

Revisión de la literatura

Aplicación de ácido tranexámico para la reducción de hemorragias postparto y poscesárea.

Application of tranexamic acid for the reduction of postpartum and post-cesarean hemorrhages.

Daniel Felipe Sanabria-Hernández^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Daniel Felipe Sanabria Hernández
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0004-5100-851X>
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).
E-mail: daniel.sanabria@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 09 de abril de 2024.
ACEPTADO: 30 de julio de 2025.

RESUMEN

Introducción: La hemorragia postparto sigue siendo una de las principales causas de mortalidad materna a nivel mundial, especialmente en entornos con recursos limitados, donde la detección oportuna y las intervenciones eficaces son deficientes. El ácido tranexámico, un agente antifibrinolítico, se ha utilizado para reducir la pérdida de sangre en diversos procedimientos quirúrgicos, incluidas las cirugías obstétricas. **Objetivo:** Evaluar la efectividad del ácido tranexámico en la reducción de la hemorragia postparto en partos vaginales y cesáreas, analizando su impacto en la pérdida de sangre, morbilidad y mortalidad materna. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda avanzada en PubMed, Google Académico y EMBASE, donde se obtuvieron 50 artículos de referencia para el análisis. **Resultados:** Se ha demostrado que el ácido tranexámico reduce significativamente la pérdida de sangre y la necesidad de transfusiones en cesáreas, como lo evidencian estudios como el ensayo WOMAN. En estos procedimientos, su administración se asoció con menores tasas de HPP severa y mortalidad materna. Sin embargo, su efectividad en partos vaginales es controversial. Algunos estudios sugieren una posible reducción en el uso de uterotónicos en mujeres no anémicas, pero sin beneficios significativos en la reducción global de la pérdida sanguínea, la mortalidad materna o las complicaciones graves. La seguridad del ácido tranexámico sigue en debate debido a la falta de datos concluyentes sobre eventos tromboembólicos. **Conclusión:** El ácido tranexámico es una herramienta valiosa en el manejo de la hemorragia obstétrica, especialmente en cesáreas, donde su eficacia está respaldada por evidencia sólida. Sin embargo, su uso rutinario en partos vaginales carece de pruebas contundentes, lo que resalta la necesidad de más estudios para evaluar su seguridad y efectividad en este contexto.

Palabras clave: Ácido tranexámico, hemorragia postparto, cesárea, parto natural.

ABSTRACT

Introduction: Postpartum hemorrhage remains one of the leading causes of maternal mortality worldwide, particularly in low-resource settings where early detection and timely interventions are often insufficient. Tranexamic acid, an antifibrinolytic agent, has shown usefulness in reducing blood loss in various surgical procedures, including obstetric interventions. **Objective:** To evaluate the effectiveness of tranexamic acid in reducing postpartum hemorrhage in vaginal and cesarean deliveries, as well as its impact on blood loss, maternal morbidity, and mortality. **Materials and methods:** A literature review was conducted through an advanced search in PubMed, Google Scholar, and EMBASE, selecting 50 relevant articles for analysis. **Results:** Available evidence indicates that tranexamic acid significantly reduces blood loss and the need for transfusions in cesarean deliveries, as demonstrated by large-scale studies, including the WOMAN trial. In this context, its administration was associated with a reduction in severe postpartum hemorrhage and maternal mortality. In contrast, its effectiveness in vaginal deliveries remains controversial. Some studies suggest a possible reduction in the use of uterotonics in non-anemic women, although without significant benefits in overall blood loss reduction, maternal mortality, or severe complications. Regarding safety, concerns persist due to the lack of conclusive data on the risk of thromboembolic events. **Conclusion:** Tranexamic acid is an effective tool in the management of obstetric hemorrhage, particularly in cesarean deliveries, where solid evidence supports its use. However, its routine administration in vaginal deliveries requires stronger scientific support, highlighting the need for additional studies to conclusively evaluate its effectiveness and safety in this setting.

Key words: Tranexamic acid, postpartum hemorrhage, cesarean section, natural childbirth.

Sanabria-Hernández DF. Aplicación de ácido tranexámico para la reducción de hemorragias postparto y poscesárea. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(3):21-27.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar.

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia posparto (HPP) es considerada la principal causa de mortalidad relacionada con el embarazo; representa aproximadamente el 27% de las muertes maternas en todo el mundo y hasta el 60% en algunos países subdesarrollados.¹ A nivel internacional, la cesárea es el procedimiento quirúrgico más frecuente, siendo la hemorragia materna intraoperatoria y posoperatoria la complicación más común en las cesáreas de alto riesgo.²

Cuando se presenta hemorragia posparto en el ámbito hospitalario, existen tres desafíos para su detección oportuna que pueden retrasar la instauración de un tratamiento adecuado.³ En primer lugar, la hemorragia posparto suele detectarse de manera tardía o pasar desapercibida; la evaluación visual es el método más utilizado para estimar la pérdida sanguínea posparto, pero se trata de una herramienta inexacta y de difícil implementación.⁴ En segundo lugar, aunque se describen intervenciones eficaces para el manejo de la hemorragia posparto, su uso es inconsistente y con frecuencia tardío. En tercer lugar, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emite recomendaciones para el tratamiento de la hemorragia posparto que son poco utilizadas, especialmente en países de bajos recursos, debido a la limitada disponibilidad de equipos, la escasez de personal sanitario y la falta de insumos.

Dentro de estas recomendaciones de la OMS se incluyen técnicas como la compresión uterina mediante balones intracavitarios, entre ellos el balón de Bakri, un dispositivo de silicona diseñado para drenar la cavidad uterina a través del extremo de la sonda, lo que contribuye a disminuir el sangrado; además, permite evaluar la efectividad del procedimiento y cuantificar la hemorragia. Este balón es el único aprobado por la FDS (del inglés *Food and Drug Administration*, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) para el control de la hemorragia posparto. Su mecanismo de acción se basa en el incremento de la presión intraluminal sobre las paredes uterinas y, por ende, en la compresión de su vasculatura.⁵

Durante décadas, el ácido tranexámico, un agente antifibrinolítico, se ha utilizado para disminuir el sangrado en pacientes sometidos a diversos tipos de cirugía, incluyendo procedimientos cardíacos, ortopédicos, hematológicos e incluso ginecológicos. En una revisión de 129 ensayos que incluyeron 10.488 pacientes, se encontró que el ácido tranexámico redujo el riesgo de transfusión sanguínea en más de un tercio.⁶ Asimismo, se ha asociado con una disminución significativa de la mortalidad en pacientes con hemorragia posparto, debido a su acción como inhibidor de la fibrinólisis.⁷

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión de la literatura más reciente disponible sobre el ácido tranexámico y su uso en la hemorragia

posparto, enfocada en artículos de investigación indexados en bases de datos como Medline, Google Scholar y EMBASE. En la etapa inicial, se realizó una revisión temática de 105 artículos pertinentes al tema, de los cuales se seleccionaron los estudios elegibles mediante el uso de palabras clave y términos MeSH como “ácido tranexámico”, “hemorragia posparto”, “cesárea” y “parto natural”.

Las búsquedas se realizaron de forma aislada y combinada utilizando la siguiente ecuación de búsqueda: (“*Ácido Tranexámico*”[MeSH] OR “*Tranexamic Acid*”[MeSH] OR “*TXA*”[Title/Abstract] OR “*Ácido Tranexámico*”[Title/Abstract]) AND (“*Hemorragia Postparto*”[MeSH] OR “*Postpartum Hemorrhage*”[MeSH] OR “*Sangrado Postparto*”[Title/Abstract] OR “*HPP*”[Title/Abstract]) AND (“*Cesárea*”[MeSH] OR “*Cesarean Section*”[MeSH] OR “*Parto Natural*”[Title/Abstract] OR “*Parto Vaginal*”[Title/Abstract])

Tras aplicar la ecuación de búsqueda, se obtuvieron un total de 105 artículos. Posteriormente, se realizó una revisión detallada para identificar los estudios elegibles según los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Se incluyeron únicamente estudios que analizaran el uso del ácido tranexámico (TXA) en la prevención o el tratamiento de la hemorragia posparto (HPP), tanto en partos vaginales como en cesáreas.
- Se incluyeron investigaciones que analizaran mujeres en período periparto, tanto en partos vaginales como en cesáreas, con diagnóstico o riesgo de hemorragia posparto.
- Investigaciones que proporcionaran información sobre el ácido tranexámico como antifibrinolítico.

Criterios de exclusión:

- Cartas al editor, resúmenes de congresos o reportes de casos clínicos.
- Investigaciones que no se enfocaran en mujeres en período periparto o que analizaran el uso del ácido tranexámico en otros contextos clínicos no relacionados con la hemorragia posparto, así como estudios con diseños metodológicos insuficientemente descritos.

HEMORRAGIA POSTPARTO

La hemorragia posparto (HPP) se define como la pérdida de sangre mayor o igual a 500 mL tras un parto vaginal, o mayor o igual a 1000 mL después de una cesárea, dentro de las 24 horas posteriores al parto.⁸ En Colombia, la mortalidad materna por hemorragia obstétrica constituye la principal causa de muerte

materna, con una incidencia del 17,6% para la semana epidemiológica del año 2022.⁹

En el 80% de los casos, la HPP se origina por atonía uterina;10 sin embargo, otras causas incluyen laceraciones del canal del parto, coagulopatías, retención placentaria, ruptura o inversión uterina,¹¹ mala presentación fetal,¹² antecedentes de cesárea, placenta previa, entre otras.¹³ El manejo de la HPP comprende estrategias primarias como el masaje uterino bimanual y el uso de fármacos uterotónicos o vasoconstrictores, tales como oxitocina, prostaglandinas (F2 alfa, E1)¹⁴ o metilergonovina.¹⁵ Posteriormente, como estrategias secundarias, se emplean técnicas como el balón de Bakri, la sonda de Sengstaken-Blakemore,¹⁶ la embolización de las arterias hipogástricas o uterinas y las suturas compresivas, como la técnica de B-Lynch.¹⁷ Finalmente, si el sangrado es profuso e incontrolable mediante técnicas que preservan la fertilidad, se recurre a la histerectomía.¹⁸

MECANISMO DE ACCIÓN DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO

El ácido tranexámico (TXA) es un derivado sintético del aminoácido lisina que inhibe de forma reversible la activación del plasminógeno; en consecuencia, bloquea la fibrinólisis y reduce la pérdida de sangre.¹⁹

La fibrinólisis es un proceso encargado de remodelar y degradar los coágulos y restaurar la permeabilidad vascular. La cascada fibrinolítica se inicia simultáneamente con la hemostasia: el coágulo se forma cuando las plaquetas se unen al fibrinógeno para generar el trombo, seguido de la formación de una malla de fibrina estabilizada por el factor XIII y protegida de la fibrinólisis por el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) y la antiplasmina (alfa-2 AP). No obstante, la proporción de factores profibrinolíticos alrededor de la malla de fibrina es mayor, lo que conduce a la degradación del coágulo y garantiza la permeabilidad del vaso, especialmente en arterias de pequeño y mediano calibre.²⁰

El ácido tranexámico es un análogo molecular de la lisina que inhibe la fibrinólisis al prevenir la unión del plasminógeno a la fibrina. Su uso profiláctico ha sido estudiado en diversas ramas de la cirugía, demostrando efectividad en la reducción del sangrado intraoperatorio en procedimientos con una pérdida sanguínea esperada mayor a 500 mL.²¹

DOSIS RECOMENDADA DE ÁCIDO TRANEXÁMICO

En el contexto de la HPP posterior al parto vaginal, se ha demostrado que una dosis alta (4 g) de ácido tranexámico (TXA) reduce rápidamente la fibrinólisis, lo cual se evidencia por un ligero aumento en los niveles plasmáticos de dímero D en comparación con los valores basales. Este efecto se traduce en una disminución del

volumen y la duración del sangrado, así como en una menor necesidad de transfusiones y una reducción de la morbilidad materna.²²

En el ensayo internacional *World Maternal Antifibrinolytic* (WOMAN), la administración de una dosis de 1 g de TXA dentro de las tres horas posteriores al inicio de la HPP se asoció con una menor tasa de morbilidad relacionada con la hemorragia.²³ El TXA demostró ser seguro, ya que la incidencia de eventos adversos graves, como tromboembolismo o convulsiones, no fue elevada. Además, se ha estudiado su uso profiláctico (1 g) antes del parto vaginal o por cesárea; un estudio realizado por Ahmadzia y colaboradores recomendó una dosis de 600 mg para prevenir la HPP tras una cesárea.²⁴

IMPACTO EN LA REDUCCIÓN DE HEMORRAGIAS EN CESÁREAS

En una investigación realizada por Franchini *et al.*,²⁵ se evaluó la efectividad del ácido tranexámico en la HPP asociada a partos vaginales. Un total de 395 pacientes recibieron tratamiento y 391 conformaron el grupo control. Los resultados mostraron que la incidencia de HPP fue del 17,9% en el grupo tratado, frente al 43,9% en el grupo control. Mediante un modelo de efectos aleatorios, el uso de TXA redujo significativamente los episodios de HPP en comparación con el grupo control (cinco ensayos, 786 pacientes; riesgo relativo [RR]: 0,40; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,24-0,65; p = 0,0003; I² = 68,25).

La incidencia global de HPP grave fue de 9 casos entre 893 pacientes tratadas (1,0%) y de 34 casos entre 857 pacientes del grupo control (3,9%). Con base en el efecto promedio del tratamiento estimado mediante un modelo de efectos aleatorios, el TXA redujo significativamente los episodios de HPP grave en comparación con el grupo control (cinco ensayos, 1750 pacientes; RR: 0,32; IC del 95%: 0,12-0,84; p = 0,02; I² = 19%).^{26,29}

Un estudio reportó un evento adverso grave (trombosis venosa profunda) en dos pacientes que recibieron TXA (RR: 0,98; IC del 95%: 0,14-6,78); el resto de los estudios no reportó eventos adversos graves, incluidos eventos tromboembólicos.^{28,29}

Por otro lado, una investigación realizada por Ioannis *et al.* incluyó 78 hospitales en Kenia (14), Nigeria (38), Sudáfrica (14) y Tanzania (12). La mitad fue asignada al grupo de intervención (uso de TXA) y la otra mitad al grupo de atención habitual, de manera aleatoria. Durante el periodo del ensayo, 210.132 mujeres dieron a luz, con seguimiento disponible en 206.455 casos (98 %).³⁰

La HPP se presentó en el 8,5% de las pacientes del grupo de intervención y en el 16,7% del grupo de atención habitual (RR: 0,51; IC del 95%: 0,44-0,60). La HPP grave ocurrió en el 1,6% del

grupo de intervención y en el 4,3 % del grupo de atención habitual (RR: 0,39; IC del 95%: 0,31-0,49). Asimismo, se registraron 17 muertes maternas en el grupo de intervención y 28 en el grupo de atención habitual.³¹

IMPACTO EN LA REDUCCIÓN DE HEMORRAGIAS EN PARTOS VAGINALES

Un análisis reciente de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) evaluó el impacto del TXA en la prevención de la HPP tras partos vaginales, con resultados que cuestionan su utilidad en la práctica clínica habitual. El estudio incluyó tres ECA que evaluaron el uso de TXA en un total de 18.974 mujeres.³² Estos ensayos se realizaron en contextos con distintos niveles de recursos e incluyeron mujeres con alto y bajo riesgo de HPP; la intervención consistió en la administración intravenosa de 1 g de TXA junto con la atención estándar.³³

Uno de los principales desenlaces evaluados fue la pérdida de sangre ≥ 500 mL.³⁴ Los resultados indicaron que el TXA no produjo una reducción significativa de este desenlace, con una RR de 0,93 (IC del 95%: 0,81-1,06).³⁵ En términos prácticos, esto implica que, por cada 1000 mujeres tratadas con TXA, solo cinco presentaron una reducción en la pérdida de sangre, una diferencia clínicamente irrelevante. En cuanto a la pérdida de sangre ≥ 1000 mL, considerada HPP grave, la RR fue de 0,86 (IC del 95%: 0,69-1,07), lo que sugiere una reducción marginal sin significancia estadística.³⁶

Otro desenlace analizado fue la mortalidad materna y la morbilidad grave. El TXA no mostró un impacto significativo en la reducción de estos eventos: la mortalidad materna presentó una RR de 0,99 (IC del 95%: 0,39-2,49),³⁷ y la morbilidad grave una RR de 0,88 (IC del 95%: 0,69-1,12). Asimismo, el uso de transfusiones sanguíneas no se vio afectado por la administración de TXA (RR: 1,00; IC del 95%: 0,95-1,06).³⁸

En mujeres sin anemia,³⁹ el TXA redujo el uso de uterotónicos adicionales (RR: 0,75; IC del 95%: 0,61-0,92); sin embargo, en mujeres con anemia⁴⁰ no se observaron diferencias significativas (RR: 1,02; IC del 95%: 0,94-1,10). La evidencia sobre eventos adversos graves, como tromboembolismo⁴¹ e histerectomía, fue muy incierta, lo que impide extraer conclusiones definitivas sobre la seguridad del fármaco.⁴²

Los resultados de este análisis sugieren que el TXA no tiene un impacto significativo en la prevención de la HPP tras el parto vaginal. A pesar de la base teórica de su mecanismo antifibrinolítico, la evidencia disponible indica que su beneficio es mínimo o inexistente.⁴³ Además, la ausencia de datos concluyentes sobre su seguridad refuerza la necesidad de precaución antes de recomendar su uso rutinario en el parto vaginal. En este contexto, las

decisiones clínicas deben considerar que, hasta la fecha, no existen pruebas sólidas de que el TXA reduzca de manera significativa la pérdida sanguínea ni mejore los desenlaces maternos.⁴⁴

Como resultado, es fundamental continuar investigando para identificar posibles subgrupos de mujeres que puedan beneficiarse del tratamiento o para explorar estrategias alternativas que reduzcan la incidencia de la HPP en el parto vaginal.⁴⁵

COMPARACIÓN DEL USO DE TXA EN ESTADOS UNIDOS Y COLOMBIA DURANTE LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS

En los últimos cinco años, un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos y financiado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) evaluó la eficacia del TXA en mujeres sometidas a cesárea. Los resultados indicaron que el TXA no fue más efectivo que el placebo para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas ni para prevenir la muerte materna. No obstante, se evidenció una disminución en la necesidad de intervenciones médicas o quirúrgicas adicionales, así como un menor descenso en el recuento de glóbulos rojos en el grupo que recibió TXA.⁴⁶

En Colombia, la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología (FECOLSOG) realizó una revisión de la evidencia disponible sobre el uso del TXA. Las conclusiones indicaron que, en comparación con el placebo o el tratamiento habitual, la administración de TXA probablemente tiene poco o ningún efecto sobre la incidencia de sangrado mayor a 500 mL, la frecuencia de muerte materna, la morbilidad materna extrema, el requerimiento de hemoderivados o la necesidad de procedimientos quirúrgicos de emergencia.⁴⁷

CONCLUSIONES

La hemorragia posparto (HPP) continúa siendo una de las principales causas de mortalidad materna a nivel mundial. La detección tardía y el uso inconsistente de intervenciones eficaces dificultan un manejo oportuno y adecuado de esta complicación obstétrica.⁴⁸ El ácido tranexámico (TXA), un antifibrinolítico, ha demostrado reducir la pérdida de sangre en intervenciones quirúrgicas, incluidas las obstétricas. Ensayos clínicos como el estudio WOMAN evidencian que la administración temprana de TXA, dentro de las tres horas posteriores al inicio de la HPP, se asocia con una menor morbilidad materna, sin aumentar los efectos adversos graves.⁴⁹

En las cesáreas, la evidencia respalda su uso para reducir la severidad de la HPP; sin embargo, en los partos vaginales su eficacia es menos clara. Algunos estudios sugieren que podría disminuir el uso de uterotónicos adicionales en mujeres sin anemia, aunque sin observarse diferencias significativas en la mortalidad materna.⁵⁰

El uso del TXA en la prevención y el manejo de la HPP en partos

vaginales continúa siendo objeto de debate; aunque su mecanismo antifibrinolítico sugiere una utilidad teórica, los resultados clínicos son inconsistentes y la falta de evidencia sobre su seguridad a largo plazo refuerza la necesidad de realizar más estudios.⁵¹

El TXA reduce la pérdida de sangre y la necesidad de transfusiones en pacientes obstétricas sometidas a cesárea, además de disminuir la mortalidad asociada a la HPP con un perfil de seguridad favorable. No obstante, los datos sobre su uso para prevenir la HPP no son tan sólidos. El TXA constituye una opción valiosa en el manejo del sangrado obstétrico, pero su uso debe individualizarse según cada paciente y circunstancia clínica.⁵²

REFERENCIAS

- Cheema HA, Ahmad AB, Ehsan M, Shahid A, Ayyan M, Azeem S, Hussain A, Shahid A, Nashwan AJ, Mikuš M, Laganà AS. Tranexamic acid for the prevention of blood loss after cesarean section: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023; 5(8):101049. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2023.101049.
- Shalaby MA, Maged AM, Al-Asmar A, El Mahy M, Al-Mohamady M, Rund NMA. Safety and efficacy of preoperative tranexamic acid in reducing intraoperative and postoperative blood loss in high-risk women undergoing cesarean delivery: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 1:201. DOI: 10.1186/s12884-022-04530-4. Erratum in: *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22(1):823. DOI: 10.1186/s12884-022-05102-2.
- Gallos I, Devall A, Martin J, Middleton L, Beeson L, Galadanci H, *et al*. Randomized Trial of Early Detection and Treatment of Postpartum Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2023; 389(1):11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2303966.
- Akter S, Forbes G, Vazquez Corona M, Miller S, Althabe F, Coomarasamy A, Gallos ID, Oladapo OT, Vogel JP, Lorencatto F, Bohren MA. Perceptions and experiences of the prevention, detection, and management of postpartum haemorrhage: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 27; 11(11):CD013795. DOI: 10.1002/14651858.CD013795.pub2.
- Bohren MA, Miller S, Mammoliti KM, Galadanci H, Fawcus S, Moran N, *et al*. Early detection and a treatment bundle strategy for postpartum haemorrhage: a mixed-methods process evaluation. *Lancet Glob Health*. 2025; 13(2):e329-e44. DOI: 10.1016/S2214-109X(24)00454-6.
- Brenner A, Ker K, Shakur-Still H, Roberts I. Tranexamic acid for post-partum haemorrhage: What, who and when. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019; 61:66-74. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.04.005.
- Pacheco LD, Clifton RG, Saade GR, Weiner SJ, Parry S, Thorp JM Jr, *et al*. Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after Cesarean Delivery. *N Engl J Med*. 2023; 15:1365-75. DOI: 10.1056/NEJMoa2207419.
- Li W, Bordewijk EM, Mol BW. Assessing research misconduct in randomized controlled trials. *Obstetrics & Gynecology* 2021; 138(3):338-47. DOI: 10.1097/AOG.00000000000004513]
- Vélez GA, Agudelo B, Gómez JG, Zuleta JJ. Código rojo: Guía para el manejo de la hemorragia obstétrica. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2023; 60(1):34-48. DOI: 10.18S97/rcog.352.
- Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg*. 2010; 110(5):1368-73. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181d74898.
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(4):e168-e186. DOI: 10.1097/AOG.00000000000002351
- Buffy CR, Moore JL, Saleem S, Tshetu A, Bose CL, Chomba E, *et al*. Malpresentation in low- and middle-income countries: Associations with perinatal and maternal outcomes in the Global Network. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019; 98(3):300-08. DOI: 10.1111
- Liu C, Yu F, Xu Y, Li J, Guan Z, Sun M, *et al*. Prevalence and risk factors of severe postpartum hemorrhage: A retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21(332). DOI: 10.1186/s12884-021-03818-1
- Tungalp O, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 8:CD000494-CD000494. DOI: 10.1002/14651858.cd000494.pub4
- Butwick AJ, Carvalho B, Blumenfeld YJ, El-Sayed YY, Nelson LM, Bateman BT. Second-line uterotonics and the risk of hemorrhage-related morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212(5):642.e1-642.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.01.008.
- Aibar L, Aguilar MT, Puertas A, Valverde M. Bakri balloon for the management of postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013; 92(4):465-67. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2012.01497.x.
- Alves ALL, Francisco AA, Osanan GC, Vieira LB. Postpartum hemorrhage: Prevention, diagnosis and non-surgical management. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020; 42(11):776-84. DOI: 10.1055/s-0040-1721882.
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):e168-e186. DOI: 10.1097/AOG.00000000000002351.
- Pacheco LD, Hankins GDV, Saad AF, Costantine MM, Chiossi G, Saade GR. Tranexamic Acid for the Management of Obstetric Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(4):765-9. DOI: 10.1097/AOG.00000000000002253.
- Levy JH, Dutton RP, Hemphill JC 3rd, Shander A, Cooper D, Paidas MJ, Kessler CM, Holcomb JB, Lawson JH. Hemostasis Summit Participants. Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis. *Anesth Analg*. 2110; 2:354-64. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c84ba5.
- Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid--an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res*. 2015; 135(2):231-42. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.11.012.

22. Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E, Tournoy A, Prado-Dupont A, Elkalioubie A, Jeanpierre E, Debize G, Peynaud-Debayle E, DeProst D, Huisoud C, Rauch A, Susen S. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *Br J Anaesth*. 2016; 6(5):641-8. DOI: 10.1093/bja/aew021.
23. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10084):2105-2116. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4. Erratum in: *Lancet*. 2017; 389(10084):2104. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31220-5.
24. Ahmadzia HK, Luban NLC, Li S, Guo D, Miszt A, Gobburu JVS, Berger JS, James AH, Wolberg AS, van den Anker J. Optimal use of intravenous tranexamic acid for hemorrhage prevention in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 225(1):85.e1-85.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.035.
25. Franchini M, Mengoli C, Marietta M, Marano G, Vaglio S, Pupella S, Mannucci PM, Liumbruno GM. Safety of intravenous tranexamic acid in patients undergoing major orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Blood Transfus*. 2018; 36-43. DOI: 10.2450//2017.0219-17.
26. Sentürk MB, Cakmak Y, Yildiz G, Yildiz P. Tranexamic acid for cesarean section: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 287(4):641-5. DOI: 10.1007/s00404-012-2624-8.
27. Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Bergamini V, Presti F, Marano G, Pupella S, Vaglio S, Masiello F, Veropalumbo E, Piccinini V, Pati I, Liumbruno GM. Safety and efficacy of tranexamic acid for prevention of obstetric haemorrhage: an updated systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus*. 2018; 329-37. DOI: 10.2450/2018.0026-18.
28. Simonazzi G, Bisulli M, Saccone G, Moro E, Marshall A, Berghella V. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016; 95(1):28-37. DOI: 10.1111/aogs.12798.
29. Xu J, Gao W, Ju Y. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a double-blind randomization trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 287(3):463-8. DOI: 10.1007/s00404-012-2593-y.
30. Akter S, Forbes G, Miller S, Galadanci H, Qureshi Z, Fawcus S, Justus Hofmeyr G, Moran N, Singata-Madliki M, Amole TG, Gwako G, Osoi A, Thomas E, Gallos I, Mammoliti KM, Coomarasamy A, Althabe F, Lorencatto F, Bohren MA. Detection and management of postpartum haemorrhage: Qualitative evidence on healthcare providers' knowledge and practices in Kenya, Nigeria, and South Africa. *Front Glob Womens Health*. 2022; 3:1020163. DOI: 10.3389/fgwh.2022.1020163.
31. Hooper R, Forbes A, Hemming K, Takeda A, Beresford L. Analysis of cluster randomised trials with an assessment of outcome at baseline. *BMJ*. 2018; 360:k1121. DOI: 10.1136/bmj.k1121.
32. Rohwer C, Rohwer AC, Cluver C, Ker K, Hofmeyr GJ. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage after vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025; 1:CD007872. DOI: 10.1002/14651858.CD007872.pub4.
33. Ramani, B. and Nayak, L. (2014) Intravenous 1 Gram Tranexamic Acid for Prevention of Blood Loss and Blood Transfusion during Caesarean Section: A Randomized Case Control Study. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 3, 366-69. DOI: 10.5455/2320-1770.ijrcog20140616.
34. WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2012.
35. Novikova N, Hofmeyr J, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 6: CD007872. DOI: 10.1002/14651858.
36. Ortuanya KE, Eleje GU, Ezugwu FO, Odugu BU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, *Et al*. Prophylactic tranexamic acid for reducing intraoperative blood loss during cesarean section in women at high risk of postpartum hemorrhage: a double-blind placebo randomized controlled trial. *Womens Health (London England)* 2024; 20(1):17455057231225311. DOI: 10.1177/17455057231225311.
37. Say L, Pattinson R, Gulmezoglu A. WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute maternal morbidity (near miss). *BMC Reproductive Health* 2004; 1(3):1. DOI: 10.1186/1742-4755-1-3
38. Novikova N, Hofmeyr J, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 6(4): CD007872. DOI: 10.1002/14651858.CD007872.pub3
39. Bisbe E, Basora M, Colomina MJ; Spanish Best Practice in Peri-operative Anaemia Optimisation Panel. Peri-operative treatment of anaemia in major orthopaedic surgery: a practical approach from Spain. *Blood Transfus*. 2017; 15(4):296-306. DOI: 10.2450/2017.0177-16
40. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Liumbruno GM. Peri-operative anaemia management in major orthopaedic surgery: the need to find a pathway. *Blood Transfus*. 2017; 4:289-91. DOI: 10.2450/2017.0296-16
41. Gandhi R, Evans HM, Mahomed SR, Mahomed NN. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res Notes*. 2013; 6:184. DOI: 10.1186/1756-0500-6-184
42. Ker K, Sentilhes L, Shakur-Still H, Madar H, DeneuxTharaux C, Saade G, *et al*; Anti-fibrinolytics Trialists Collaborators Obstetric Group. Tranexamic acid for postpartum bleeding: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2024; 404(10463):1657-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02102-0]
43. Murao S, Nakata H, Roberts I, Yamakawa K. Effect of tranexamic

- acid on thrombotic events and seizures in bleeding patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2021; 1:380. DOI: 10.1186/s13054-021-03799-9.
44. Ferrari FA, Garzon S, Raffaelli R, Cromi A, Casarin J, Ghezzi F, Uccella S, Franchi M. Tranexamic acid for the prevention and the treatment of primary postpartum haemorrhage: a systematic review. *J Obstet Gynaecol*. 2022; 42(5):734-46. DOI: 10.1080/01443615.2021.2013784
45. Wang Y, Liu S, He L. Prophylactic use of tranexamic acid reduces blood loss and transfusion requirements in patients undergoing cesarean section: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Aug;45(8):1562-575. DOI: 10.1111/jog.14013.
46. Butwick A, Lyell D, Goodnough L. How do I manage severe postpartum hemorrhage? *Transfusion*. 2020; 60(5):897-907. DOI: 10.1111/trf.15794
47. Sentilhes L, Sénat MV, Le Lous M, Winer N, Rozenberg P, Kayem G, *et al*; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Cesarean Delivery. *N Engl J Med*. 2021; 384(17):1623-1634. DOI: 10.1056/NEJMoa2028788.
48. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 6:e323-33. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
49. Rohwer C, Rohwer A, Cluver C, Ker K, Hofmeyr GJ. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage after caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024; 11(11):CD016278. DOI: 10.1002/14651858.CD016278.
50. Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, Mandelbrot L, Tillouche N, Fontaine S, Le Goueff F, Depret-Mosser S, Vallet B; EXADELI Study Group; Susen S. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care*. 2011; 15(2):R117. DOI: 10.1186/cc10143.
51. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron FX, Roberts I; Antifibrinolytic Trials Collaboration. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet*. 2018; 391(10116):125-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32455-8.
52. Anaposala S, Kalluru PKR, Calderon Martinez E, Bhavanthi S, Gundoji CR. Postpartum Hemorrhage and Tranexamic Acid: A Literature Review. *Cureus*. 2023; 15(5):e38736. DOI: 10.7759/cureus.38736.