamente significativa de la pérdida media de sangre durante el posparto en mujeres tratadas con ATX [reducción de la media ponderada de aproximadamente 100 ml], la calidad de los estudios era deficiente. Ninguno de ellos contaba con un ocultamiento adecuado de la asignación e, incluso en conjunto, eran demasiado pequeños para evaluar los efectos del ATX para los criterios de valoración clínicamente importantes de

mortalidad, histerectomía y efectos secundarios trombóticos. Las directrices más actualizadas para el tratamiento de la HPP preparadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que el ácido tranexámico se puede utilizar para el tratamiento de este problema si fallan otras medidas, pero la organización señala que la calidad de los datos en los que se basa esta información es deficiente y recomienda que se realicen más ensayos clínicos sobre el efecto del ATX en la HPP.

1.1 NECESIDAD DE REALIZAR UN ENSAYO CLÍNICO

El estudio WOMAN proporcionará una base científica confiable para establecer las recomendaciones acerca de si utilizar o no el ácido tranexámico para el tratamiento de la HPP. Si el ATX reduce la mortalidad en mujeres con HPP, sería un hallazgo de importancia considerable a nivel mundial. Existe un compromiso global con los objetivos de desarrollo del milenio (ODM) de reducir en tres cuartos las muertes maternas para el año 2015, un compromiso que requiere hacer descender la tasa de mortalidad materna un 5,5% cada año. La hemorragia en el periodo de maternidad es responsable de más de un cuarto de los fallecimientos, por lo que un tratamiento efectivo de la HPP contribuiría de forma importante al ODM de reducir la mortalidad materna. El ATX podría reducir la necesidad de histerectomía, el riesgo de anemia y evitar tener que realizar transfusiones. La sangre es un recurso escaso en muchos países con riesgo de infecciones transmitidas por transfusión. Si el ATX fuera efectivo en el entorno hospitalario, se podría ampliar la investigación para evaluar su uso en la comunidad, con la posibilidad de incluir la administración oral en lugar de la intravenosa.

Los resultados de este estudio se difundirán mediante publicaciones en revistas médicas revisadas por expertos, presentaciones en conferencias y en una versión actualizada de la revisión sistemática de los tratamientos para la hemorragia posparto de la Colaboración Cochrane. Existe evidencia de que en los hospitales que participan en estudios multicéntricos es más probable que se pongan en práctica los resultados de los estudios.²¹ Por esta razón, se puede esperar que un estudio multicéntrico internacional de grandes dimensiones como es el caso de WOMAN tenga un impacto sustancial sobre la práctica médica. La extensa red de sitios colaboradores se encargará de asegurar que los resultados se difundan a nivel mundial.

1.2 EL ÁCIDO TRANEXÁMICO Y SU EFECTO SOBRE EL SANGRADO

En el proceso hemostático, cuando se daña un vaso, la coagulación se produce rápidamente creando una tupida red de fibrina; al mismo tiempo, cuando la reparación de los vasos ha finalizado, el sistema fibrinolítico elimina los depósitos de fibrina que pueden causar una oclusión vascular permanente.²² Se cree que la coagulación y el sistema fibrinolítico se encuentran en un estado de equilibrio dinámico que mantiene intacto el sistema vascular. El ácido tranexámico es un potente compuesto antifibrinolítico que actúa bloqueando los sitios de unión a la lisina en las moléculas del plasminógeno y tiene el potencial de mejorar la efectividad de los propios mecanismos hemostáticos del paciente. Como consecuencia, se inhibe la disolución del coágulo (fibrinólisis) y se reduce el sangrado excesivo o repetido.

Durante el parto, cuando la placenta se separa de la pared uterina, se produce una serie de cambios hemostáticos y fisiológicos que reducen el sangrado: fuertes contracciones miométriales, aumento de la actividad plaquetaria, una liberación masiva de factores coagulantes y un aumento paralelo de la actividad fibrinolítica.²³ Por todo ello, existe una base racional teórica para el uso de los compuestos antifibrinolíticos en el tratamiento de la hemorragia posparto.^{18,24,25}

1.3 EFECTOS SECUNDARIOS POTENCIALES DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO

Debido a que el ATX inhibe la disolución de los depósitos de fibrina formados, en teoría podría aumentar el riesgo de tromboembolia. Sin embargo, en la revisión sistemática del ATX en cirugía no se hallaron aumentos estadísticamente significativos del riesgo de ninguno de los eventos tromboembólicos evaluados.¹⁴

Eventos	Efecto del ATX	
	RR	IC 95%
Infarto de miocardio	0,96	0,48-1,90
Ictus	1,25	0,47-3,31
Trombosis venosa profunda	0,77	0,37-1,61
Insuficiencia renal	0,73	0,16-3,32

Durante el embarazo, las mujeres tienen más riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos, en comparación con las mujeres no embarazadas. Según estudios basados en documentación radiográfica, se estima que el riesgo absoluto de trombosis venosa sintomática durante el embarazo es de entre 0,5 a 3,0 por cada 1,000 mujeres.²⁶⁻²⁸ En estudios que han usado criterios objetivos para el diagnóstico, se ha encontrado que la trombosis venosa profunda (TVP) anterior al parto es tan común como la posparto y ocurre con la misma frecuencia en los tres trimestres.²⁶

En un estudio de cohortes basado en la población se estimó que la incidencia de los eventos tromboembólicos era de 200 por 100,000 mujeres-años.²⁹ La TVP se presentaba con una frecuencia tres veces mayor que el embolismo pulmonar y los eventos tromboembólicos tenían cinco veces más probabilidades de presentarse durante el periodo posparto que durante el embarazo. El caso del embolismo pulmonar era particularmente evidente ya que presentaba una probabilidad 15 veces mayor de ocurrir durante el periodo posparto que durante el embarazo. Los eventos tromboembólicos se registrarán de forma rutinaria como parte del proceso de recopilación de datos para este estudio.

El ATX pasa a la leche materna en muy baja concentración, aproximadamente un 1% de la concentración en la sangre materna. Con esta baja concentración el efecto antifibrinolítico en el recién nacido es muy poco probable.³⁰ Este estudio evaluará los efectos tromboembólicos en bebés amamantados.

El ATX no es un medicamento nuevo y por lo general es bien tolerado. Los eventos adversos son poco comunes y suelen manifestarse en forma de náuseas o diarrea, u ocasionalmente reacciones ortostáticas.¹⁸

1.4 OBJETIVO

El estudio WOMAN proporcionará datos confiables de si el agente antifibrinolítico, el ácido tranexámico, reduce la mortalidad, histerectomía y otras morbilidades en mujeres con hemorragia posparto diagnosticada. Se evaluarán los efectos tromboembólicos en bebés amamantados.



2 DISEÑO DEL ESTUDIO

2.1 INFORMACIÓN GENERAL

Éste es un estudio grande, pragmático, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que busca cuantificar los efectos de la administración temprana del ácido tranexámico sobre el fallecimiento, histerectomía y otros resultados relevantes. La administración de ATX o de placebo se asignará aleatoriamente a 20,000 mujeres adultas con un diagnóstico médico de hemorragia posparto y que cumplan con los criterios de participación. Los criterios de participación se basan en el principio de incertidumbre.

Diseño pragmático y principio de incertidumbre: el diseño pragmático permitirá conocer la efectividad del tratamiento en la práctica rutinaria diaria. Los criterios de participación se basan en el principio de incertidumbre. Este enfoque para la selección de participantes en el ensayo tiene bases sólidas.³¹ Una paciente puede ser incluida en el ensayo si, y sólo si, el médico responsable no está lo suficientemente seguro de cuál de los tratamientos del ensayo es el más apropiado (ver gráfico 1). Si el médico responsable o la mujer (o su representante) tienen un grado de seguridad razonable, por razones médicas o no, de que uno de los tratamientos que pueda asignarse pueda ser inadecuado para una paciente en particular (en comparación con la posibilidad de no recibir tratamiento o recibir otro tratamiento que pueda ofrecerse a la paciente fuera o dentro del estudio), no deberá ser incluida en el estudio. El uso del principio de la incertidumbre deberá permitir que el proceso para este ensayo se acerque tanto como sea posible a lo que es apropiado en la práctica médica normal. Los médicos, mujeres y sus representantes recibirán información sobre el tratamiento del ensayo para ayudarlos a tomar una decisión.

Aleatorización: las mujeres que cumplan con los requisitos de participación en el estudio se asignarán de forma aleatoria y comenzarán el tratamiento tan pronto como sea posible. Se utilizará el Formulario de Ingreso (Apéndice 1) para evaluar a las candidatas y recopilar la información basal. Se deberá elegir el siguiente paquete de tratamiento con numeración consecutiva extraído de una caja de ocho paquetes. Cuando se haya realizado la aleatorización de la paciente, es necesario recopilar los resultados en el hospital, incluso si el tratamiento se interrumpe o si no se llega a suministrar.

Seguimiento: no se requieren pruebas adicionales para el ensayo, pero será necesario llenar un breve Formulario de Evolución (Apéndice 2) directamente a partir de la historia médica, seis semanas (42 días) después de la aleatorización o cuando la paciente reciba el alta del hospital participante o tras el fallecimiento (lo que ocurra primero). Se informará de cualquier tipo de evento adverso que sea conocido por el investigador en un periodo máximo de 42 días después de la aleatorización.

2.2 LUGARES DE REALIZACIÓN

La naturaleza pragmática de este estudio permitirá la inclusión de mujeres de una amplia variedad de centros médicos. Se seleccionarán los hospitales o centros de maternidad participantes en países de ingresos altos, medios y bajos. Las mujeres elegibles para participar pueden haber dado a luz en un hospital participante o fuera de él, y habrán sido ingresadas en el hospital después del parto. No se ha establecido un límite para el número de mujeres que puedan ser elegidas para participar en cada centro.

2.3 NÚMERO NECESARIO DE PACIENTES

El número necesario de pacientes para el estudio depende de dos factores principales: la tasa de eventos estimada y el tamaño del efecto del tratamiento.

Tasa de eventos estimada: la revisión de la documentación y datos de los informes hospitalarios muestra que existen importantes variaciones en la mortalidad causada por la HPP a nivel mundial. Las cifras pueden variar de cerca de un 0,6% en el Reino Unido a un 2,6% en Sudáfrica, y a un 20% en determinadas partes de África. La frecuencia de ocurrencia de histerectomías en el periodo del parto también varía, de cerca de un 0,02% en el Reino Unido a un 2% en Nigeria o a un 14% en Congo-Brazzaville. Basándose en estos intervalos, una tasa de eventos inicial del 2,5% para mortalidad y del 2,5% para histerectomías son valores razonables.

Tamaño de la muestra y tamaño del efecto del tratamiento que debe ser detectable:

Suponiendo que la tasa de eventos del grupo de control es de un 2,5% para mortalidad y de un 2,5% para histerectomía, con un 1% de las mujeres sometidas a histerectomía que fallecen a continuación, un estudio con 15,000 mujeres tendrá un poder estadístico de más del 90% (prueba de dos colas con $\alpha=5\%$) para detectar una reducción clínica importante del 25%, del 4% al 3% para el criterio de valoración primario de mortalidad o histerectomía. Una encuesta sobre las tasas de eventos iniciales en los hospitales que han expresado su interés en participar en el estudio indica que las tasas de esta magnitud son realistas y que, de forma razonable, se podrían esperar tasas de inicio mayores. La experiencia obtenida a partir de los ensayos clínicos CRASH-1 y CRASH-2 sugiere que las tasas anticipadas de pérdida de contacto durante el seguimiento (menos del 1%) no tendrían un impacto importante en el poder estadístico del ensayo.

Información adicional para justificación de los cambios realizados en la Versión 1.1

Resumen de la enmienda: desde diciembre de 2013, el ensayo ha reclutado a 10.014 mujeres, 261 de las cuales murieron. Debido a que el efecto del ácido tranexámico sobre la mortalidad materna es de importancia considerable para la salud pública, el tamaño de la muestra se ha aumentado de 15.000 a 20.000 para que el ensayo tenga suficiente capacidad de detectar un efecto sobre este importante resultado secundario. Esto involucra 15 meses adicionales de reclutamiento. Sobre esta base, la Versión 1.0 del protocolo del ensayo, de fecha 11 de mayo de 2009, se ha modificado como sigue:

- Aumento del tamaño de la muestra de 15.000 a 20.000
- Fecha de reclutamiento de la última paciente: del 31 de diciembre de 2014 al 31 de marzo de 2016
- Fecha de seguimiento de la última paciente: cambios del 11 de febrero de 2015 al 12 de mayo de 2016

Justificación: si la administración de ácido tranexámico demostrara de forma fiable que reduce la mortalidad y la morbilidad en mujeres con hemorragia postparto (HPP), sería un avance obstétrico considerable con el potencial de mejorar las vidas de decenas de miles de mujeres en todo el mundo. El ácido tranexámico es económico, termoestable y fácil de usar y podría implementarse rápidamente de demostrarse su efectividad. El reto de la investigación es proporcionar evidencia fiable de su eficacia y seguridad. Aunque la HPP es una causa principal de mortalidad materna, la tasa de mortalidad es relativamente baja, lo cual significa que los ensayos de tratamientos que reduzcan la mortalidad materna tienen que reclutar a miles de pacientes con el fin de tener suficiente capacidad de detectar una reducción del riesgo de muerte. El criterio de valoración principal del ensayo MUJER es un compuesto de muerte o histerectomía. El uso de un criterio de valoración compuesto está justificado por el supuesto de que el efecto del tratamiento del ensayo sobre la muerte y la histerectomía probablemente será similar y que las pacientes otorgarán importancia a cada uno de los componentes. Desde diciembre de 2013, el ensayo ha reclutado a 10.014 mujeres (261 de las cuales murieron). El criterio de valoración primario (muerte o histerectomía) ocurre en aproximadamente el 6,3% de las mujeres reclutadas y un ensayo de 15.000 mujeres debería tener suficiente capacidad para detectar con fiabilidad una reducción de un 25% en la muerte o histerectomía.

Aunque el uso de un criterio de valoración compuesto aumenta la capacidad estadística del ensayo, si el efecto del ATX sobre la muerte y la histerectomía no fuera similar, podría dificultar la interpretación de los resultados. Si el ensayo tuviera suficiente capacidad para detectar una reducción solamente en la mortalidad materna, esto sería una ventaja importante. Como la tasa de mortalidad observada en el ensayo es superior a lo esperado (3%), un aumento modesto del tamaño de la muestra de 15.000 a 20.000 mujeres representará que el ensayo tendrá suficiente

capacidad (90%) para detectar una reducción del 25% en la mortalidad materna. Basado en el reclutamiento actual, aumentar el tamaño de la muestra de 15.000 a 20.000 mujeres involucrará 15 meses adicionales de reclutamiento. Dada la importancia para la salud pública global de reducir la mortalidad materna, creemos que este esfuerzo adicional está justificado.

2.4 RECLUTAMIENTO DE PERSONAL DE INVESTIGACIÓN

El ensayo reclutará centros colaboradores de todos los países del mundo, e irá añadiendo otros para asegurarse de que se alcance el tamaño de la muestra. Se evaluarán los centros colaboradores e investigadores apropiados por el nivel de servicios obstétricos que brindan y la capacidad para realizar el estudio. Antes de iniciar el ensayo, el investigador principal deberá aceptar que acatará las normas de buena práctica clínica y todas las normativas relevantes de su país. También será necesario que se hayan obtenido todas las aprobaciones regulatorias y de ética.

2.5 PARTICIPACIÓN

Inmediatamente después de dar a luz se deberán proporcionar los cuidados habituales para evitar la HPP ya que después del parto siempre se produce sangrado. Sin embargo, si el sangrado continúa y se hace el diagnóstico de HPP, se deberán proporcionar todos los tratamientos habituales y a la vez realizar la evaluación para la inclusión de la paciente en el ensayo. Es importante considerar la inclusión tan pronto como sea posible.

Criterios de inclusión:

Todas las mujeres legalmente adultas con un diagnóstico médico de hemorragia posparto después de un parto vaginal o por cesárea; las mujeres han podido dar a luz en el hospital participante o fuera de él, y han sido ingresadas después del parto:

- cuando el médico responsable no está suficientemente seguro de si usar o no el ATX
- cuando se ha dado consentimiento siguiendo los procedimientos aprobados

El diagnóstico médico del la HPP **puede** estar basado en lo siguiente:

- pérdida de sangre estimada después del parto vaginal > 500 ml **O**
- pérdida de >1.000 ml después del parto por cesárea **O**
- pérdida hemática estimada suficiente como para hacer peligrar el estado hemodinámico de la mujer.

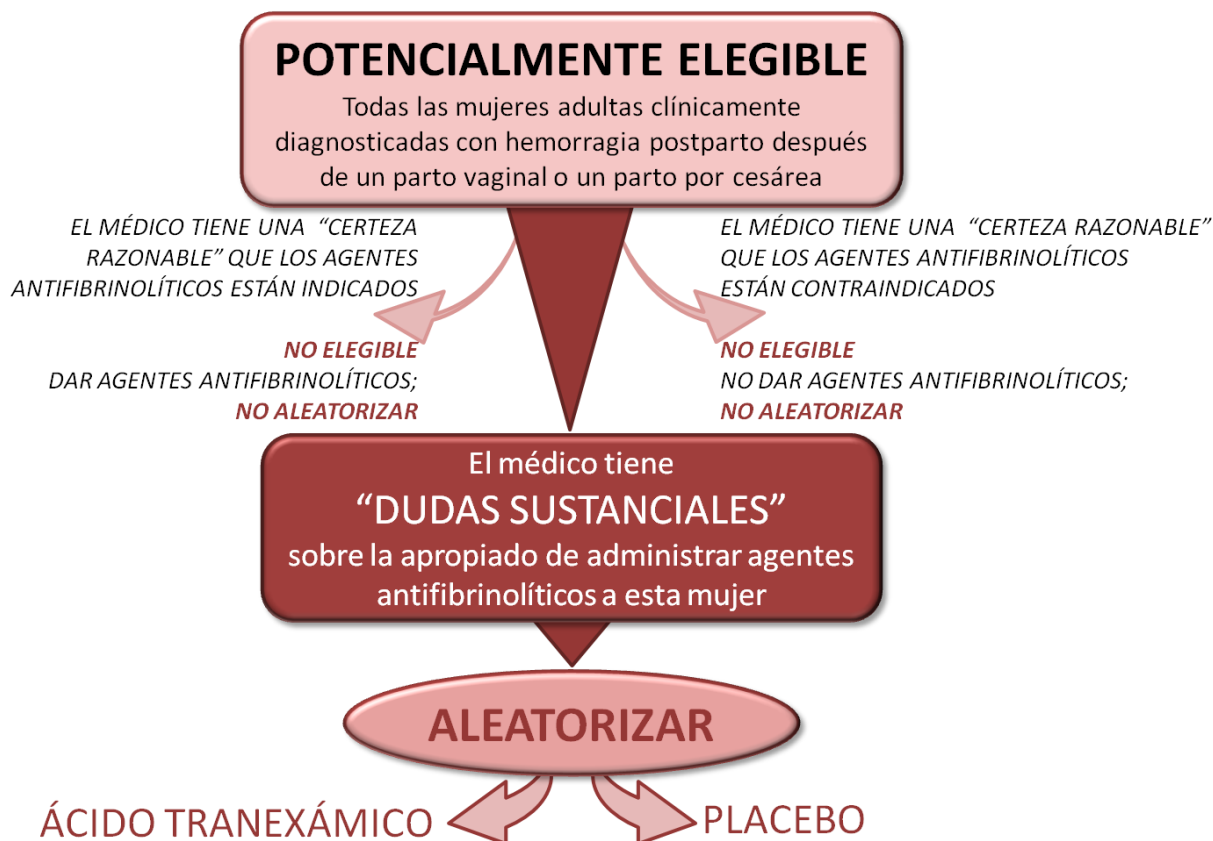
Criterios de exclusión:

- Las mujeres para las que el médico responsable considera que existe una indicación clara para el uso del ATX no deben participar en la asignación.
- Las mujeres para las que el médico responsable considera que existe una contraindicación clara para el uso del ATX no deben participar en la asignación (por ejemplo, haber padecido un evento tromboembólico durante el embarazo).

El criterio de selección fundamental es la duda del médico responsable de usar o no un medicamento antifibrinolítico en determinadas mujeres con hemorragia posparto.

A los investigadores se les proporcionará un resumen de las características del ATX³⁰ y un folleto para asegurarse de que cuenten con información suficiente para considerar la relación riesgo-beneficio y la idoneidad del estudio para cada mujer.

Gráfico 1: Inclusión



2.6 CONSENTIMIENTO Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este ensayo se realizará a nivel mundial e incluirá a mujeres que acaben de dar a luz. La hemorragia posparto es una situación de emergencia y las actividades clínicas deberán orientarse hacia la provisión de cuidados de emergencia. Las mujeres que cumplen con los requisitos para el estudio presentan una condición que amenaza la vida. Es más, su estado físico, mental y emocional puede estar alterado como resultado de la pérdida de sangre y del dolor del parto, o por los medicamentos administrados durante el mismo. El proceso de consentimiento en esta situación requiere una consideración detenida, teniendo en cuenta los requisitos de la normativa aplicable, el seguimiento de las normas de BPC ICH y los requisitos de la Declaración de Helsinki.

Información previa: La mayoría de las mujeres darán a luz sin complicaciones y no es recomendable causarles una preocupación innecesaria al brindarles información detallada sobre este ensayo en el periodo antenatal/parto. Tampoco es posible identificar por adelantado a las mujeres que van a presentar una HPP para obtener el consentimiento de antemano. Por lo tanto, siempre que sea posible, se entregará un resumen de la información del estudio a las mujeres embarazadas (Apéndice 3a). La negación a ser considerada candidata para la participación se documentará en la historia médica de la mujer y su decisión será respetada.

Después del nacimiento de su bebé, y una vez se haya diagnosticado a la mujer con HPP, se presenta una situación de emergencia médica. El riesgo de fallecimiento es más alto justo después del parto. El proceso por el cual se brinda información y se obtiene el consentimiento dependerá de la necesidad de realizar una intervención médica urgente y de su estado físico, mental y emocional. También se tendrá en cuenta la disponibilidad y capacidad de un representante personal para tomar la decisión en nombre de la mujer. Se empleará un enfoque que permita a la mujer contribuir al máximo en el proceso de toma de decisiones sin poner en peligro su vida:

a) La mujer es totalmente competente: se hablará con la mujer con la aprobación del cuidador principal (la obstetrix o el médico) en el momento del diagnóstico. Se tomarán en consideración los factores que pueden influir en la toma de decisiones como el dolor, alteraciones del nivel de consciencia por los medicamentos administrados y el grado de pérdida de sangre. Se le entregará una Hoja informativa (Apéndice 3c), se hablará sobre el estudio con ella y se obtendrá su consentimiento por escrito (Apéndice 3d). Si la mujer no está en condiciones de leer o escribir, se podrá leer la información en voz alta y se le permitirá marcar el consentimiento con una cruz o con la impresión de la huella del pulgar. En este caso, es necesario que un testigo NO relacionado con el estudio proporcione una firma que confirme la marca.

b) La capacidad mental de la mujer está afectada y se dispone de un representante personal o profesional: deberá brindarse información a la mujer teniendo en consideración su grado de afección mental. El rechazo verbal de la mujer debe respetarse y no deberá ser reclutada.

- a. Si estuviera disponible un representante personal (Rper) que conociera los valores y creencias de la mujer, se le entregará una hoja informativa. Se deberá brindar la oportunidad para hacer preguntas y obtener el consentimiento por escrito. Si el Rper no sabe leer o escribir, se leerá la información en voz alta y se le permitirá marcar el consentimiento con una cruz o con la impresión de la huella del pulgar. En este caso, es necesario que un testigo NO relacionado con el ensayo proporcione una firma que confirme la marca.
- b. Si no está disponible un representante personal y la mujer es incapaz de proporcionar un consentimiento informado válido, se podrá solicitar a un médico / obstetrix / otro personal del centro, que sea independiente, que cumpla esta función (idealmente el cuidador principal si no forma parte del equipo del estudio) como Representante profesional (Rpro). El consentimiento informado otorgado por un representante representará la voluntad supuesta de la mujer.

c) La capacidad mental de la mujer está afectada y no se dispone de un representante personal o profesional: en situaciones en las que la mujer se enfrenta a una emergencia médica y no dispone de un Rper o Rpro, el investigador y UNA persona independiente (médico o obstetrix) que no participa en este estudio puede incluir a la mujer certificando por escrito en su historia médica que:

- la mujer se enfrenta una hemorragia posparto con peligro de muerte;
- la mujer es incapaz de dar su consentimiento como resultado de su estado médico;
- no es posible ponerse en contacto con el representante personal o profesional de la mujer para obtener consentimiento en un plazo de tiempo determinado; y
- ni la mujer ni su representante personal o profesional, ni ningún familiar ha informado al investigador de que la mujer tuviera alguna objeción para participar en el estudio.

En el caso de las mujeres incluidas en el estudio mediante un procedimiento de consentimiento de emergencia, deberá informarse a la mujer, o a su representante personal o profesional, del ensayo tan pronto como sea posible y se deberá solicitar consentimiento para seguir con el procedimiento del ensayo. En el Apéndice 3b se proporciona un resumen del procedimiento de consentimiento.

Los requisitos de los comités éticos relevantes se cumplirán en todo momento.

2.7 ALEATORIZACIÓN

Se generarán los códigos de aleatorización y un asesor estadístico independiente de Sealed Envelope Ltd (UK) los guardará en un lugar seguro. Los códigos se pondrán a disposición de Brecon Pharmaceuticals Limited (UK) explícitamente para los paquetes de tratamiento que se crearán de acuerdo con la lista de aleatorización. La participación dependerá de la información clínica recopilada de forma rutinaria y no se necesitan pruebas específicas para el estudio. A las mujeres elegibles para su inclusión se les aleatorizará la administración de un compuesto activo (ácido tranexámico) o un placebo (cloruro de sodio al 0,9%) y el tratamiento se iniciará cuanto antes.

En el Formulario de Ingreso se introducirá la información basal y se sacará el siguiente paquete con la numeración consecutiva más baja de una caja de ocho paquetes. En el momento en que se confirme que la ampolla de tratamiento está intacta, se considerará que la paciente ha sido aleatorizada al estudio. Los datos del Formulario de ingreso se enviarán al Centro Coordinador del Ensayo tan pronto como sea posible. Cuando se haya aleatorizada a la paciente, será necesario recopilar los resultados de la mujer incluso si el tratamiento se interrumpe o si no se llega a suministrar.

2.8 TRATAMIENTO

El ácido tranexámico se comparará con un placebo equiparable (cloruro de sodio al 0,9%).

2.8.1 SELECCIÓN DE DOSIS

En ensayos aleatorizados de agentes antifibrinolíticos en cirugía, las dosis y los regímenes de ATX varían ampliamente. Las dosis iniciales varían de 2,5 mg/kg a 100 mg/kg y las de mantenimiento de 0,25 mg/kg/hora a 4 mg/kg/hora administrada en periodos de una a doce horas. Los estudios que examinan el impacto de las distintas dosis de ácido tranexámico sobre el sangrado y las necesidades de transfusión demostraron que no había diferencias significativas entre una dosis alta y una baja. Los estudios de cirugía cardiaca han demostrado que una dosis inicial de 10 mg/kg de ATX seguida por una infusión de 1 mg/kg/hora produce concentraciones en plasma suficientes para inhibir la fibrinólisis *in vitro*. Horrow et al (1995) examinaron la relación entre la dosis y respuesta para el ATX y concluyeron que con 10 mg/kg seguidos por 1 mg/kg/hora se reduce el sangrado en cirugía cardiaca, y que las dosis más altas no proporcionan ningún beneficio hemostático adicional.³² En los ensayos sobre el uso del ATX en la prevención de hemorragias obstétricas se administró este compuesto en dosis de 1 gramo sin mayores complicaciones.²⁰

En situaciones de emergencia, es más fácil administrar una dosis fija, ya que pesar a una mujer con HPP resultaría difícil. Por lo tanto, para el estudio WOMAN, se ha elegido administrar una dosis fija inicial de 1 gramo de ATX seguida por 1 gramo en caso de que el sangrado continúe, lo que está dentro del intervalo de dosis que ha demostrado inhibir la fibrinólisis y proporcionar un beneficio hemostático. Basándose en la experiencia obtenida en cirugía, la dosis seleccionada sería eficaz para las pacientes grandes (>100 kg) y para las pequeñas (<50 kg), ya que la dosis/kg estimada para los pacientes de este segundo grupo ya ha sido utilizada en otros ensayos sin efectos adversos significativos.

2.8.2 FABRICACIÓN DEL MEDICAMENTO, ENMASCARAMIENTO Y SUMINISTRO DEL TRATAMIENTO

El compuesto de ácido tranexámico (Cyklokapron® inyectable) activo para el ensayo se adquirirá en el mercado libre del Reino Unido. El ATX es fabricado por Pfizer Ltd con el Número de Autorización de Comercialización: PL 00032/0314. La autorización de comercialización garantiza que el producto ha sido fabricado y puesto a la venta de conformidad con la normativa de buena práctica de fabricación del Reino Unido.

El placebo (cloruro de sodio al 0,9%) será fabricado especialmente por South Devon Healthcare NHS Trust, Kemmings Close, Paignton, Devon, TQ4 7TW, con el número de autorización de fabricante del RU: MS13079 / MA(IMP) 13079 de manera que se ajuste al ácido tranexámico.

Las ampollas y el empaquetado de ambos compuestos tendrán un aspecto idéntico. El proceso de enmascaramiento y la aprobación de la primera fase estará a cargo de una persona calificada (PC) de Brecon Pharmaceuticals Limited, Wye Valley Business Park, Hay-on-Wye, Hereford HR3 5PG, con el número de autorización de fabricante del RU: MIA 11724/MIA IMP 11724. El proceso de enmascaramiento implicará el retiro total de la etiqueta del fabricante original y su sustitución por la etiqueta del ensayo clínico con el número de aleatorización que se usará como identificación del paquete. El resto del texto de la etiqueta del paquete será idéntico para los tratamientos de ATX y placebo, y seguirá los requisitos de los productos médicos bajo

investigación. Los paquetes de tratamiento con el ATX y con el placebo se empaquetarán en pilas equilibradas de 8 unidades (4 ATX:4 Placebo) en una caja en orden aleatorio.

Brecon Pharmaceuticals Limited también se encargará de mantener el archivo de especificación del producto (AEP) hasta el cierre final de la base de datos y de desenmascarar los datos del ensayo. Se realizarán comprobaciones de control de calidad en muestras aleatorias de los paquetes de medicamentos aprobados por la persona calificada final para garantizar el enmascaramiento del proceso. Se utilizará el análisis de separación por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de ácido tranexámico conocido para evaluarla frente a las muestras enmascaradas con el fin de confirmar qué ampolla contiene el placebo y cuál el tratamiento activo. Las muestras probadas se desenmascararán para garantizar la precisión del enmascaramiento.

El Centro Coordinador del Estudio (CCE) será el responsable de asegurar que todas las aprobaciones estén disponibles antes de iniciar el tratamiento del ensayo en un centro participante.

2.8.3 ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO DE ENSAYO

Cada paquete de tratamiento contendrá:

- 4 ampollas de 500 mg de ácido tranexámico o placebo
- 2 jeringas estériles de 10 ml con aguja del calibre 21FG
- Etiquetas autoadhesivas (para pegar en los formularios de datos e historia médica de la paciente)

TRATAMIENTO	AMPOLLAS	DOSIS (ÁCIDO TRANEXÁMICO O PLACEBO)	INSTRUCCIONES DE ADMINISTRACIÓN
DOSIS 1	2	1 gramo	Administración por inyección intravenosa a una velocidad aproximada de 1 ml/minuto a todas las mujeres aleatorizadas tan pronto como sea posible después de la aleatorización.
DOSIS 2	2	1 gramo	Si tras 30 minutos el sangrado continúa, o si se detiene y vuelve a empezar en un periodo de 24 horas después de la primera dosis, puede administrarse una segunda dosis. Administración por inyección intravenosa a una velocidad aproximada de 1 ml/minuto.

Las inyecciones del tratamiento del ensayo no deben mezclarse con la sangre de transfusión ni con soluciones de infusión que contengan penicilina o manitol.

2.8.4 OTROS TRATAMIENTOS PARA LA HPP

Existe una amplia variedad de tratamientos de primera y segunda línea para la hemorragia posparto. Como el estudio se realizará a nivel mundial, cada centro participante deberá seguir sus propias directrices clínicas para el tratamiento de esta afección. En el Formulario de evolución se incluirá información sobre otros tratamientos administrados. El ácido tranexámico o el placebo serán tratamientos adicionales a la terapia de rutina para el manejo de la hemorragia posparto.

2.9 EVENTOS ADVERSOS (EA)

El ATX tiene un perfil de seguridad bien documentado. Hasta la fecha no se ha mostrado el aumento de riesgos tromboembólicos asociados a su uso. Sin embargo, tal y como se ha comentado en la Sección 1.3, una complicación esperada en el embarazo constituye un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos. En el ensayo se recopilarán datos de todos los eventos tromboembólicos como variables secundarias, y se deberá informar de forma rutinaria de todos ellos al comité independiente de monitorización de datos (CIMD) para su revisión desenmascarada.

Definiciones:

Evento adverso (EA)

Cualquier suceso médico perjudicial que afecte a un participante del estudio durante un ensayo clínico.

Evento adverso serio (EAS)

Un evento adverso serio es un suceso médico perjudicial que a cualquier dosis:

- resulta en fallecimiento;
- pone en peligro la vida;
- requiere la hospitalización o prolongación del ingreso hospitalario;
- resulta en una minusvalía o incapacidad importante; o
- resulta en una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

Reacción adversa (RA)

Un evento adverso cuando al menos existe una posibilidad de que esté causalmente asociado a un medicamento en estudio o a una intervención.

Reacción adversa seria (RAS)

Un EAS que se cree que está causalmente asociado al medicamento en estudio o a una intervención.

Reacción adversa seria sospechada inesperada (RASSI)

Un suceso *inesperado* de una RAS; sólo es necesario tener un grado de sospecha de que el evento es una reacción no notificada previamente a un medicamento en estudio, o que sí se ha notificado, pero la reacción es exagerada o adversa con una frecuencia inesperada.

Notificación de los eventos adversos en este ensayo: el fallecimiento, las complicaciones que hagan peligrar la vida de la paciente y una estancia prolongada en el hospital, son las variables especificadas de antemano que deberán notificarse en este ensayo y al comité independiente de monitorización de datos. Este ensayo clínico se realizará en condiciones de emergencia crítica, utilizando un medicamento de uso común. Es importante considerar la historia natural del evento médico crítico que afecta a cada una de las participantes, las complicaciones esperadas de este evento y la relevancia de las complicaciones en relación al ATX.

Los eventos adversos que deben notificarse utilizando un formulario de notificación se limitarán a aquellos que NO estén ya en la lista de variables primarias o secundarias, pero que pueden ocurrir de forma razonable como consecuencia del medicamento en estudio. Los eventos que forman parte de la historia natural de la variable primaria de la HPP o las complicaciones esperadas de esta afección no se deberán notificar como eventos adversos.

Además, si una mujer recibe el alta de un hospital participante antes del día 42 y vuelve a ser ingresada posteriormente, requiere atención médica por cualquier motivo o se sabe que ha fallecido, deberá llenarse un 'formulario de evento adverso' independientemente de la causa.

Si se produce un evento adverso serio, deberá registrarse llamando al teléfono de ayuda de emergencia del centro coordinador del estudio, y será necesario enviar un informe escrito en un plazo de 24 horas. El centro coordinador del estudio gestionará la notificación de todos los EAS a las agencias reguladoras, comités éticos e investigadores locales relevantes, tal y como indiquen los requisitos legales locales.

2.10 DESENMASCARAMIENTO

En general no deberá ser necesario desenmascarar el tratamiento asignado. Si la paciente desarrolla alguna contraindicación al tratamiento antifibrinolítico después de la aleatorización, por ejemplo, indicios clínicos de trombosis, el tratamiento del ensayo deberá suspenderse y se deberán ofrecer todos los cuidados estándar habituales. El desenmascaramiento sólo se deberá realizar en los casos excepcionales en los que el médico piense que la gestión médica depende en gran medida de saber si la paciente está recibiendo un medicamento antifibrinolítico o un placebo. En estos casos excepcionales, cuando sea necesario un desenmascaramiento urgente, estará disponible una línea de asistencia telefónica las 24 horas del día y se proporcionará la información en el archivo de estudio del investigador, así como en los afiches de pared. A la persona que llame se le informará si la paciente está tomando el antifibrinolítico o el placebo. El investigador deberá llenar un informe de desenmascaramiento.

2.11 MEDIDAS DE LOS RESULTADOS

Una vez realizada la aleatorización de la paciente es necesario recopilar los resultados en el hospital, incluso si el tratamiento se interrumpe o si no se llega a suministrar. No se necesitan pruebas adicionales, pero sí llenar un formulario breve de resultados 6 semanas (42 días) después de la aleatorización, en el momento del alta del hospital participante o al fallecimiento (lo que ocurra primero).

Variable principal: La variable principal es la proporción de mujeres que mueren o se someten a una histerectomía. Se describirá la causa de muerte principal.

Variables secundarias:

- (a) Muerte
- (b) Intervenciones quirúrgicas: histerectomía, sutura de compresión (B-Lynch/Cho), embolización arterial selectiva, laparotomía por otras razones, extracción manual de la placenta, taponamiento intrauterino (taponar o llenar con gasas la cavidad uterina, catéter tipo condón o cualquier otro método de taponamiento uterino), ligadura de arteria uterina, para conseguir la hemostasis.
- (c) Transfusión sanguínea: unidades de sangre o componentes sanguíneos transfundidas.
- (d) La calidad de vida relacionada con la salud se medirá utilizando la versión EQ-5D aproximada cuando la paciente sea dada de alta del hospital participante o en el hospital 42 días después de la aleatorización. El cuestionario EQ-5D incluye medidas de un solo elemento para la movilidad, el cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Cada elemento se codifica usando 3 niveles (1 = sin problemas; 2 = algún problema; 3 = varios problemas). El instrumento incluye un puntaje global de la salud actual usando una escala visual analógica (EVA) que va de 0 (pésimo) a 100 (óptimo). El EQ-5D es una medida genérica del estado de salud que proporciona un perfil descriptivo simple y un único valor indicativo que se puede usar en la evaluación clínica y económica del cuidado sanitario.
- (e) Eventos tromboembólicos (infarto de miocardio, ictus, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda).
- (f) Los eventos médicos como insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, problemas de hipertensión durante el embarazo (incluido el síndrome HELLP, eclampsia, toxemia del embarazo) y otros eventos adversos notificados.
- (g) Periodo de estancia en el hospital/periodo de estancia en la unidad de cuidados intensivos.
- (h) Necesidad de ventilación mecánica.
- (i) Estado del bebé (o bebés): se evaluará el estado de salud del bebé (o bebés) y se recopilará la información relacionada con cualquier evento tromboembólico en bebés amamantados.
- (j) Análisis costo-beneficio: si se demuestra claramente la eficacia de los objetivos clínicos del ATX sería relevante realizar un análisis económico. En este caso el estudio se realizará en forma de análisis costo-beneficio con el

objetivo de estimar el índice de aumento de la relación costo-beneficio al comparar el uso del ATX con el tratamiento médico normal. El análisis se basará en el ajuste de años de vida ganados. Un análisis adicional explorará el uso de los datos del cuestionario EQ-5D para obtener un ajuste de calidad de la supervivencia. En este estudio, el análisis económico está claramente definido, ya que prácticamente todo uso de recursos importante se produce durante el periodo inicial de hospitalización. Como tal, no es necesario un análisis de recursos a largo plazo ni un análisis de costos extrahospitalarios. Es probable que el uso de ensayo del ATX refleje su utilización en la práctica clínica normal, y por lo tanto el análisis costo-beneficio en el ensayo (ajustados para los costos derivados del protocolo) se aproximará bastante al análisis costo-beneficio de la práctica clínica real. Se recopilarán datos sobre el consumo de un recurso físico (por ejemplo la duración y naturaleza de la estancia en el hospital) en todas las pacientes y se aplicará un costo por unidad común a nivel de país. Se realizará un análisis de sensibilidad para evaluar la robustez del análisis económico en respuesta a variaciones de variables clave, como el precio de los medicamentos. En todos los casos el análisis económico se integrará con los procedimientos del ensayo clínico para optimizar la eficiencia y minimizar las molestias a los pacientes.

2.12 RECOPIACIÓN DE DATOS

El ensayo se coordinará desde la LSHTM y se realizará en hospitales de países de ingresos bajos, medios y altos. La mayoría de las participantes provendrá de países con altas tasas de mortalidad y morbilidad a causa de la hemorragia posparto. Los investigadores locales se encargarán de recopilar los datos y de enviarlos al CCE. Para este estudio sólo se recopilarán los datos indicados en los formularios de participación, resultados y eventos adversos.

Los datos relevantes de un Formulario de Ingreso se recopilarán antes de la aleatorización para evaluar el cumplimiento de los requisitos de inclusión y se completarán después de la misma. El Formulario de Evolución se recopilarán 6 semanas (42 días) después de la aleatorización, en el momento del alta de los centros participantes o al fallecimiento (lo que ocurra primero). Los datos se recopilarán a partir de la historia clínica rutinaria de la mujer y del bebé (o bebés) de modo que no es necesario realizar pruebas especiales.

Si la mujer (o su Rper o Rpro) retira un consentimiento informado ya dado o se niega a dar consentimiento para continuar en el ensayo, o si fallece y no se dispone del consentimiento del Rper o del Rpro, su información se utilizará de la siguiente manera:

- Los datos recopilados hasta el momento en que se retiró el consentimiento se utilizarán como parte del análisis de intención de tratamiento.
- Todos los eventos adversos relevantes identificados serán notificados de la forma requerida a las autoridades relevantes.

Para permitir las variaciones en la tecnología disponible para la transferencia de datos, para el ensayo se utilizará una serie de métodos. El investigador recopilará los datos en formularios de informe de casos (FIC) en papel y los transmitirá al CCE bien en papel (por fax o correo electrónico) o introduciendo los datos directamente en la base de datos del ensayo. Los datos también se pueden transmitir introduciéndolos en archivos electrónicos que se pueden enviar por correo electrónico o cargar en el servidor web seguro del CCE. En los casos en los que se utilicen archivos electrónicos, los datos almacenados en la computadora (o computadoras) del investigador y los datos durante la transferencia se protegerán mediante codificación. Los datos se utilizarán de conformidad con las leyes locales y previa aprobación del comité de ética local.

2.13 MONITORIZACIÓN

La sección 5.18.3 de las normas de buena práctica clínica indica lo siguiente en lo referente a la monitorización: *“La determinación del alcance y la naturaleza de la monitorización deberán basarse en consideraciones tales como el objetivo, propósito, diseño, complejidad, enmascaramiento, tamaño y criterios de valoración principales del ensayo. En general, es necesaria la monitorización en el lugar del ensayo antes, durante y después de la finalización del mismo. Sin*

embargo, en circunstancias excepcionales, el promotor puede determinar que la monitorización centralizada junto con otros procedimientos tales como la capacitación de los investigadores y reuniones con ellos y una guía detallada por escrito, puedan garantizar la realización adecuada del ensayo de acuerdo con la BPC. La selección aleatoria puede ser un método aceptable para seleccionar los datos que van a ser verificados”.

Éste es un estudio grande, pragmático, aleatorizado y controlado con placebo. El compuesto (ácido tranexámico) tiene autorización de comercialización en varios países y se utiliza en el campo clínico hace más de 40 años. Su perfil de seguridad está bien establecido y no se han identificado eventos adversos serios significativos asociados a él. El ensayo recopilará de forma rutinaria datos sobre los eventos adversos que teóricamente puedan estar asociados con este producto y con el problema en investigación, y éstos serán revisados, también de forma rutinaria, por el Comité de Monitorización de Datos (CMD) independiente. Aparte del consentimiento, la administración del medicamento del ensayo mediante el uso de un procedimiento clínico rutinario y la recopilación de información de las historias médicas, no existen procedimientos complejos o intervenciones para las participantes o investigadores del estudio. El tratamiento clínico de las condiciones subyacentes se realizará de acuerdo con el protocolo estándar de cada hospital. Basándose en estos factores, la probabilidad de sufrir daños o heridas (físicas, psicológicas, sociales o económicas) como resultado de la participación en este estudio de investigación, se ha evaluado como de bajo riesgo para las participantes en cada una de esas categorías. Basándose también en el bajo riesgo asociado a este ensayo, se desarrollará un plan de monitorización para garantizar que el estudio se lleve a cabo en forma adecuada, e incorporará una monitorización central del 100% junto con procedimientos como la capacitación del investigador, reuniones y documentación por escrito. Además, todos los datos estarán sujetos a la monitorización estadística y al menos un 10% de ellos se someterá a monitorización en el propio centro de recopilación.

Es necesario que los investigadores/instituciones proporcionen un acceso directo a los datos/documentos originales para monitorización, auditorías, revisiones de comités éticos e inspección regulatoria relacionada con el ensayo. Todos los documentos fuente y relacionados con el ensayo deberán conservarse durante cinco años después de la finalización del estudio.

2.14 FINAL DEL ESTUDIO PARA LAS PARTICIPANTES

El ensayo termina bien por fallecimiento, alta o seis semanas después de la aleatorización, lo que ocurra primero. Si durante la fase de tratamiento una mujer desarrolla un evento adverso, deberá suspenderse la medicación del ensayo, las mujeres recibirán el tratamiento que indiquen los procedimientos locales y a continuación se les hará un seguimiento.

El Comité Coordinador del Ensayo (CCE) puede finalizar el estudio prematuramente. El CMD puede dar asesoramiento/recomendaciones para la terminación prematura del ensayo, pero el CCE es responsable de tomar la decisión final.

2.15 ANÁLISIS

El análisis principal comparará a todas las pacientes a las que se ha asignado un tratamiento antifibrinolítico frente a las que han sido asignadas a un placebo, de acuerdo con la ‘intención de tratamiento’, independientemente de si han recibido el tratamiento asignado o no. Los resultados se presentarán como estimaciones de efectos apropiadas con una medida de precisión (intervalos de confianza del 95%). Los análisis de subgrupos para la variable primaria se basarán en el tipo de parto (vaginal o cesárea); administración profiláctica o no de uterotónicos; y si la decisión clínica de considerar la participación en el ensayo se basó principalmente sólo en la pérdida de sangre estimada o en la inestabilidad hemodinámica. Se utilizará una prueba de iteración para evaluar si el efecto del tratamiento (si lo hubiera) difiere en los subgrupos. Se explorará la heterogeneidad de la efectividad entre los distintos centros. Todos los análisis se realizarán en STATA. Antes de cerrar la base de datos para su análisis final, se realizará un plan de análisis estadístico detallado que incluya toda la información de los análisis propuestos.



3 ORGANIZACIÓN DEL ENSAYO Y RESPONSABILIDADES

3.1 PROMOTORES Y GESTIÓN DEL ENSAYO

El promotor del estudio WOMAN es la London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) y las responsabilidades las coordina el Centro Coordinador del Estudio (CCE). El CCE puede delegar responsabilidades a terceros. Este hecho se perfilará en los acuerdos relevantes. Las responsabilidades del CCE las supervisará el Grupo de Gestión del Ensayo.

3.2 INDEMNIZACIONES

La LSHTM acepta la responsabilidad que acompaña a su calidad de promotor del ensayo y, como tal, se hace responsable de las demandas por daños causados a cualquier persona como resultado de la participación en el estudio siempre que no haya habido negligencia. La indemnización se renueva anualmente y la LSHTM garantiza que la seguirá renovando durante la duración de este ensayo.

3.3 DESARROLLO DEL PROTOCOLO

El Comité del Protocolo está formado por los siguientes investigadores, que son los responsables del desarrollo y aceptación del protocolo final. Los cambios subsiguientes del protocolo final requerirán el acuerdo del Comité Coordinador del Ensayo.

INVESTIGADOR PRINCIPAL	EXPERTOS MÉDICOS
Profesor Ian Roberts Trials Coordinating Centre London School of Hygiene & Tropical Medicine Keppel Street, London WC1E 7HT, Reino Unido email: Ian.Roberts@Lshtm.ac.uk	Profesor Zarko Alfirevic Division of Perinatal and Reproductive Medicine University of Liverpool Liverpool Women's Hospital Crown Street, Liverpool L8 7SS, Reino Unido email: zarko@Liv.ac.uk
GESTIÓN DEL ENSAYO	Dr. Metin Gülmezoglu Department of Reproductive Health and Research Organización Mundial de la Salud Avenue Appia 20, CH-1211 Geneva 27, Suiza email: gulmezoglu@who.int
ESTADÍSTICA	Profesora Carine Ronsmans Infectious Diseases Epidemiology Unit London School of Hygiene & Tropical Medicine Keppel Street, London WC1E 7HT, Reino Unido email: Carine.Ronsmans@Lshtm.ac.uk
Profesora Diana Elbourne Medical Statistics Unit London School of Hygiene & Tropical Medicine Keppel Street, London WC1E 7HT, Reino Unido email: Diana.Elbourne@Lshtm.ac.uk	

3.4 COMITÉ DE MONITORIZACIÓN DE DATOS (CMD)

Miembros:

NOMBRE	AFILIACIÓN	EXPERIENCIA EN
Profesor Sir Iain Chalmers	James Lind Initiative, Oxford, Reino Unido	Ensayos controlados aleatorizados a gran escala; obstetricia
Profesor Pisake Lumbiganon	Profesor de Obstetricia y Ginecología; Convenor, Thai Cochrane Network; Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Tailandia	Obstetricia
Dra. Gilda Piaggio	Statistika Consultoria, São Paulo, Brasil	Estadística (amplia experiencia en salud reproductiva e investigación en la Organización Mundial de la Salud).

Se esperan resultados de mortalidad y morbilidad severa en la población del estudio. Para proteger a las participantes del estudio, se ha nombrado a un Comité de Monitorización de Datos (CMD) independiente para el ensayo, para supervisar el control de la seguridad. El CMD revisará periódicamente los datos acumulados del ensayo en curso y asesorará al Comité Coordinador sobre la continuidad de la seguridad de las participantes actuales y futuras, también revisará la validez y mérito científico del estudio.

La composición, nombres, tratamiento y direcciones del director y de los miembros del CMD se indican en los estatutos del CMD según lo propuesto por el Grupo de Estudio DAMOCLES.³³ El comité incluye expertos en el campo de estudio relevante, estadística y diseño de estudios de investigación. Entre algunas de las funciones del CMD se encuentra definir:

- (a) el programa de fechas y formato de las reuniones del CMD
- (b) el formato de presentación de los datos
- (c) el método y los plazos de presentación de informes provisionales
- (d) las reglas de suspensión

Procedimientos operativos estándar: El comité independiente de monitorización de datos (CMD) tiene la responsabilidad de decidir, durante el curso de la aleatorización, si los resultados desenmascarados (o los resultados desenmascarados de un subgrupo determinado) deben ser revelados al CCE. Los estatutos del CMD establecen que esta acción se realizará si, y sólo si, se satisfacen dos condiciones: (1) los resultados proporcionan pruebas que no dejan lugar a dudas de que el tratamiento es, en general, definitivamente dañino o definitivamente favorable para todas, o para una categoría en particular de participantes en términos de resultados importantes; (2) si se espera que los resultados, en caso de revelarse, hagan cambiar sustancialmente los patrones de prescripción de los médicos familiarizados con los resultados de otros ensayos existentes. Los criterios exactos de “prueba sin lugar a dudas” no se especifican (ni se puede) mediante un simple algoritmo matemático de suspensión, pero sí están altamente influidos por este tipo de reglas. El estatuto del CIMD acepta la regla de suspensión de Peto-Haybittle^{34,35} por la cual el análisis provisional de un criterio de valoración importante por lo general necesita implicar una diferencia entre el tratamiento y el control de al menos tres errores estándar para justificar la revelación prematura. Un análisis provisional de subgrupo tendría, claro está, que ser incluso más extremo para justificar la revelación. Esta regla tiene la ventaja de que el número exacto y plazos de presentación de los análisis provisionales no necesita especificarse de antemano. En resumen, las reglas de suspensión requieren diferencias extremas para justificar la revelación e implican una combinación apropiada de reglas matemáticas de suspensión y de juicio científico.

3.5 COMITÉ COORDINADOR DEL ENSAYO

Miembros:

NOMBRE	AFILIACIÓN	EXPERIENCIA EN
Profesor Adrian Grant (Presidente)	Director, Health Services Research Unit, University of Aberdeen	Investigación de los servicios de salud; ensayos controlados aleatorizados
Profesor Ian Roberts (Investigador Principal)	London School of Hygiene & Tropical Medicine	Epidemiología; ensayos controlados aleatorizados; realización de estudios internacionales a gran escala
Dr. Metin Gülmezoglu	Organización Mundial de la Salud, Ginebra	Obstetricia; director coordinador de la biblioteca de salud reproductiva de la OMS; ensayos controlados aleatorizados
Dr. Kaosar Afsana	BRAC Health Programme, Bangladesh	Salud y derechos reproductivos y sexuales; programa rural y urbano de salud materna, neonatal e infantil en BRAC
Dr. Oladapo Olayemi	University College Hospital, Ibadan, Nigeria	Obstetra; perspectivas en obstetricia en un país en desarrollo
Profesor Beverley Hunt	Kings College, Londres	Profesor de trombosis y hemostasis, ensayos controlados aleatorizados

La función del Comité Coordinador del Ensayo (CCE) consiste en proporcionar la supervisión global del estudio. El CCE se concentrará, en particular, en el progreso del ensayo, el cumplimiento del protocolo, la seguridad de las pacientes y la consideración de información nueva. El CCE debe aprobar el protocolo final y durante el ensayo se responsabilizará de:

- tomar las decisiones importantes, como la necesidad de cambiar el protocolo por cualquier razón
- monitorizar y supervisar el progreso del ensayo
- revisar información relevante proveniente de otras fuentes
- considerar las recomendaciones del CMD
- informar y asesorar al Grupo de Gestión del Ensayo sobre todos los aspectos del mismo

El comité coordinador está compuesto por expertos en obstetricia, expertos en ensayos clínicos y un representante experto en salud reproductiva y sexual, y derechos. Se realizarán reuniones en persona de forma periódica de acuerdo con la necesidad, pero que no serán inferiores en número a una al año. En la primera reunión se acordará un estatuto para el CCE en el que se explicará con detalle cómo va a realizar sus funciones.

Cuando los datos de resultados de 1,000 participantes estén disponibles, el CCE revisará la tasa de inclusión de participantes en el ensayo y las tasas de eventos globales. El CCE considerará hasta qué punto la tasa de reclutamiento y las tasas de eventos corresponden con las anticipadas antes del ensayo y adoptará las medidas necesarias en función de esta información.

3.6 RESPONSABILIDADES DE LOS COLABORADORES

La coordinación en cada hospital participante se realizará a través del investigador principal, cuya responsabilidad se detallará en un acuerdo suscrito antes de comenzar el ensayo, y que incluirá:

- Asegurar que todas las aprobaciones necesarias estén listas antes de que se inicie el ensayo
- Delegar las responsabilidades relacionadas con el ensayo sólo a personal calificado y adecuadamente capacitado
- Capacitar al personal médico y de enfermería relevante a cargo de las pacientes obstétricas y garantizar que permanezcan actualizados respecto de los conocimientos más recientes, el ensayo y sus procedimientos (mediante afiches de pared, resúmenes de bolsillo y diapositivas)

- Aceptar cumplir con el protocolo final del ensayo y con las modificaciones relevantes
- Asegurar que toda mujer con hemorragia posparto se considerará de inmediato para el ensayo
- Asegurar que el consentimiento se obtiene siguiendo los procedimientos aprobados locales
- Asegurar que los formularios de participación y de resultados de la paciente están completos y que se transmiten al CCE a tiempo
- Asegurar que el archivo de estudio del investigador está actualizado y completo
- Asegurar que todos los eventos adversos se notifican de inmediato al CCE
- Hacerse cargo de los tratamientos del ensayo en su centro
- Asegurar que el ensayo se realiza cumpliendo con las normas de BPC ICH y cumple los requisitos de las normativas locales y nacionales
- Permitir el acceso a los datos originales para su monitorización, auditoría e inspección
- Encargarse de archivar todos los documentos originales del ensayo, incluidos los formularios de datos, durante cinco años después de la finalización del estudio

3.7 RESPONSABILIDADES DEL GRUPO DE GESTIÓN DEL ENSAYO (GGE) Y DEL CENTRO COORDINADOR DEL ESTUDIO (CCE)

- El grupo de gestión del ensayo estará formado por los miembros del comité del protocolo (Sección 3.3) y por un responsable del ensayo, un responsable de los datos y un administrador del ensayo.
- El CCE actuará en nombre del promotor e informará al GGE para asegurarse de que se cumplen todas las responsabilidades del promotor. Las responsabilidades incluyen, entre otras:
 - Informar al Comité Coordinador del Ensayo
 - Mantener el archivo maestro del ensayo
 - Identificar los centros del ensayo
 - Confirmar que todas las aprobaciones están listas antes de empezar el tratamiento del ensayo y de iniciar el ensayo en un centro participante
 - Brindar capacitación para el ensayo
 - Entregar materiales de estudio
 - Centro de gestión de datos
 - Servicio de asesoramiento y desenmascaramiento disponible las 24 horas
 - Informar a los colaboradores en forma periódica acerca del progreso del estudio
 - Responder a cualquier pregunta sobre el ensayo (por ejemplo, de los colaboradores)
 - Garantizar la seguridad de los datos y la calidad de los mismos, y cumplir con las leyes de protección de datos
 - Información sobre la seguridad
 - Garantizar que el ensayo se realiza de acuerdo con las normas de BPC ICH
 - Análisis estadístico
 - Publicación de los resultados del ensayo

3.8 CONTACTO CON EL CENTRO COORDINADOR EN CASO DE EMERGENCIA

Para las consultas urgentes, información sobre eventos adversos y preguntas sobre el desenmascaramiento, los investigadores pueden utilizar el servicio telefónico del CCE en funcionamiento las 24 horas del día. En los afiches de pared y en el archivo de estudio del investigador se indica el número de la central telefónica.

3.9 PUBLICACIÓN Y DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Se hará todo lo posible para garantizar que el protocolo y los resultados del estudio WOMAN se publiquen en una revista consolidada revisada por expertos. Al menos se hará una publicación de los resultados principales del ensayo.

Todas las publicaciones se someterán a las directrices externas relevantes como los *'Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas'* publicado por el Comité Internacional de Directores de revistas médicas (CIDRM) (actualización de 2008) y la declaración CONSORT.^{36,37} Se proporcionarán los enlaces a la publicación en todos los registros del ensayo aplicables. La difusión de los resultados a las pacientes se realizará a través de los medios, el sitio Web del ensayo (www.thewomantrial@Lshtm.ac.uk) y las organizaciones de pacientes relevantes. Los investigadores colaboradores jugarán un papel vital en la difusión de los resultados a colegas y pacientes.

El éxito del ensayo dependerá por completo de la colaboración de las obstetras, enfermeras y médicos de los hospitales participantes y de aquéllos cuya responsabilidad por el estudio sea clave. Por lo tanto, el mérito del estudio se asignará a los colaboradores principales de los centros participantes ya que es crucial que el mérito se lo lleven las personas que realmente han llevado a cabo el estudio. Los resultados del ensayo se comunicarán primero a los colaboradores.

3.10 APOYO FINANCIERO

La LSHTM financiará los costos iniciales del ensayo y del reclutamiento de hasta 2000 pacientes. Se está buscando la financiación completa de organizaciones públicas. La financiación de este ensayo sólo cubre los costos de las reuniones y de organización central. Pfizer, el fabricante del ácido tranexámico, ha proporcionado la financiación para el medicamento y el placebo utilizados en el ensayo. El diseño y gestión del estudio son totalmente independientes de los fabricantes de ácido tranexámico, que no es un producto nuevo.

Ensayos de grandes dimensiones de estos medicamentos, en los que participan muchos hospitales, son importantes para los futuros pacientes, pero sólo se pueden llevar a cabo si los centros colaboradores lo hacen sin ánimo de lucro (excepto para amortizar los costos locales menores que puedan surgir). El acuerdo para el reembolso de los costos locales se realizará por adelantado.



4 ABREVIATURAS

INGLES		CASTELLANO	
EA	Evento adverso	AE	Adverse Event
RA	Reacción adversa	AR	Adverse Reaction
CONSORT	Normas consolidadas para la elaboración de los Informes de los ensayos clínicos	CONSORT	CONsolidated Standards of Reporting Trials
FIC	Formulario de informe de casos	CRF	Case Report Form
CMD	Comité de monitorización de datos	DMC	Data Monitoring Committee
TVP	Trombosis venosa profunda	DVT	Deep Vein Thrombosis
EF	Escala francesa	FG	French Gauge
BPC	Buena práctica clínica	GCP	Good Clinical Practice
HELLP	Anemia hemolítica, enzimas hepáticas elevadas y bajo recuento plaquetario	HELLP	Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución	HPLC	High Performance Liquid Chromatography
BPC ICH	Conferencia internacional de armonización de las normas de buena práctica clínica	ICH GCP	International Conference on Harmonisation of Good Clinical Practice
CIDRM	Comité internacional de directores de revistas médicas	ICMJE	International Committee for Medical Journal Editors
kg	Kilogramo	kg	Kilogram
		LSHTM	London School of Hygiene & Tropical Medicine
ODM	Objetivo de desarrollo del milenio	MDG	Millennium Development Goal
mg	Miligramo	mg	Milligram
ml	Mililitro	mL	Millilitre
Rper	Representante personal	PeR	Personal Representative
HPP	Hemorragia posparto	PPH	Postpartum Haemorrhage
Rpro	Representante profesional	PrR	Professional Representative
AEP	Archivo de especificación del producto	PSF	Product Specification File
PC	Persona calificada	QP	Qualified person
EAS	Evento adverso serio	SAE	Serious Adverse Event
RAS	Reacción adversa seria	SAR	Serious Adverse Reaction
RASSI	Reacción adversa seria sospechada inesperada	SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
CCE	Centro coordinador de los ensayos clínicos	TCC	Trials Coordinating Centre
GGE	Grupo de gestión del ensayo	TMG	Trial Management Group
CCE	Comité coordinador del ensayo	TSC	Trial Steering Committee
ATX	Ácido tranexámico	TXA	Tranexamic Acid
RU	Reino Unido	UK	United Kingdom
EVA	Escala visual analógica	VAS	Visual Analogue Score
OMS	Organización Mundial de la Salud	WHO	World Health Organization



5 REFERENCIAS

1. World Health Organization UNCF, United Nations Population Fund, World Bank. Maternal Mortality in 2005. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and The World Bank. Geneva. Edited by the World Health Organisation. Available from: http://www.who.int/reproductive-health/publications/maternal_mortality_2005/mme_2005.pdf, (Accessed 11 May 2009).
2. AbouZahr C. Antepartum and Postpartum Haemorrhage. Health Dimensions of Sex and Reproduction. 1st edition. Edited by Murray, J Lopez, A. Boston. Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organisation and the World Bank, 1998: 165-187.
3. Lalonde A, Daviss BA, Acosta A, Herschderfer K. Postpartum hemorrhage today: ICM/FIGO initiative 2004-2006. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;**94**(3):243-53.
4. Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet* 2006;**368**(9542):1189-200.
5. Kongnyuy EJ, Mlava G, van den Broek N. Facility-based maternal death review in three districts in the central region of Malawi: an analysis of causes and characteristics of maternal deaths. *Womens Health Issues* 2009;**19**(1):14-20.
6. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;**367**(9516):1066-74.
7. Ekeroma AJ, Ansari A, Stirrat GM. Blood transfusion in obstetrics and gynaecology. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;**104**(3):278-84.
8. World Health Organisation. Global Database on Blood Safety. Edited by WHO. Geneva., 2001-2002: 1-32.
9. Taylor C, Cohen H, Jones H, Asher D, Brant L, Chapman C, Davies T, Gray A, Milkins C, Norfolk D, Tinegate H. Serious Hazards of Transfusion Annual Report 2007. Edited by SHoTS Committee. London (UK); 2008., 2007.
10. AbouZahr C. Global burden of maternal death and disability. *Br Med Bull* 2003;**67**:1-11.
11. World Health Organization. The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information.WHO/MCH/MSM/92.2. <http://whqlibdoc.who.int/hq/1992/> (WHO_MCH_MSM_92.2.pdf), 1992.
12. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD003249.
13. Nayama M, Moulaye AA, Djibrill B, Garba M, Idi N, Boukerrou M. [Haemostatic hysterectomies in developing countries: A vital act. Prospective study in a reference Nigerian maternity]. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;**34**(10):900-5.
14. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, Laupacis A, Fergusson D. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD001886.
15. WHO Recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organisation, 2007.
16. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000007.
17. Gulmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, Abdel-Aleem H, Cheng L, Hofmeyr G, Lumbiganon P, Unger C, Prendiville W, Pinol A, Elbourne D, El-Refaey H, Schulz K. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001;**358**(9283):689-95.
18. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;**57**(6):1005-32.

19. National Collaborating Centre for Womens and Childrens Health. Intrapartum care of healthy women and their babies during childbirth. Clinical Guidance. RCGO Press, September 2007.
20. Ferrer PR, I. Sydenham, E. Blackhall, K. Shakur, H. Anti-Fibrinolytic Agents in Obstetric Haemorrhage: A Systematic Review. *BMC Pregnancy Childbirth manuscript ID 4090955672420008* Submitted.
21. Ketley D, Woods KL. Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;**342**(8876):891-4.
22. Prentice CR. Basis of antifibrinolytic therapy. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1980;**14**:35-40.
23. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003;**29**(2):125-30.
24. Bonnar J, Guillebaud J, Kasonde JM, Sheppard BL. Clinical applications of fibrinolytic inhibition in gynaecology. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1980;**14**:55-9.
25. Bolte AC, Bouma L, van Geijn HP. Medical therapies for primary postpartum hemorrhage. *International Congress Series. Gynaecology, Obstetrics, and Reproductive Medicine in Daily Practice* 2005;**1279**:364-368.
26. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;**94**(5 Pt 1):730-4.
27. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999;**94**(4):595-9.
28. Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996;**335**(2):108-14.
29. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;**143**(10):697-706.
30. Summary of Product Characteristics for Cyklokapron.
<http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=1489> (accessed 11th May, 2009).
31. Peto R, Baigent C. Trials: the next 50 years. Large scale randomised evidence of moderate benefits. *Bmj* 1998;**317**(7167):1170-1.
32. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 1995;**82**(2):383-92.
33. DAMOCLES Study Group. A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: helping them to do their job well. *Lancet* 2005;**365**(9460):711-22.
34. Haybittle JL. Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. *Br J Radiol* 1971;**44**(526):793-7.
35. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer* 1977;**35**(1):1-39.
36. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (Updated October 2008). (Accessed at <http://www.icmje.org/> on 11th May, 2009).
37. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: Revised Recommendations For Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials. *Lancet* 2001; 357(9263):1191-1194.



6 APENDICES

Apendice 1: Formulario de Ingreso

Apendice 2: Formulario de Evolución

Apendice 3: Documentos específicos del centro o país

- a) Breve folleto informativo para las mujeres embarazadas y sus familias
- b) Información general sobre el procedimiento de consentimiento
- c) Hoja informativa para la mujer y su representante
- d) Formulario de consentimiento informado para la mujer
- e) Formulario de consentimiento informado para el representante

APENDICE 1 – FORMULARIO DE INGRESO (página 1)

FORMULARIO DE INGRESO

LLENAR ANTES DE ALEATORIZAR A LA MUJER

INFORMACIÓN SOBRE EL HOSPITAL

(Por favor asegúrese de que toda la información de este formulario esté en la historia médica)

1. País	
2. Código de hospital (ver Archivo de estudio)	

INFORMACIÓN SOBRE LA PACIENTE

3. Iniciales de la paciente <i>(nombre/apellidos)</i>		4. Número de identificación hospitalaria				
5. ¿Sabe la fecha de nacimiento de la mujer? <i>(encierre en un círculo)</i>	a) Sí	día	mes	año	b) No (edad aproximada)	años

INFORMACIÓN SOBRE EL PARTO

6. ¿El parto se ha producido en el hospital? <i>(encierre en un círculo)</i>	SÍ	NO				
7. Tipo de parto <i>(encierre en un círculo)</i>	VAGINAL	CESÁREA				
8. Fecha del parto	día	mes	año			
9. Hora del nacimiento <i>(utilice formato de 24 horas)</i>	horas	minutos				
10. ¿Ha salido toda la placenta? <i>(encierre en un círculo)</i>	SÍ	NO				
11. Causa principal de la hemorragia <i>(encierre en un círculo)</i>	ATONÍA UTERINA	PLACENTA PREVIA/ACRETA	TRAUMA QUIRÚRGICO/DES GARROS	OTRAS	SE DESCONOCE	
12. Presión arterial sistólica						mmHg (la medida más reciente antes de la aleatorización)
13. Volumen estimado de pérdida sanguínea						Mililitros (volumen estimado desde el alumbramiento hasta justo antes de la aleatorización)
14. ¿Se ha administrado algún uterotónico profiláctico?	SÍ	NO	SE DESCONOCE			
15. ¿Existen indicios clínicos de inestabilidad hemodinámica?	SÍ	NO	Evaluación de la inestabilidad hemodinámica basada en indicios clínicos (como baja presión arterial, taquicardia, descenso en el volumen de orina) que requiera intervención (como la administración intravenosa de fluidos)			

INFORMACIÓN PARA LA ALEATORIZACIÓN

16. ¿Cumple con los requisitos? <i>(encierre en un círculo)</i>	SÍ <i>(elija el paquete de tratamiento con el número más bajo y siga las instrucciones)</i>	NO <i>(No aleatorizar, apunte en el registro de selección)</i>					
17. Consentimiento obtenido de: <i>(encierre en un círculo)</i>	La mujer	Un familiar	Otro representante	Renuncia			
18. Introduzca aquí el número del paquete de tratamiento	CAJA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	PAQUETE	<input type="text"/>	<input type="text"/>
19. Fecha de aleatorización	día	mes	año	20. Hora de aleatorización <i>(utilice formato de 24 horas)</i>	horas	minutos	
21. a) Nombre de la persona que efectúa la aleatorización de la paciente				b) Firma			

ENVÍE ESTE FORMULARIO AL CENTRO COORDINADOR INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE LA ALEATORIZACIÓN

VEA INSTRUCCIONES AL DORSO

INSTRUCCIONES PARA LOS FORMULARIOS DE DATOS

DESPUÉS DE LLENAR ESTE FORMULARIO IMPRESO, PUEDE:

- ❖ Introducir los datos directamente en la base de datos del ensayo (se requiere un nombre de usuario y una contraseña)
www.thewomantrial.Lshtm.ac.uk
- ❖ Llenar un formulario de datos electrónico (FDE) y enviarlo por correo electrónico o subirlo a la intranet del ensayo en www.thewomantrial.Lshtm.ac.uk
- ❖ Enviar un documento escaneado seguro por correo electrónico a woman.data@Lshtm.ac.uk
- ❖ Fax: +44 20 7299 4663
- ❖ Guardar el formulario original en el archivo de estudio del investigador
- ❖ **ENTREGUE UNA COPIA DE ESTE FORMULARIO DESPUÉS DE LLENARLO A LA PERSONA RESPONSABLE DE LLENAR EL FORMULARIO DE EVOLUCIÓN DE SU HOSPITAL**

NOTAS:

**PARA CONSULTAS SOBRE EVENTOS ADVERSOS,
DESENMASCARAMIENTO Y OTRAS CONSULTAS URGENTES
LLAME AL: +44(0)7768 707500**

NOTA: SI SU CONSULTA NO ES URGENTE, UTILICE LOS DATOS DE CONTACTO NORMALES QUE SE INCLUYEN EN EL ARCHIVO DE ESTUDIO DEL INVESTIGADOR.

APENDICE 2 – FORMULARIO DE EVOLUCIÓN (página 1)

FORMULARIO DE EVOLUCIÓN

LLENAR CUANDO LA PACIENTE RECIBA EL ALTA DEL HOSPITAL PARTICIPANTE, AL FALLECER EN EL HOSPITAL O 42 DÍAS DESPUÉS DE LA ALEATORIZACIÓN, LO QUE OCURRA PRIMERO

Pegar aquí la etiqueta autoadhesiva del paquete de tratamiento o escribir el número de la caja y paquete aquí:

1. CÓDIGO DE HOSPITAL

2. PACIENTE

a) Iniciales de la paciente	b) Número de identificación hospitalaria		
c) Fecha de nacimiento	DÍA (DD)	MES (MM)	AÑO (AAAA)
d) Si se desconoce, edad estimada			

3. RESULTADOS

3.1 FALLECIMIENTO EN HOSPITAL

a) Fecha de fallecimiento			
DÍA (DD)	MES (MM)	AÑO (AAAA)	
b) Causa principal del fallecimiento (marcar una opción)			
<input type="checkbox"/> Sangrado			
<input type="checkbox"/> Embolismo pulmonar			
<input type="checkbox"/> Otra causa. Describir: _____			

3.2 LA MUJER VIVE

a) Alta hospitalaria – fecha del alta		
DÍA (DD)	MES (MM)	AÑO (AAAA)
b) Transferida a otro hospital – fecha de transferencia		
DÍA (DD)	MES (MM)	AÑO (AAAA)
c) Aún ingresada en el hospital (42 días después de la aleatorización) – fecha		
DÍA (DD)	MES (MM)	AÑO (AAAA)

3.3 SI LA MUJER VIVE (a los 42 días o antes de recibir el alta): Preguntas de calidad de vida EQ-5D. Para ser evaluadas por el médico u obstetrix basándose en su conocimiento de la mujer. Leer las instrucciones al dorso antes de llenar el formulario.

a) MOVILIDAD <input type="checkbox"/> No tiene problemas para caminar <input type="checkbox"/> Tiene algunos problemas para caminar <input type="checkbox"/> Tiene que estar en la cama	b) CUIDADO PERSONAL <input type="checkbox"/> No tiene problemas con el cuidado personal <input type="checkbox"/> Tiene algunos problemas para lavarse o vestirse <input type="checkbox"/> Es incapaz de lavarse o vestirse	c) ACTIVIDADES COTIDIANAS (por ej: cuidar del bebé, trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades de tiempo libre) <input type="checkbox"/> No tiene problemas para realizar sus actividades cotidianas <input type="checkbox"/> Tiene algunos problemas para realizar sus actividades cotidianas <input type="checkbox"/> Es incapaz de realizar sus actividades cotidianas			
d) DOLOR / MALESTAR <input type="checkbox"/> No tiene dolor ni malestar <input type="checkbox"/> Tiene dolor o malestar moderado <input type="checkbox"/> Tiene mucho dolor o malestar	e) ANSIEDAD / DEPRESIÓN <input type="checkbox"/> No está angustiada ni deprimida <input type="checkbox"/> Está moderadamente angustiada o deprimida <input type="checkbox"/> Está muy angustiada o deprimida	f) VALOR INTRODUCIDO EN LA ESCALA VISUAL ANALÓGICA (ver dorso) <table border="1" style="width: 100px; height: 20px; margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> </table>			

4. MANEJO

a) DÍAS EN CUIDADOS INTENSIVOS (si no hay UCI o no ha necesitado UCI, escribir '0')	
b) MANEJO (encerrar en un círculo una casilla por cada línea)	
Histerectomía	SÍ NO
Extracción manual de la placenta	SÍ NO
Taponamiento intrauterino	SÍ NO
Embolización	SÍ NO
Laparotomía por otras razones	SÍ NO
Sutura compresiva del útero	SÍ NO
Ligadura de arterias	SÍ NO
Ventilación mecánica (excluir uso en anestesia general para cirugía)	SÍ NO

5. COMPLICACIONES (encerrar en un círculo una casilla por cada línea)

Embolismo pulmonar	SÍ NO
Trombosis venosa profunda	SÍ NO
Ictus	SÍ NO
Infarto de miocardio	SÍ NO
Insuficiencia renal	SÍ NO
Insuficiencia cardíaca	SÍ NO
Insuficiencia respiratoria	SÍ NO
Insuficiencia hepática	SÍ NO
Septicemia	SÍ NO
Convulsiones	SÍ NO

VER INSTRUCCIONES AL DORSO

6. OTROS TRATAMIENTOS PARA LA HPP

a) TRANSFUSIÓN DE PRODUCTOS SANGUÍNEOS (transfundidos en 42 días) (parte de una unidad = 1 unidad)	SÍ NO
Unidades de sangre completa/células empaquetadas	unidades
Plasma fresco congelado	unidades
Otros productos sanguíneos	unidades
b) ADMINISTRACIÓN DE UTEROTÓNICOS (después del diagnóstico de HPP) (encerrar en un círculo una casilla por cada línea)	SÍ NO
Oxitocina	SÍ NO
Ergometrina	SÍ NO
Misoprostol	SÍ NO
Prostaglandinas (inyectables)	SÍ NO

7. TRATAMIENTO DEL ENSAYO

a) Administración de dosis 1	SÍ NO
b) Administración de dosis 2	SÍ NO

8. INFORMACIÓN SOBRE EL BEBÉ

(tiene un formulario separado por cada bebé nacido vivo: sólo Secciones 1, 2 y 8)

a) Número de bebés vivos en este embarazo	b) Iniciales del bebé en este formulario
c) ESTE BEBÉ (encerrar en un círculo una casilla por cada línea)	
Vivo	SÍ NO
Buen estado de salud	SÍ NO
¿Algún evento tromboembólico confirmado?	SÍ NO
¿Amamantado en cualquier momento después de la aleatorización?	SÍ NO

9. PERSONA QUE HA LLENADO EL FORMULARIO

EL INVESTIGADOR PRINCIPAL ES RESPONSABLE DE TODOS LOS DATOS SUMITADOS

a) Nombre	
b) Puesto	
c) Firma	
d) Fecha	DÍA (DD) MES (MM) AÑO (AAAA)

APENDICE 2 – FORMULARIO DE EVOLUCIÓN (página 2)

EN EL ARCHIVO DE ESTUDIO DEL INVESTIGADOR SE ENCUENTRAN LAS INSTRUCCIONES DETALLADAS PARA LLENAR ESTE FORMULARIO.

SECCIÓN 3.3: INSTRUCCIONES PARA EL EQ-5D®

ESTA SECCIÓN DEL FORMULARIO DE RESULTADOS LA DEBE LLENAR UN MÉDICO U OBSTETRIZ QUE TENGA UN CONOCIMIENTO PERSONAL DE LA MUJER. LA RESPUESTAS QUE DEN SERÁN SU PERSPECTIVA DEL ESTADO DE LA MUJER COMPARADO CON EL DE UNA MUJER CON UN POSPARTO NORMAL.

SECCIÓN 3.3

Siga las instrucciones del EQ-5D de la columna derecha.

SECCIÓN 8

Si de este embarazo ha nacido más de un bebé vivo, llene las Secciones 1, 2 y 8 en un formulario de resultados distinto por cada recién nacido. No se olvide de escribir el número de la aleatorización en la casilla de la parte superior derecha en cada formulario.

CÓMO ENVIAR

Consulte las instrucciones detalladas en el archivo de estudio del investigador.

DESPUÉS DE LLENAR ESTE FORMULARIO IMPRESO, PUEDE:

- ❖ Introducir los datos directamente en la base de datos del ensayo (se requiere un nombre de usuario y una contraseña)
www.thewomantrial.Lshtm.ac.uk
- ❖ Llenar un formulario de datos electrónico (FDE) y enviarlo por correo electrónico o subirlo en la intranet del ensayo en
www.thewomantrial.Lshtm.ac.uk
- ❖ Enviar un documento escaneado seguro por correo electrónico a
woman.data@Lshtm.ac.uk
- ❖ Fax: +44 20 7299 4663

GUARDE ESTE FORMULARIO ORIGINAL EN EL ARCHIVO DE ESTUDIO DEL INVESTIGADOR

Preguntas a–e: indique qué afirmación describe mejor el estado de salud actual de la mujer poniendo una marca en una casilla por cada grupo. No marque más de una casilla por grupo.

Pregunta f: para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es el estado de salud de la mujer, se ha dibujado una escala, parecida a un termómetro, en la cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, y **según su opinión**, lo bueno o lo malo que es el estado de salud de esta mujer en el día de hoy. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Estado de salud de la paciente hoy" hasta el punto del termómetro que indique lo bueno o malo que usted cree que es su estado de salud en el día de hoy. Escriba el valor en la otra cara.



© 1990 EuroQoL Group' and 'EQ-5D™ es una marca registrada de EuroQoL Group

APENDICE 3a

Breve folleto informativo para las mujeres embarazadas y sus familias

PÓNGASE EN CONTACTO CON:

Nombre del médico o matrona	
Dirección	
Teléfono	
Correo electrónico	

Las mujeres no deben decidir ahora mismo si participarán o no en este estudio. El propósito de esta hoja informativa es permitirles considerar cuidadosamente sus deseos en caso de que se les pida su participación. Sin embargo, si después de leer esto y charlar con otros, usted considera que definitivamente NO desea participar en este estudio, infórmeleselo a su médico o matrona y pídale que haga anotaciones en su historia clínica.

El ensayo está siendo organizado por la London School of Hygiene & Tropical Medicine (University of London) (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres [Universidad de Londres]) y también puede comunicarse con ellos directamente para obtener más información sobre el estudio.



INFORMACIÓN GENERAL FOLLETO SOBRE EL ENSAYO WOMAN



Llévese una copia de este folleto

Sitio web	www.womantrial.lshtm.ac.uk
Dirección	Trials Coordinating Centre, Room 180 London School of Hygiene & Tropical Medicine Keppel Street, London WC1E 7HT Reino Unido
Tel.	+44(0)20 7299 4684
Fax	+44(0)20 7299 4663
Correo electrónico	thewomantrial@lshtm.ac.uk

Version 1.0; Protocolo ISRCTN76912190; SPANISH

Este hospital, como muchos otros en este país y en todo el mundo, participa en un ensayo de investigación en busca de mejores maneras de tratar a las mujeres que desarrollan hemorragias de gravedad poco después de dar a luz. Gracias por tomarse el tiempo de leer este folleto.

¿De qué se trata el ensayo WOMAN?

El ensayo WOMAN es un estudio que se está realizando para verificar si el uso de un fármaco llamado ácido tranexámico sirve como ayuda para aquellas mujeres con hemorragias severas poco después de dar a luz (hemorragia postparto) al lograr la reducción de la cantidad de sangre perdida y, por tanto, prevenir una enfermedad grave. Este estudio incluirá a alrededor de 20.000 mujeres de todo el mundo. Como la hemorragia severa no es un problema común y no es posible predecir de antemano con exactitud quién desarrollará esta condición, les estamos facilitando esta información a todas las mujeres embarazadas para informarles sobre nuestros planes.

¿Qué es la hemorragia postparto?

La mayoría de las mujeres que dan a luz no tienen problemas durante o después del parto. Tras cada nacimiento, la madre segregará una pequeña cantidad de sangre; esto es normal y generalmente no hay de qué preocuparse. Sin embargo, en ocasiones, al nacer el bebé hay un sangrado mucho más abundante. Este sangrado adicional se conoce como hemorragia postparto (HPP). Cuando esto sucede los médicos, enfermeras y matronas harán todo lo posible para detener la hemorragia, porque

si se pierde demasiada sangre, la madre puede enfermar de gravedad.

¿Cuáles son las causas de una hemorragia postparto?

Tras dar a luz, la matriz (útero) normalmente sigue contraída (endurecimiento de los músculos del útero) y esto produce la expulsión de la placenta. Una vez expulsada la placenta, estas contracciones ayudan a comprimir los vasos sanguíneos en la zona en la que se adjuntó la placenta. Si el útero no se contrae lo suficiente, estos vasos sanguíneos sangran libremente y se produce la hemorragia. Existen muchas otras causas de hemorragia postparto, pero ésta es la más común.

¿Qué es el ácido tranexámico y por qué utilizarlo?

El ácido tranexámico (TXA, por siglas en inglés) es un fármaco que se utiliza para retrasar y reducir el sangrado. Por ejemplo, se utiliza a menudo cuando las personas se someten a una importante cirugía cardíaca para evitar la pérdida de demasiada sangre. También se utiliza a veces para las mujeres que tienen períodos muy pesados. A sabiendas de que el TXA reduce la pérdida de sangre en estas situaciones, es posible que si se administra a una mujer con HPP, puede ayudar a reducir el sangrado. Pero por el momento no sabemos si sirve como ayuda contra el HPP o no.

¿Qué comprende el estudio?

Si una mujer desarrolla una hemorragia postparto, el médico la examinará, analizará su historial clínico y decidirá si es adecuada para el estudio. Si es adecuada y lo suficientemente saludable, el médico

charlará con ella sobre el estudio y le preguntará si estaría dispuesta a participar en el ensayo WOMAN. En caso contrario, su idoneidad para el estudio se consultará con su representante o con el médico / matrona de cabecera, para ver si puede unirse al estudio.

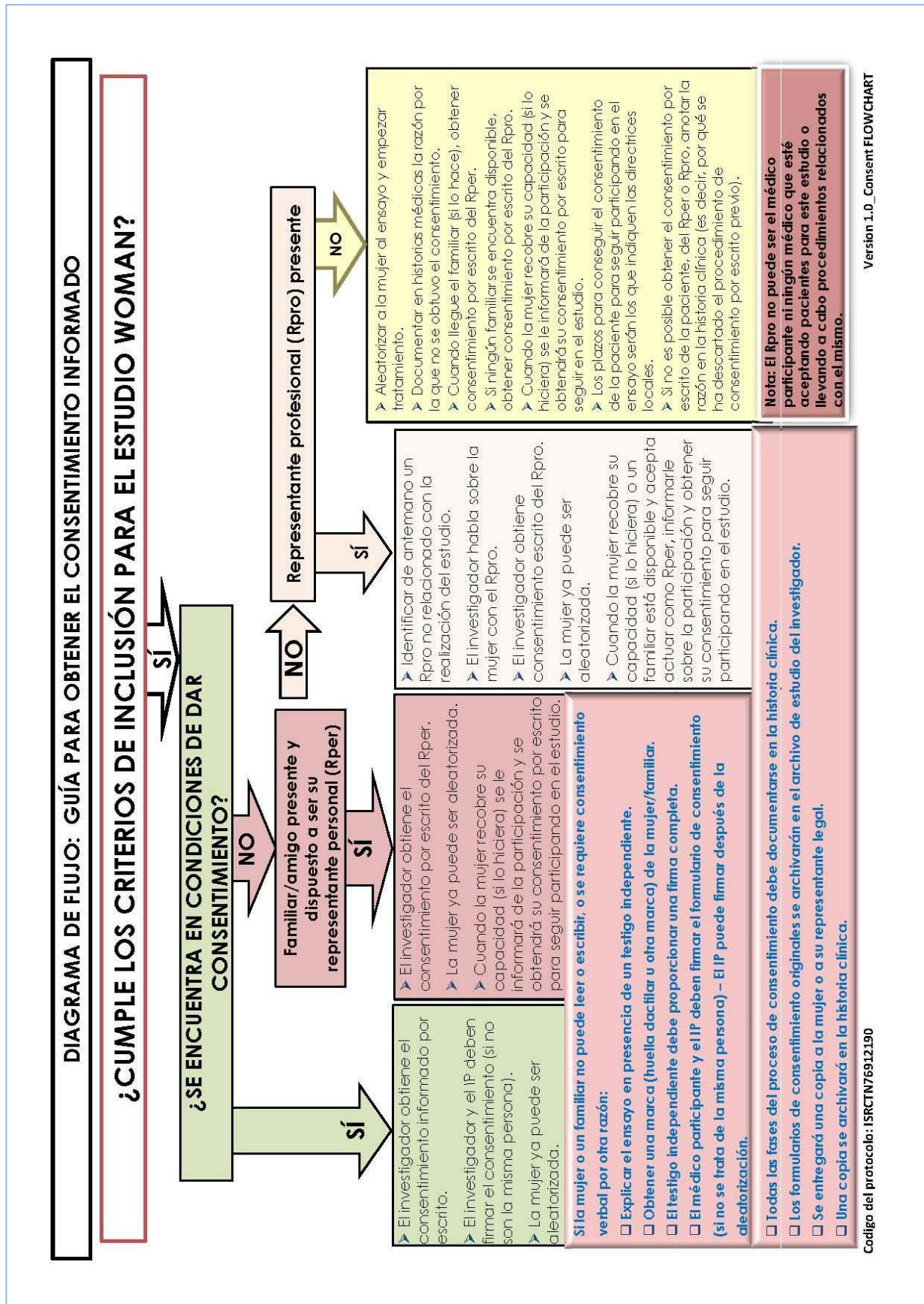
Si participa, la paciente recibirá una inyección de TXA o de placebo (un líquido que no contiene TXA) directamente en la vena. Si transcurrido un período de tiempo la hemorragia aún persiste, el médico puede decidir administrar otra inyección de TXA o placebo.

Transcurridas seis semanas, o una vez que la mujer es dada de alta, el médico o la matrona recopilará más información del historial clínico de la mujer y de su bebé(s) para informarle al equipo de investigación sobre su evolución.

Tomar una decisión

Consulte con su familia y amigos y si necesita más información al respecto, el equipo de investigación de este hospital estará encantado de charlar con usted sobre el ensayo WOMAN.





APENDICE 3c

Hoja informativa para la mujer y su representante, página 1

HOJA INFORMATIVA PARA LA MUJER Y SU REPRESENTANTE – ESTUDIO WOMAN

APÉNDICE 3c

Hoja informativa para la mujer y su representante, página 1

(MEMBRETE DEL HOSPITAL)

HOJA INFORMATIVA PARA LA PACIENTE Y SU(S) REPRESENTANTE(S)

ESTUDIO WOMAN

TÍTULO DEL ESTUDIO: ÁCIDO TRANEXÁMICO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA POSPARTO: UN ESTUDIO INTERNACIONAL, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO

NÚMERO DEL CENTRO PARTICIPANTE:

VERSIÓN DEL FOLLETO: VERSIÓN 1.0, FECHA: 11 DE MAYO DE 2009

Este hospital participa en un estudio internacional que busca mejorar el tratamiento de las mujeres que padecen una hemorragia severa después del parto.

- (1) Nos gustaría invitarla a participar en este estudio.
- (2) Se la incluyó en este estudio cuando se encontraba mal y deseábamos que siguiera participando.
- (3) Como representante de la paciente le pedimos que tome usted la decisión en su nombre.
(Encierre en un círculo la opción que corresponda)

El médico de la investigación ya ha comprobado que usted/la paciente cumple con los requisitos médicos para participar en este estudio. Le pedimos que decida si podemos incluirla a usted/la paciente como participante. Esta hoja proporciona información sobre el estudio, incluidas las razones de su realización y los riesgos y beneficios de participar en el mismo.

LEA DETENIDAMENTE LA INFORMACIÓN SIGUIENTE Y PREGUNTE AL MÉDICO U OBSTETRIZ A CARGO DE SU CUIDADO CUALQUIER CONSULTA QUE PUEDA TENER.

1) **¿Cuál es el propósito del estudio?**

En este hospital, las mujeres que sufren un sangrado severo después de dar a luz (también denominado **hemorragia posparto**) reciben los mejores tratamientos disponibles. El objetivo de este estudio de investigación es determinar si existe un tratamiento mejor para las mujeres con hemorragia severa después del parto. Esperamos que el tratamiento (**ácido tranexámico**) haga que la sangre se coagule más rápidamente y se reduzca la pérdida y la necesidad de efectuar una transfusión y otros tratamientos. También puede ocurrir que el tratamiento del estudio haga que se produzcan coágulos donde no son necesarios y, debido a que el medicamento no se suele usar de forma rutinaria después de dar a luz, se desconocen algunos efectos secundarios posibles. Esperamos que el tratamiento sea más beneficioso que perjudicial, pero aún no lo sabemos con seguridad.

2) **¿Por qué se está realizando esta investigación?**

La hemorragia posparto puede ser una afección muy seria y a veces requiere cirugía para controlar el sangrado. A nivel mundial, miles de mujeres mueren cada año debido a este problema, por lo que es importante encontrar mejores formas de controlar el sangrado excesivo después del parto.

El ácido tranexámico se usa a menudo para reducir el sangrado después de operaciones importantes, como la cirugía cardiovascular, y algunas mujeres con periodos menstruales muy abundantes también lo utilizan. El objetivo del estudio WOMAN consiste en averiguar si el ácido tranexámico (ATX) puede reducir el sangrado en mujeres con hemorragia posparto.

Hoja informativa para la mujer y su representante, página 2

HOJA INFORMATIVA PARA LA MUJER Y SU REPRESENTANTE – ESTUDIO WOMAN

3) ¿Por qué se le invita a participar?

Su médico le ha diagnosticado una hemorragia posparto y ha comprobado que cumple con los requisitos para participar en el estudio, pero es usted quien decide si desea o no participar.

4) ¿Quién hace el estudio y a quién puede llamar si tiene preguntas o problemas?

El Dr(a). _____ está a cargo de este estudio en este hospital. El estudio lo coordinan médicos y un equipo del ensayo clínico de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de la Universidad de Londres (London School of Hygiene & Tropical Medicine, University of London). Si tiene alguna pregunta, puede ponerse en contacto con el médico escribiendo o llamando a:

Dirección:	
Teléfono:	

También puede visitar el sitio web del estudio para mantenerse actualizada sobre el progreso del estudio: www.thewomantrial.Lshtm.ac.uk

5) Una paciente no puede participar en este estudio si:

- El médico opina que existe una razón determinada para no administrar ácido tranexámico.
- El médico opina que existe una razón determinada para administrar ácido tranexámico.
- No es adulta.

6) ¿Qué pasará/ha pasado durante este estudio?

Se le administrarán los tratamientos de emergencia habituales para los casos de hemorragia severa después del parto, incluidos los fluidos para reemplazar la sangre que ha perdido. También se le administrará una dosis de ácido tranexámico o un placebo (un líquido que no contiene ácido tranexámico). Esta dosis se le administrará en forma de inyección en vena. Si después de 30 minutos el sangrado continúa, o si se detiene y vuelve a empezar en un periodo de 24 horas después de la primera dosis, puede que se le administre una segunda dosis. No recibirá más de dos inyecciones para el estudio.

Se desconoce si la administración de ácido tranexámico, además de otros tratamientos, será de ayuda o no, de modo que la mitad de las mujeres del estudio recibirá este compuesto y la otra mitad recibirá un placebo. La decisión de qué tratamiento recibirá es totalmente aleatoria y tiene las mismas probabilidades de recibir cualquiera de ellos. Ni usted ni el médico que la trata sabrá qué tratamiento se le ha asignado. Esta información se guarda en una lista confidencial en un centro independiente en Londres. El estudio no conlleva más pruebas pero su médico/obstetrix enviará una breve descripción sobre su tratamiento y recuperación al Centro Coordinador en Londres. También enviarán información sobre la salud de su bebé o bebés. Si después de recibir el alta hospitalaria y durante un plazo de 42 días después de recibir el tratamiento desarrolla cualquier problema médico, comuníquese al profesional que se indica en este formulario. Esta información se utilizará de forma totalmente confidencial y no se hará pública bajo ninguna circunstancia.

7) ¿Cuáles son los posibles riesgos de participar en el estudio?

El ácido tranexámico NO es un medicamento nuevo. Es un fármaco muy utilizado para reducir el sangrado por ejemplo en una cirugía mayor del corazón. No se tienen disponibles pruebas concluyentes de que existan efectos secundarios serios en su uso a corto plazo. Sin embargo, el tratamiento del estudio puede provocar coágulos donde no son necesarios y,

dado que el medicamento no se usa rutinariamente después del parto, se desconocen algunos de los efectos secundarios posibles. Su médico informará a los organizadores del estudio sobre cualquier problema inesperado que presente.

- 8) **¿Cuáles son los posibles beneficios de participar en el estudio?**
Esperamos que el ácido tranexámico pueda ayudar a reducir la pérdida de sangre. El conocimiento que se obtenga a partir de este estudio servirá para ayudar en el futuro a las mujeres con hemorragia posparto de todo el mundo.
- 9) **¿Qué información guardamos de forma confidencial?**
Toda la información sobre usted y la razón de su hemorragia posparto se mantendrá confidencial. Las únicas personas que pueden consultar esta información serán los médicos que dirijan el estudio, el personal del Centro Coordinador y las autoridades reguladoras que comprueban que el estudio se está llevando a cabo de una forma correcta. El Centro Coordinador puede necesitar recopilar o copiar algunos documentos del ensayo que llevarán su nombre y entre los que se incluirá su Formulario de Consentimiento firmado. Estos documentos les servirán de ayuda para asegurarse de que el estudio se está conduciendo en forma correcta. Su información personal se mantendrá confidencial y se guardará en un almacén seguro en el Centro Coordinador del estudio, se mantendrá separada de los datos del estudio y se destruirá cinco años después de que concluya. Los resultados del estudio se publicarán en una revista médica para que otros médicos se puedan beneficiar del conocimiento, pero su información personal NO será incluida y no podrá ser identificada de ninguna forma.
- 10) **¿Puede cambiar de opinión sobre su participación en el estudio?**
Puede dejar de participar en el estudio cuando usted lo desee. Sólo necesita decir, por ejemplo: *“He decidido que no deseo seguir participando en este estudio”*. Esperamos que nos deje usar la información sobre cómo le ha ido, pero si no lo desea, por favor, informe al médico.
- 11) **¿Qué más necesita saber?**
- En caso de que algo salga mal y sufra algún daño durante el estudio, el organizador del estudio (London School of Hygiene & Tropical Medicine) será responsable de las reclamaciones por daños sufridos que surjan como resultado de haber participado en este estudio, siempre que no se deban a negligencia.
 - Le pediremos que firme un formulario de consentimiento separado y le entregaremos una copia para que la guarde. También puede quedarse con esta hoja informativa.
 - Este estudio ha sido revisado y aprobado por un comité de ética en investigación.
- 12) **¿Qué pasa después?**
Si después de salir de este hospital desarrolla algún problema durante un periodo de 42 días después de dar a luz, nos gustaría que nos informara. Le entregaremos una tarjeta con la información de contacto del médico a cargo de la investigación en este hospital. Guárdela en un lugar seguro y muéstrésela a cualquier profesional que la trate por alguna enfermedad.

Si desea obtener una copia de los resultados finales de este estudio, indíquese al médico del estudio y éste se asegurará de que la reciba cuando se publique.

APENDICE 3d

Formulario de consentimiento informado para la mujer

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO DE LA PACIENTE – ESTUDIO WOMAN

Nombre del investigador principal, nombre del hospital

Dirección del hospital

Número de teléfono de contacto, correo electrónico del IP

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PACIENTE ESTUDIO WOMAN

Título de la investigación: ácido tranexámico para el tratamiento de la hemorragia posparto: un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

Número de código del hospital		Nombre del investigador principal del hospital													
Número de ID hospitalaria de la paciente		Número de aleatorización	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="3">CAJA</td><td colspan="3">PAQUETE</td></tr></table>							CAJA			PAQUETE		
CAJA			PAQUETE												
Nombre de la paciente															

Número de versión: 1.0 / fecha de versión: 11 de mayo de 2009

1. Confirmando que he leído y entendido la hoja informativa con el número de versión 1.0, y fecha 11 de mayo de 2009, del estudio mencionado anteriormente y que he tenido la oportunidad de hacer preguntas.
2. Entiendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme en cualquier momento, sin dar ninguna razón y sin que ello afecte los cuidados médicos que reciba ni mis derechos legales.
3. Entiendo que las secciones de mi historia médica y las de mi bebé (o bebés) pueden ser consultadas por las personas responsables que trabajan en el estudio. Autorizo a estas personas a acceder a estos registros.
4. Doy mi autorización para que una copia de este formulario de consentimiento, que contiene información personal, sea puesta a disposición del Centro Coordinador del Ensayo en Londres, sólo para fines de monitorización.
5. Doy mi autorización para que mi médico personal reciba información sobre mi participación en este ensayo.
6. Acepto participar en el estudio mencionado anteriormente, el estudio WOMAN.

Nombre de la paciente

Fecha

Firma / impresión de huella
u otra marca (si no puede firmar)

Nombre de la persona encargada de
obtener el consentimiento

Fecha

Firma

Nombre del investigador principal local

Fecha

Firma

(Testigo sólo si se requiere) La paciente no puede firmar y, como testigo, confirmo que ha recibido toda la información sobre el ensayo y que ha dado su consentimiento verbal para participar en el mismo.

Nombre del testigo

Fecha

Firma

**Archivar el original en el archivo de estudio del investigador y entregar una copia a la paciente.
Guardar una copia en la historia médica de la paciente.**

PATIENT CONSENT FORM – SPANISH

Código de protocolo: ISRCTN76912190

APPENDIX 3e

Formulario de consentimiento informado para el representante

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA EL REPRESENTANTE – ESTUDIO WOMAN

Nombre del investigador principal, nombre del hospital

Dirección del hospital

Número de teléfono de contacto, correo electrónico del IP

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA EL REPRESENTANTE DE LA PACIENTE ESTUDIO WOMAN

Título de la investigación: Ácido tranexámico para el tratamiento de la hemorragia posparto: un estudio internacional, de asignación aleatoria, doble ciego y controlado con placebo.

Número de código del hospital		Nombre del investigador principal del hospital													
Número de ID hospitalaria de la paciente		Número de aleatorización	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="3">CAJA</td><td colspan="3">PAQUETE</td></tr></table>							CAJA			PAQUETE		
CAJA			PAQUETE												
Nombre de la paciente															
Nombre del representante		Relación del representante con la paciente													

Número de versión: 1.0 / fecha de versión: 11 de mayo de 2009

1. Confirmando que he leído y entendido la hoja informativa con el número de versión 1.0, y fecha 11 de mayo de 2009, del estudio mencionado anteriormente y que he tenido la oportunidad de hacer preguntas.
2. Confirmando que no conozco ninguna razón por la que esta paciente habría objetado participar en este estudio.
3. Entiendo que mi consentimiento es voluntario y que puedo retirarlo en cualquier momento, sin dar ninguna razón y sin que ello afecte los cuidados médicos que reciba la paciente ni sus derechos legales.
4. Entiendo que las secciones de la historia médica de la paciente y de las del bebé (o bebés) pueden ser consultadas por las personas responsables que trabajan en el estudio.
5. Autorizo que una copia de este formulario de consentimiento, que contiene información personal, se ponga a disposición del Centro Coordinador del Estudio en Londres, sólo para fines de monitorización.
6. Doy mi autorización para que el médico personal de la paciente reciba información sobre su participación en este ensayo.
7. Acepto que la paciente mencionada anteriormente participe en el ensayo WOMAN.

Firma / huella dactilar u otra marca del representante
(si no puede firmar)

Fecha

Nombre de la persona encargada de
obtener el consentimiento

Fecha

Firma

Nombre del investigador principal local

Fecha

Firma

(Testigo sólo si se requiere) El representante no puede firmar y, como testigo, confirmo que ha recibido toda la información sobre el ensayo y que ha dado su consentimiento verbal para participar en el mismo.

Nombre del testigo

Fecha

Firma

**Archivar el original en el archivo de estudio del investigador y entregar una copia al representante.
Guardar una copia en la historia médica de la paciente.**

REPRESENTATIVE CONSENT FORM – SPANISH

Código de protocolo: ISRCTN76912190



TRIALS COORDINATING CENTRE

Centro Coordinador de los Ensayos Clinicos
London School of Hygiene & Tropical Medicine
Room 180, Keppel Street, London WC1E 7HT
Tel +44(0)20 7299 4684
Fax +44(0)20 7299 4663
Email thewomantrial@Lshtm.ac.uk
www.womantrial.Lshtm.ac.uk

ISRCTN76912190