



Ácido tranexámico: una alternativa terapéutica en pacientes con síndrome de HELLP

José Ignacio García de la Torre,¹ Gerardo González-Cantú,² Arnoldo González-Robles,³ Jorge L. Soto-Zatarain⁴

Resumen

OBJETIVO: Evaluar si la prescripción de ácido tranexámico a pacientes con síndrome de HELLP mejora su curso clínico en forma general.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, analítico y comparativo al que se incluyeron dos grupos de pacientes con diagnóstico de síndrome de HELLP atendidas entre enero de 2015 y diciembre de 2016 en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Saltillo. A un grupo se le indicó ácido tranexámico y al control ningún medicamento.

RESULTADOS: Se incluyeron 18 pacientes, 9 en cada grupo. Parámetros de laboratorio: plaquetas mayores a 10^5 vs menores a 10^5 en el grupo control. La deshidrogenasa láctica (DHL) tuvo un decremento de 58 vs 16% en las pacientes tratadas en las primeras 48 horas. La aspartato aminotransferasa (TGO) mejoró 56 vs 43% en el grupo control y la alanina aminotransferasa (TGP) mejoró 31 vs 20% en el grupo control, ambas en las primeras 24 horas. La cuantificación de proteínas en orina en 24 horas reportó 2867 mg versus 3378 mg en el grupo control. La hemoglobina permaneció siempre en cifras superiores a 11 vs 9.92 g/dL del grupo control. Los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos fue de 3 vs 4.16 del grupo control.

CONCLUSIONES: Hacen falta más estudios con asignación al azar, con una muestra más amplia, para valorar las ventajas y efectos del ácido tranexámico en pacientes con síndrome de HELLP. La prescripción de este medicamento representa una alternativa en el tratamiento del síndrome de HELLP, que proporciona un beneficio clínico.

PALABRAS CLAVE: Ácido tranexámico; síndrome de HELLP; preeclampsia; deshidrogenasa láctica.

¹ Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia.

² Profesor titular del posgrado de Ginecología y Obstetricia.

³ Residente de cuarto año.

⁴ Residente de segundo año.

Hospital Universitario de Saltillo, Coahuila, México.

Recibido: octubre 2017

Aceptado: febrero 2018

Correspondencia

José Ignacio García de la Torre
drignacio82@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

García-de la Torre JI, González-Cantú G, González-Robles A, Soto-Zatarain JL. Ácido tranexámico: una alternativa terapéutica en pacientes con síndrome de HELLP. Ginecol Obstet Mex. 2018 marzo;86(3):165-173.

DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i3.1690>

Ginecol Obstet Mex. 2018 March;86(3):165-173.

Tranexamic acid: A therapeutic alternative in patients with HELLP syndrome.

José Ignacio García de la Torre,¹ Gerardo González-Cantú,² Arnoldo González-Robles,³ Jorge L. Soto-Zatarain⁴

Abstract

OBJECTIVE: To establish if the use of tranexamic acid (TXA) in patients with HELLP syndrome improves the clinical course in general terms.

MATERIALS AND METHODS: Analytic, comparative and retrospective study where two groups of patients are included, which assisted to the obstetrics and gynecology service in the Hospital Universitario de Saltillo, where the diagnosis of HELLP syndrome was made. Tranexamic acid was given to one of the groups versus the control group without the drug.

RESULTS: 18 patients were included, 9 in each group. The following was observed with respect to the laboratory parameters: platelets greater than 105 vs smaller than 105 in the control group. The lactate dehydrogenase (DHL) had a decrease of 58 vs 16% in the patients without tranexamic acid in the first 48 hours. The aspartate aminotransferase (AST) improved 56 vs 43% in the control group, and the alanine aminotransferase (ALT) improved 31 vs 20% in the control group, both in the first 24 hours. The report of protein quantification in 24 hours was 2867 vs 3378 mg in the control group. The hemoglobin figures remained greater than 11 vs 9.92 g/dL of the control group. The days of stay in the intensive care unit (UCI) were 3 vs 4.16 of the control group.

CONCLUSIONS: Randomized studies are required with an extended sample, to value the benefits and effects of the tranexamic acid, in this kind of patients. According to the collected data the use of tranexamic acid represents an alternative in the treatment of HELLP syndrome, which provides a clinical benefit.

KEYWORDS: Tranexamic acid; HELLP syndrome; Pre-eclampsia; Lactate dehydrogenase

ANTECEDENTES

El síndrome HELLP aparece en alrededor de 0.2-0.8% de los embarazos.¹ Las mujeres con antecedente de este síndrome tienen un riesgo de

14-24% de padecerlo en los embarazos subsecuentes.² El diagnóstico del síndrome de HELLP requiere la coexistencia de hemólisis basada en el examen del frotis de sangre periférica, concentraciones elevadas de bilirrubina indirecta, o



bajas concentraciones de haptoglobina en suero en asociación con elevación significativa de las enzimas hepáticas y recuento de plaquetas inferior a 150,000 por mm^3 , después de descartar otras causas de hemólisis y trombocitopenia.³ Los síntomas clínicos típicos del síndrome HELLP son: dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, dolor epigástrico, náuseas y vómitos. Los factores de riesgo para esta enfermedad incluyen: hipertensión crónica, enfermedades renales, obesidad y resistencia a la insulina, diabetes mellitus, trombofilia preexistente, antecedentes familiares de preeclampsia y tabaquismo.⁴

Como parte de la fisiopatología está la anemia hemolítica microangiopática asociada con lesión vascular endotelial, depósito de fibrina en vasos sanguíneos, consumo y activación plaquetaria. La lesión que precipita estos cambios sigue sin conocerse.⁵ Sin embargo, se ha encontrado que la liberación de factores bioactivos pasa a través del espacio intervelloso hacia la circulación materna que da lugar a una reacción inflamatoria y disfunción endotelial.^{6,7,8}

El daño hepático descrito en el síndrome HELLP se atribuye al depósito de fibrina intravascular, hipovolemia e hipertensión sinusoidal que trae como consecuencia elevación moderada de las concentraciones de bilirrubina y transaminasas.⁹ La trombocitopenia es causada por el daño endotelial sistémico, que lleva a depósitos de fibrina, junto con activación y consumo plaquetario.¹⁰ Las variantes de genes en el gen FAS, el gen VEGF y la mutación del factor de coagulación V de Leiden se asocian con mayor riesgo de síndrome de HELLP en comparación con mujeres sanas.^{11,12,13}

La mayoría de las pacientes con síndrome de HELLP cursa con bajas concentraciones de plaquetas antes o después del parto, de ahí su alto riesgo de experimentar un episodio de hemorragia obstétrica. La comorbilidad materna relacionada con este síndrome incluye: ruptura hepática,

insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, desprendimiento prematuro de placenta, hemorragia intracraneal, choque hipovolémico, edema pulmonar y cerebral.^{14,15} Se reportan repercusiones perinatales como: síndrome de dificultad respiratoria, restricción del crecimiento intrauterino y muerte fetal intrauterina en 7.7-60% en el parto prematuro.¹⁶

La hemorragia durante el embarazo se asocia con incremento hasta de tres veces de la mortalidad.¹⁷ Se sabe que la fibrina es un componente estructural importante de los vasos sanguíneos útero-placentarios, y la actividad fibrinolítica se inhibe en la vecindad de las células trofoblásticas en las secciones terminales de las arterias espirales.¹⁸ La hemorragia placentaria parece ser el resultado de la debilidad estructural y de los defectos vasculares en los vasos sanguíneos placentarios. El desprendimiento placentario se caracteriza por la activación del sistema fibrinolítico.¹⁹

Los factores de riesgo documentados para hemorragia posparto asociados con coagulopatía incluyen: trastorno hemorrágico subyacente, síndrome de HELLP, placentación anormal con desprendimiento placentario o placenta previa, tratamiento con anticoagulantes, embolismo de líquido amniótico y sangrado masivo debido a atonía o laceraciones uterinas.²⁰ El ácido tranexámico ha demostrado disminuir la pérdida hemática en partos vaginales y cesáreas;²¹ también se indica para asegurar la hemostasia local derivada del desprendimiento de la placenta.¹⁹

El ácido tranexámico ejerce su efecto antifibrinolítico mediante el bloqueo reversible y competitivo de los receptores de lisina en las moléculas de plasminógeno, impidiendo la unión de éste a la fibrina. Esto reduce la activación del plasminógeno a plasmina con lo que a su vez se inhibe la degradación de la fibrina, que favorece la hemostasia secundaria. La reducción de la actividad de plasmina, conseguida con el ácido tranexámico,

es útil en condiciones de elevada actividad fibrinolítica local y sistémica, así como en la mayor parte de los trastornos de la coagulación en que existe una formación de coágulo con una red de fibrina anormal debida a disminución y retraso en la generación de trombina.²²

También se ha reportado la eficacia del ácido tranexámico en el control de la hemorragia en pacientes individuales con desprendimiento placentario o hemorragia posparto.²³ El ácido tranexámico reduce, significativamente, la pérdida sanguínea en comparación con otro tratamiento.²⁴ La estancia media en la unidad de cuidados intensivos de las pacientes con síndrome de HELLP después del parto es de 13 ± 7.75 días (rango 2-36 días).²⁵

El objetivo de este estudio consistió en evaluar si la prescripción del ácido tranexámico a pacientes con síndrome de HELLP disminuye, en forma general, su curso clínico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, analítico, al que se incluyeron dos grupos de pacientes con diagnóstico de síndrome de HELLP atendidas entre enero de 2015 y diciembre de 2016 en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Saltillo. El grupo 1 se integró con pacientes tratadas con 1 g de ácido tranexámico administrado por vía intravenosa cada 8 horas a partir del momento en que se estableció el diagnóstico de síndrome de HELLP al ingreso y durante su estancia hospitalaria. El grupo 2, o control, se conformó con pacientes sin ese tratamiento. Las variables de ambos grupos se compararon al ingreso, 24 y 48 horas después del evento obstétrico. En una base de datos de Excel se reunieron los parámetros clínicos y bioquímicos de las pacientes. Posteriormente, debido a la dispersión de los datos, se determinaron, de manera descriptiva, las variables con medias

acotadas y se compararon las medias de los resultados. Para calcular la significación estadística se realizó un análisis bivariado con estadística descriptiva y análisis de pruebas paramétricas y no paramétricas. Puesto que se trató de una muestra menor de 30 sujetos no se encontraron datos estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Se incluyeron 18 pacientes: 9 en cada grupo con las siguientes características: media de edad materna 21.2 años en el grupo que recibió el fármaco y 24 en el grupo control. La presión arterial al ingreso fue de 152.6-102.3 *versus* 155-98.7 mmHg. La media del peso fue de 71 kg en ambos grupos, lo mismo que la media de edad gestacional de 35 semanas.

De acuerdo con los parámetros observados se encontró relevancia clínica al comparar los grupos. Se seleccionaron las variables consideradas de mayor repercusión en la evolución clínica y paraclínica de las pacientes con síndrome de HELLP, que se resumen en el **Cuadro 1**. Se incluyeron variables clínicas y bioquímicas al ingreso, a las 24 y 48 horas y se comparó la diferencia en porcentaje de las medias. **Cuadro 2**

Se observaron cambios significativos en los parámetros de laboratorio de las pacientes que recibieron ácido tranexámico. La media de plaquetas al ingreso tuvo una evolución con tendencia al aumento desde las primeras 24 horas; en el grupo que recibió el fármaco se obtuvo una cifra mayor a 10^5 en comparación con el grupo control que permaneció igual durante 72 horas, con concentraciones persistentes inferiores a 10^5 (**Figura 1**). La deshidrogenasa láctica disminuyó considerablemente en el grupo que recibió el fármaco, a diferencia del grupo control; la media de las pacientes del grupo con ácido tranexámico (2408 UI/L) fue superior al del grupo control,

**Cuadro 1.** Medias de variables al ingreso

Variables	Con ácido tranexámico	Sin ácido tranexámico
Edad materna	21.28 años	24 años
Peso	71.57 kg	71.75 kg
Presión arterial de ingreso	152.6-102.3 mmHg	155-98.7 mmHg
Plaquetas	95957.14	87250
Aspartato aminotransferasa	285.42	176.125
Alanina aminotransferasa	201.8	118.8
Deshidrogenasa láctica	2408.42	1878.5
Fosfatasa alcalina	231	199
Bilirrubina total	1.16	1.39
Tiempo de protrombina	10.9	10.3
Tiempo de tromboplastina	33.05	33.68
Hemoglobina	13.9	12.36
Proteínas en recolección de orina en 24 horas	2867.7	3,378
Días en la unidad de cuidados intensivos	3	4.16
Total de días de internamiento	6.42	6.62
Sangrado	328.5	388.3
Apgar	7 / 8	7 / 8

con un decremento de 58 vs 16% en las primeras 48 horas. **Figura 2**

Las pacientes tratadas y que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos experimentaron una clara mejoría, con disminución de las concentraciones de aspartato aminotransferasa de 56 *versus* 43% en el grupo control y la alanina aminotransferasa disminuyó 31 *versus* 20% en el grupo control, ambas en las primeras 24 horas. Las concentraciones de ambos parámetros fueron equiparables a las 72 horas. **Figura 3**

La cuantificación de proteínas en orina en 24 horas del grupo de pacientes tratadas fue de 2867 vs 3378 mg en el grupo control. **Figura 4**

La concentración media de hemoglobina en el grupo de pacientes tratadas permaneció por encima de 11g/dL en comparación con el grupo control, que registró su concentración más alta posterior al evento obstétrico de 9.92 g/dL.

La cantidad media de sangrado en el grupo tratado tuvo un volumen de 328 vs 388 mL en el control, con incremento de 16.5% de sangrado en el grupo control (**Figura 5**). La estancia en la unidad de cuidados intensivos en el grupo tratado fue de 3 días *versus* las pacientes sin tratamiento de 4.2 días. **Figura 6**

DISCUSIÓN

En términos generales, la media de todos los parámetros de laboratorio analizados del grupo tratado experimentó mejoría en las concentraciones séricas en comparación con el grupo control. Como se describió en la fisiopatología del síndrome de HELLP está relacionada con los depósitos de fibrina en el hígado. Quizá el ácido tranexámico inhibe este mecanismo y por ello mejora el curso general de la enfermedad, como se observó en la disminución de los valores de las enzimas hepáticas en las pacientes tratadas vs el grupo control (TGO ↓56 vs ↓43%, TGP ↓31 vs ↓20%, ambas a las 24 horas).

Por lo que se refiere a la curva de hemoglobina a las 24, 48 y 72 horas se observó que las pacientes que recibieron ácido tranexámico mantuvieron una línea recta por encima de los 11 mg/dL, mientras que las pacientes del grupo control tuvieron una curva descendente directamente proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad alcanzado 9.92 mg/dL, lo que sugiere que el ácido tranexámico ayuda a estabilizar el proceso hemolítico.

Cuadro 2. Comparación de medias y porcentajes al ingreso, a las 24 y 48 horas

Variables	Media al ingreso		Media a las 24 horas		Media a las 48 horas		Diferencia a las 24 horas (%)		Diferencia a las 48 horas (%)	
	Con tratamiento	Sin tratamiento	Con tratamiento	Sin tratamiento	Con tratamiento	Sin tratamiento	Con tratamiento	Sin tratamiento	Con tratamiento	Sin tratamiento
Plaquetas	95957.14	87250	85594.94	67400	104750	70833.33	↓11	↓23	↓9	↓19
Aspartato aminotransferasa	285.42	176.12	125	101.16	72.5	61.83	↓56	↓43	↓75	↓65
Alanina aminotransferasa	201.85	118.87	140.2	95.16	105	76.83	↓31	↓20	↓48	↓35
Deshidrogenasa láctica	2408.42	1878.5	1193.4	1597.5	1010	1571.8	↓50	↓15	↓58	↓16
Fosfatasa alcalina	231	199	163.8	144.33	134.25	141.83	↓29	↓27	↓42	↓29
Bilirrubina total	1.16	1.39	0.786	0.963	0.55	0.85	↓32	↓31	↓53	↓39
Tiempo de protrombina	10.94	10.3	10.52	10.34	9.95	9.65	↓4	↓0	↓9	↓6
Tiempo de tromboplastina	33.05	33.68	33.06	37.26	29.975	29.5	↓0	↑11	↓9	↓12
Hemoglobina	13.9	12.36	11.28	10.17	12.29	10.06	↓19	↓18	↓12	↓19

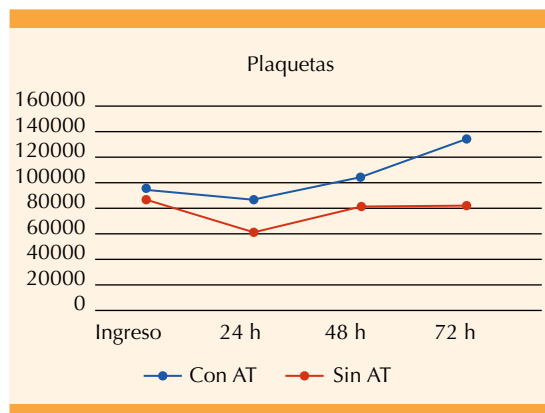


Figura 1. Comparación de medidas de plaquetas al ingreso, 24, 48 y 72 horas. Con ácido tranexámico (azul) y sin el fármaco (rojo).

De acuerdo con los resultados obtenidos al comparar ambos grupos, y las medias acotadas de la hemoglobina (11 vs 9.92 mg/dL), DHL (\downarrow 58 vs \downarrow 16%) y sangrado (\uparrow 16.5% de sangrado en el grupo control) se observó cómo las pacientes en quienes se indicó el ácido tranexámico tuvieron mejoría significativa y los parámetros de las variables mejoraron o se permanecieron estables. Esto puede sugerir que el ácido tranexámico participa en el restablecimiento del proceso hemolítico y como un estabilizador endotelial.

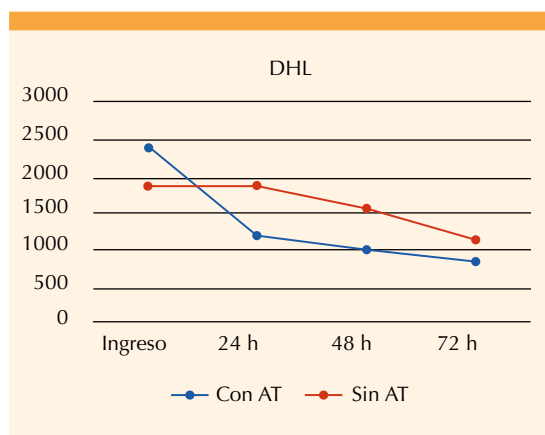


Figura 2. Comparación de medidas de deshidrogenasa láctica (DHL) al ingreso, 24, 48 y 72 horas. Con ácido tranexámico (azul) y sin fármaco (rojo).

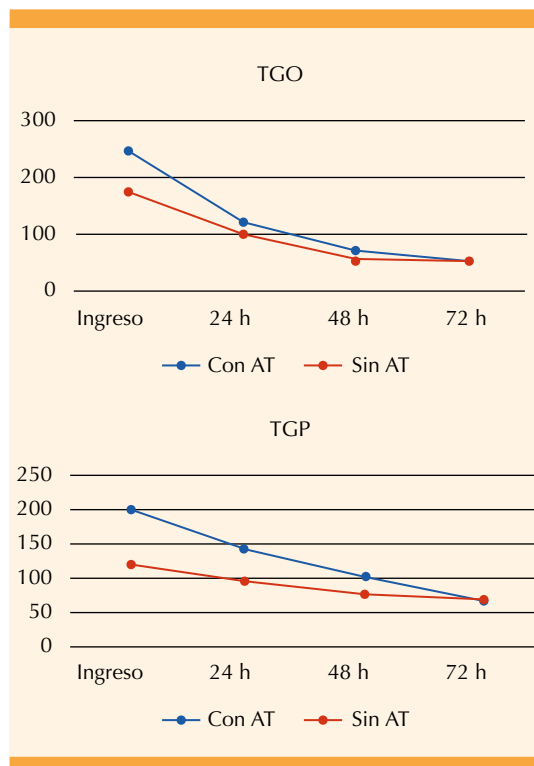


Figura 3. Comparación de medidas de deshidrogenasa láctica (DHL) al ingreso, 24, 48 y 72 horas. Con ácido tranexámico (azul) y sin fármaco (rojo).

Un hallazgo importante durante el estudio fue la cuantificación de proteínas en 24 horas (2867 vs 3378 mg); que reveló que las pacientes tratadas tuvieron cifras fuera de un rango nefrótico, lo que pudiera explicarse debido a que el ácido tranexámico disminuye la lesión endotelial, quizá a nivel mesangial por su efecto antifibrinolítico.

En cuanto a los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos (3 vs 4.16) se observó una disminución de 1.16 días en las pacientes tratadas. Esto tiene una repercusión directa en los costos en salud porque un día de estancia en la unidad de cuidados intensivos asciende a 34,232 pesos.²⁶

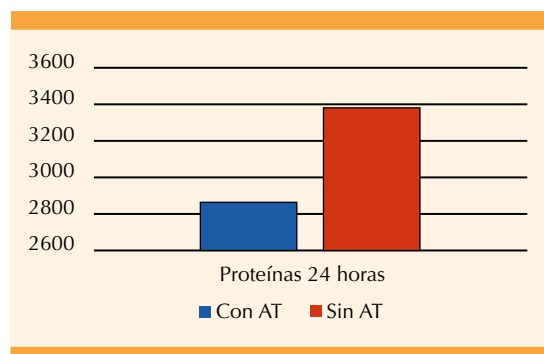


Figura 4. Comparación de medidas de cuantificación de proteínas en orina de 24 horas; al ingreso, 24, 48 y 72 horas. Con ácido tranexámico (azul) y sin el fármaco.

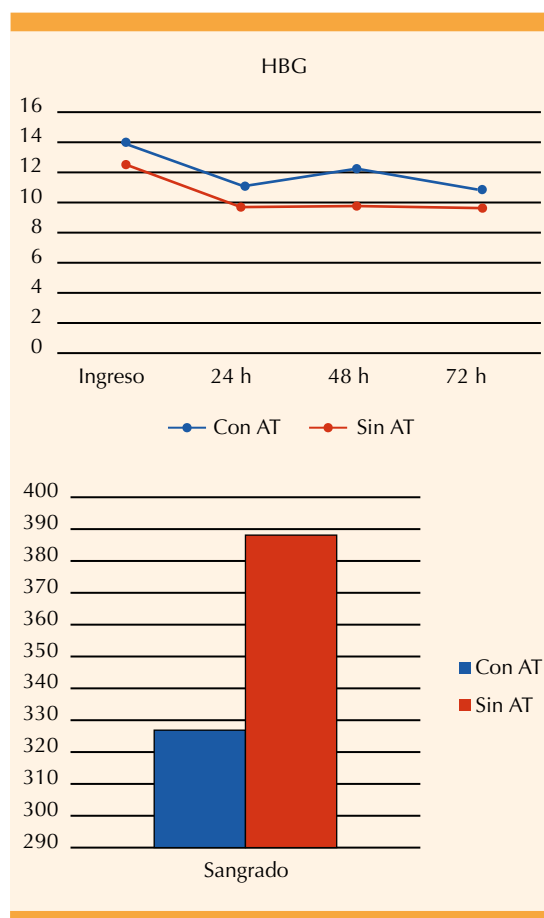


Figura 5. Comparación de medidas hemoglobina (HGB) y sangrado estimado; al ingreso, 24, 48 y 72 horas. Con ácido tranexámico (azul) y sin el fármaco (rojo).

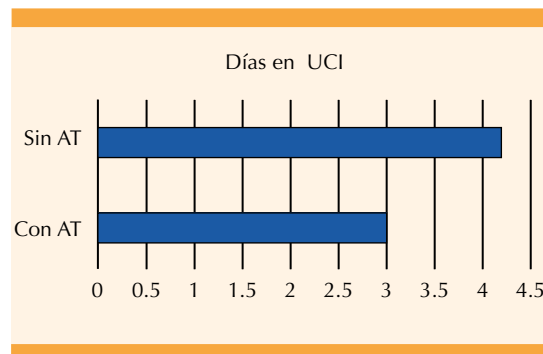


Figura 6. Comparación de medidas respecto a los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI)

CONCLUSIÓN

Hacen falta más estudios al azar con una muestra más amplia para valorar las ventajas y efectos del ácido tranexámico en este tipo de pacientes; sin embargo, de acuerdo con los datos recabados en nuestra institución, su indicación representa una alternativa en el tratamiento del síndrome de HELLP con beneficios clínicos.

REFERENCIAS

1. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy Childbirth. 2009;9:8. doi:10.1186/1471-2393-9-8.
2. Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, et al. Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2009;201:385.e1-e5.
3. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstetrics and Gynecology 2004;103:981-989.
4. Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, Knight M. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. Obstet Gynecol. 2014;123(3):618-627. doi:10.1097/AOG.0000000000000140.
5. Hay JE. Liver disease in pregnancy. Hepatology. 2008;47(3):1067-1076. doi:10.1002/hep.22130.
6. Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? Lancet. 1999;354(9181):788-789. doi:10.1016/S0140-6736(99)80002-6.



7. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta*. 2002;23(5):359-372. doi:10.1053/plac.2002.0819.
8. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009;30(SUPPL.):32-37. [http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004\(08\)00384-6/fulltext](http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004(08)00384-6/fulltext)
9. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook R, Heneghan M. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605.
10. Boregowda G, Shehata HA. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; 27: 835-53.
11. Sziller I, Hupucz P, Normand N, Halmos A, Papp Z, Witkin SS. Fas (TNFRSF6) gene polymorphism in pregnant women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets and in their neonates. *Obstet Gynecol* 2006;107(3):582-7.
12. Nagy B, Savli H, Molvarec A, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphisms in HELLP syndrome patients determined by quantitative real time PCR and melting curve analyses. *Clinica Chimica Acta* 2008;389:126-31.
13. Muetze S, Leeners B, Ortlepp JR, et al. Maternal factor V Leiden mutation is associated with HELLP syndrome in Caucasian women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2008;87:635-42.
14. Yucesoy G, Ozkan S, Bodur H, et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven-year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;273(1):43-49. doi:10.1007/s00404-005-0741-3.
15. Yucesoy G, Cakiroglu Y, Bodur H, Ozkan S, Tan T. An analysis of HELLP syndrome cases: Does platelet count predict adverse maternal and fetal outcomes in women with HELLP syndrome? *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(5):941-945. doi:10.1007/s00404-010-1480-7.
16. Khumsat R. Incidence and risk factors of HELLP syndrome in thai pregnant women with severe pre-eclampsia. *Thai J Obstet Gynaecol* 2008;16(4):192-198.
17. Bauserman M, Lokangaka A, Thorsten V, et al. Risk factors for maternal death and trends in maternal mortality in low- and middle-income countries: A prospective longitudinal cohort analysis. *Reprod Health*. 2015;12(2). doi:10.1186/1742-4755-12-S2-S5.
18. Sheppard BL, Bonnar J. Fibrinolysis in decidual spiral arteries in late pregnancy. *Thromb Haemost*. 1978;39(3):751-8.
19. James AH, McLintock C, Lockhart E. Postpartum hemorrhage: When uterotonics and sutures fail. *Am J Hematol*. 2012;87(Suppl. 1). doi:10.1002/ajh.23156.
20. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, et al. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *BJOG* 2008;115:1265-1272.
21. Novikova N, Hofmeyr GJ. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007872.
22. Sócrates Aedo M, Paulina Lira M, Constanza Rivas E, Patricia Narváez B, Italo Campodónico G. Ácido tranexámico en obstetricia y ginecología. *Rev. Obstet. Ginecol. Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse*. 2013;8(3):143-156
23. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(4):503-516. doi:10.1517/14656566.2011.545818.
24. Ferrer P, Roberts I, Sydenh AME, Blackhall K, Shakur H. Anti-fibrinolytic agents in post partum haemorrhage: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009;9:29.
25. Mehmet Armagan Osmanagaoglu, Selen Osmanagaoglu, Hülya Ulusoy, Hasan Bozkaya Maternal outcome in HELLP syndrome requiring intensive care management in a Turkish hospital. *Sao Paulo Med J*. 2006;124(2):85-9.
26. Acuerdo AS3.HCT.270116/8.P.DF dictado por el H. Consejo Técnico en la sesión ordinaria celebrada el día 27 de enero de dos mil dieciséis, relativo a la aprobación de los costos unitarios por Nivel de Atención Médica para el ejercicio fiscal 2016. <https://dof.vlex.com.mx/vid/acuerdo-acdo-as3-hct-594761662>

AVISO PARA LOS AUTORES

Estamos trabajando en las versiones en HTML y XML con el propósito de reincorporar *Ginecología y Obstetricia de México* a las bases de datos más importantes.