

Revisión sistemática

Eficacia y seguridad del ácido tranexámico contra placebo para prevenir la hemorragia posparto posterior a cesárea: revisión sistemática y metaanálisis

DOI: 10.5377/alerta.v8i4.21204

Xochitl Sandoval López¹, Hazel C. García², Cesar M. Gavidia³, Karina V. Alam⁴, Zaida I. Álvarez⁵, David A. Tejada^{6*}

1-6. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, San Salvador, El Salvador.

*Correspondencia

✉ david.tejada@salud.gob.sv

1.  0000-0002-0988-1313

3.  0000-0002-9351-9359

5.  0000-0003-3894-9580

2.  0000-0002-8515-5532

4.  0009-0006-1934-4534

6.  0000-0003-2502-1433



Efficacy and safety of tranexamic acid versus placebo for preventing postpartum hemorrhage after cesarean section: systematic review and meta-analysis

Citación recomendada:

Sandoval López X, García HC, Gavidia CM, Alam KV, Álvarez ZI, Tejada DA. Eficacia y seguridad del ácido tranexámico contra placebo para prevenir la hemorragia posparto posterior a cesárea: revisión sistemática y metaanálisis. Alerta. 2025;8(4):384-398. DOI: 10.5377/alerta.v8i4.21204

Editor:

David Rivera.

Recibido:

27 de junio de 2025.

Aceptado:

8 de septiembre de 2025.

Publicado:

31 de octubre de 2025.

Contribución de autoría:

XSL¹: concepción del estudio, DAT⁶: diseño metodológico, análisis de datos, búsqueda bibliográfica, curación de datos, DAT⁶, CMG³: manejo de datos o software, DAT⁶, HCG²: validación. XSL¹, HCG², CMG³, KVA⁴, ZIA⁵, DAT⁶: recolección de datos y revisión, DAT⁶, HCG², CMG³: redacción, revisión y edición. XSL¹, DAT⁶: supervisión.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Resumen

Introducción. La hemorragia posparto es una de las principales causas de morbilidad materna en el mundo. El ácido tranexámico ha sido utilizado como profilaxis para la pérdida sanguínea postoperatoria. **Objetivo.** Evaluar la eficacia y seguridad del ácido tranexámico contra placebo en la prevención de la hemorragia posparto en cesáreas. **Metodología.** Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis. La búsqueda fue realizada en PubMed, Scopus, Web of Science y EMBASE. Los desenlaces primarios fueron la incidencia de hemorragia posparto, pérdida total de sangre, al final del estudio y, a las dos horas posparto. El riesgo de sesgo se evaluó mediante RoB 2.0 y la metodología GRADE para la certeza de la evidencia. Los metaanálisis se realizaron con un modelo de efectos aleatorios y el método de varianza inversa. Se realizaron análisis de subgrupos, sensibilidad y metarregresión. **Resultados.** Se incluyeron 23 ensayos clínicos aleatorizados. El ácido tranexámico redujo la pérdida total de sangre al final del estudio (DME = -0,97; IC 95 %: -1,64 a -0,30) y a las dos horas posparto (DME = -1,19; IC 95 %: -1,62 a -0,76), con resultados consistentes en el análisis de sensibilidad ($I^2 = 0\%$), especialmente si se aplicó entre diez a 20 minutos antes de la incisión (MD = -170,10; IC 95 %: -229,28 a -110,93) y una reducción del riesgo de hemorragia posparto (RR 0,84; IC 95 %: 0,76 a 0,93). **Conclusión.** La intervención reduce la pérdida sanguínea en las cesáreas cuando tanto la cuantificación del sangrado como la administración del fármaco se realizaron de forma estandarizada y homogénea; puede disminuir la necesidad de transfusiones sanguíneas y en uso de uterotónicos adicionales, sin que ello sustituya el manejo activo del tercer período del parto. Número del protocolo. CRD42025648583.

Palabras clave

Hemorragia Posparto, Ácido Tranexámico, Cesárea.

Abstract

Introduction. Postpartum hemorrhage is one of the leading causes of maternal morbidity and mortality worldwide. Tranexamic acid has been used as prophylaxis for postoperative blood loss. **Objective.** Evaluate the efficacy and safety of tranexamic acid in the prevention of postpartum hemorrhage in cesarean sections, compared to placebo. **Methodology.** A systematic review with meta-analysis was performed. The search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and EMBASE. The primary outcomes were the incidence of postpartum hemorrhage, total blood loss at the end of the study, and two hours postpartum. The risk of bias was assessed using RoB 2.0 and the GRADE methodology for certainty of evidence. Meta-analyses were performed using a random-effects model and the inverse variance method. Subgroup, sensitivity, and meta-regression analyses were performed. **Results.** Twenty-three randomized clinical trials were included. Tranexamic acid significantly reduced total blood loss at the end of the study (SMD = -0.97; 95 % CI: -1.64 to -0.30) and two hours postpartum (SMD = -1.19; 95 % CI: -1.62 to -0.76), with consistent results in the sensitivity analysis ($I^2 = 0\%$), especially if administered 10 to 20 minutes before the incision (MD = -170.10; 95 % CI: -229.28 to -110.93) and a reduction in the risk of postpartum hemorrhage (RR 0.84; 95 % CI: 0.76 to 0.93). **Conclusion.** The intervention reduced blood loss in cesarean sections when blood loss quantification and drug administration are performed in a standardized and consistent manner; it may decrease the need for blood transfusions and the use of additional uterotonics, without replacing active management of the third stage of labor. Protocol registration number. CRD42025648583.

Keywords

Postpartum Hemorrhage, Tranexamic Acid, Cesarean Section.

Introducción

La hemorragia posparto (HPP) es una de las principales causas de morbilidad materna a nivel mundial, especialmente en

mujeres sometidas a cesáreaⁱ. Este tipo de hemorragia es una pérdida de sangre superior a 1000 mL después del parto o acompañada de síntomas o signos de hipovolemia, en las 24 horas siguientes al nacimientoⁱⁱ.

En los casos más graves, la hemorragia puede dar lugar a complicaciones y a la necesidad de transfusiones sanguíneas, histerectomía, ingreso en unidades de cuidados intensivos o la muerteⁱⁱⁱ. A pesar de los avances en el tratamiento médico, las técnicas quirúrgicas y los cuidados postoperatorios, la HPP continúa siendo un desafío en obstetricia, con implicaciones directas en la salud materna y en los costes del sistema sanitario^{iv}.

A nivel mundial, la proporción de partos por cesárea está en aumento, lo que ha generado un aumento en los casos de hemorragia posquirúrgica^v. Según estadísticas recientes, las cesáreas representan aproximadamente el 30 % de los partos, en países desarrollados como Canadá y el 20 % de todos los partos del mundo^{vi}. Se calcula que entre el 1 % y el 5 %, de estos procedimientos, pueden complicarse con HPP^{vii}. La mortalidad materna atribuida a la HPP sigue siendo elevada en algunas regiones, lo que subraya la necesidad urgente de estrategias eficaces para prevenir y tratar esta complicación^{viii}.

La HPP es la principal causa de mortalidad materna, en los países de renta baja y representa el 26,4 % de todas las muertes maternas, en el mundo. Su prevalencia varía, según las regiones y oscila entre el 2,4 % y el 12,1 %^{ix}.

En este contexto, el ácido tranexámico (AT) ha surgido como una opción para reducir la HPP en mujeres sometidas a cesárea^x. El AT es un agente antifibrinolítico que actúa inhibiendo la disolución prematura de los coágulos sanguíneos, lo que puede ayudar a controlar la pérdida excesiva de sangre^{xi}. El uso de AT se ha generalizado en diversos contextos quirúrgicos y traumatológicos, y se ha propuesto como intervención profiláctica para la HPP^{ix}. Sin embargo, las pruebas de su eficacia, en comparación con un placebo o un tratamiento estándar, siguen siendo objeto de investigación. Esto resalta la importancia de incluir nuevos estudios como la actualización de pruebas científicas, para consolidar los hallazgos actuales y proporcionar una evaluación más precisa del medicamento^{xii}.

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la eficacia y seguridad del AT, en la prevención de la hemorragia posparto en mujeres sometidas a cesárea, comparando su uso con placebo o tratamiento estándar. Con ello se pretendió dar una respuesta clara a la pregunta de investigación: ¿es el AT más eficaz que el placebo en la reducción de la hemorragia posparto en mujeres sometidas a cesárea?

Metodología

Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis conforme a las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). El protocolo fue registrado prospectivamente en la plataforma PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) bajo el número de registro CRD42025648583.

Búsquedas

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science (WoS) y EMBASE, desde su inicio hasta el 31 de diciembre de 2024. Para cada base se aplicó una estrategia de búsqueda adaptada, utilizando términos libres en todos los casos, tesauros MeSH en PubMed y tesauros Emtree en EMBASE y Scopus (Material suplementario). Los términos de búsqueda principales fueron «hemorragia posparto», «ácido tranexámico» y «cesárea». No se aplicaron restricciones de idioma ni de fecha de publicación.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron todos los ensayos controlados aleatorizados en contexto hospitalario que evaluaron a mujeres embarazadas y compararon la profilaxis con AT frente a placebo o tratamiento estándar.

Se excluyeron resúmenes de congresos y artículos retractados. También se descartaron los estudios que incluyeran mujeres con afecciones médicas o quirúrgicas graves, tales como complicaciones cardíacas, hepáticas o renales; trastornos hematológicos con predisposición a hemorragias; hipersensibilidad al AT; antecedentes de tromboembolia, preeclampsia o hemorragia anteparto; así como casos de polihidramnios, embarazos múltiples, macrosomía fetal o tratamiento anticoagulante en curso.

Desenlaces

Los desenlaces primarios fueron la pérdida total de sangre, definida como el volumen estimado de pérdida sanguínea al final del estudio; la pérdida total de sangre a las dos horas, que corresponde al volumen perdido durante el parto y a las dos horas siguientes a este; y la incidencia de HPP, definida como una pérdida superior a 1000 mL o la necesidad de transfusión de glóbulos rojos en los dos días posteriores al parto. Se consideraron estudios que calcularon la pérdida

sanguínea mediante el método gravimétrico o la pérdida estimada de sangre (*estimated blood loss*, EBL).

Los desenlaces secundarios incluyeron variables clínicas y de laboratorio relacionadas con la pérdida sanguínea. Se documentó, de forma sistemática, la aparición de eventos adversos leves, como diarrea, náuseas, vómitos y cefalea, así como eventos adversos graves asociados al procedimiento, tales como complicaciones tromboembólicas, reacciones de hipersensibilidad y otras complicaciones médicas.

También se evaluó la duración de la estancia hospitalaria para estimar el impacto de la intervención en el tiempo de recuperación, la proporción de pacientes que requirieron transfusión sanguínea y la necesidad de administración adicional de uterotónicos.

Proceso de selección

Los registros obtenidos de las búsquedas electrónicas se exportaron al software End-Note Web, donde se consolidaron en una biblioteca y se eliminaron los duplicados. Posteriormente, la biblioteca se cargó en la plataforma Rayyan para realizar el cribado inicial por títulos y resúmenes, aplicando los criterios de inclusión y exclusión. Los estudios seleccionados en el cribado inicial fueron evaluados a texto completo, para un nuevo proceso de revisión, aplicando nuevamente los criterios de inclusión y exclusión con su respectiva justificación. Posteriormente, los estudios elegibles se incluyeron en la revisión sistemática y se inició el proceso de extracción de datos. Esta etapa fue evaluada de manera ciega e independiente por los revisores XSL, DAT, HCG, CMG, KVA y ZIA. Los conflictos se resolvieron en cada fase mediante consenso del equipo.

Extracción de datos

Los datos de cada estudio se extrajeron de forma individual, mediante un formato previamente diseñado en una hoja de cálculo de Microsoft Excel. Para cada análisis, se recopiló información sobre el autor, año de publicación, país, tipo de estudio, número de participantes por grupo de intervención, media de edad por cada grupo, criterios de elegibilidad, descripción de la intervención y del control, así como los resultados primarios y secundarios.

Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo (*risk of bias*, RoB) se evaluó utilizando la herramienta RoB 2,0 por los re-

visores DAT, HCG, CMG, KVA y ZIA. El RoB se clasificó por dominio como bajo, con algunas preocupaciones o alto. Los desacuerdos se resolvieron mediante la discusión con un sexto revisor (XSL).

Síntesis de datos

El metaanálisis se realizó mediante un modelo de efectos aleatorios, aplicando el método de la varianza inversa para estimar los efectos del AT, en comparación con el placebo sobre los desenlaces primarios y secundarios. La varianza entre los estudios (τ^2) se estimó utilizando el método de Paule-Mandel.

Los desenlaces continuos se analizaron mediante diferencias de medias (DM) o diferencias de medias estandarizadas (DME), según fuera necesario, acompañadas de sus intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %).

En los desenlaces dicotómicos, el efecto se cuantificó mediante el riesgo relativo (RR) con (IC 95 %). En los estudios con ausencia de eventos en uno o ambos grupos, se aplicó una corrección de continuidad. Los intervalos de confianza se ajustaron mediante el método de Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman para metaanálisis con más de cinco estudios o el método *Profile Likelihood* para aquellos con cinco o menos.

La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante el estadístico I^2 , considerando niveles bajos (< 30 %), moderados (30 - 60 %) y altos (> 60 %). La heterogeneidad fue explorada mediante análisis de subgrupos y metarregresión utilizando modelos de efectos mixtos. Para el análisis de sensibilidad, se realizaron metaanálisis, bajo un modelo de efectos fijos utilizando el método de Mantel-Haenszel, además de análisis adicionales que excluyeron estudios con alta heterogeneidad o con características específicas que pudieran influir en los resultados. La presencia de sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos de embudo y la prueba de Egger. El análisis se desarrolló en R (versión 4.4.2; www.r-project.org) empleando la función «meta-bin» del paquete «meta».

Evaluación GRADE

La certeza de la evidencia y el nivel de recomendación se evaluó mediante la metodología GRADE, que consideró los dominios riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. La valoración se realizó para cada desenlace y se resumió en tablas de evidencia (SoF), elaboradas con el *software* en línea GRADEpro GDT (Material suplementario).

Resultados

Selección de estudios

Se identificaron 1446 artículos, en cuatro bases de datos, de estos se eliminaron 736 duplicados. Después del cribado, se evaluaron 710 por título y resumen, y se excluyeron 660 por no cumplir con los criterios de inclusión. Se analizaron 50 artículos a texto completo y se descartaron 27, debido a que eran por población no pertinente (n = 12), intervención inadecuada (n = 6), diseño incompatible (n = 3), resúmenes de congresos (n = 3) o ausencia del documento en texto completo (n = 3). Finalmente, se incluyeron 23 ensayos clínicos aleatorizados (n = 19 935) para los análisis cualitativos y cuantitativos^{xiii-xxv} (Figura 1).

Características de los participantes y de los estudios incluidos

Los 23 ensayos clínicos aleatorizados incluidos fueron publicados entre 2009 y 2024, realizados en diversas regiones del mundo, incluyendo Asia (India, Irán, Bangladesh y Pakistán), África (Egipto y Nigeria), Europa (Italia y Francia), América del Norte (EE.UU.) y Medio Oriente (Turquía). La mayoría de los estudios fueron monocéntricos, excepto dos estudios multicéntricos de gran escala, realizados en EE.UU. y Francia (Pacheco *et al.*, 2023 y Sentilhes *et al.*, 2021), los cuales incluyeron 11 000 y 4431 participantes, respectivamente.

Se observaron diferencias significativas entre las medias de edad de los grupos de dos estudios (Vishal *et al.* 2023, y Sentilhes *et al.* 2021), así como entre las medias de edad, al comparar los distintos estudios (p < 0,05).

Los métodos para estimar la pérdida de sangre variaron, siendo los más comunes el pesar las compresas y toallas quirúrgicas (método gravimétrico) y el uso de fórmulas para el cálculo de la EBL. La duración del seguimiento fue de 24 a 72 horas, en la mayoría de los estudios; sin embargo, los ensayos de Lee *et al.* (2023), Sentilhes *et al.* (2021) y Pacheco *et al.* (2023) incluyeron un seguimiento más prolongado para evaluar eventos tromboembólicos y otras complicaciones maternas^{xviii,xxvii,xxxi} (Tabla 1).

Evaluación del riesgo de sesgos

Se identificaron siete estudios con alto riesgo de sesgo y cuatro con algunas preocupaciones. Los estudios con alto riesgo presentaban sesgos en el dominio del proceso de aleatorización, así como algunas preocupaciones en los dominios de las desviaciones de las intervenciones previstas y la selección de los resultados reportados. Por otra parte, los estudios con algunas preocupaciones mostraban limitaciones en los dominios del proceso de aleatorización, las desviaciones de las intervenciones previstas y la selección de los resultados reportados (Figura 2).

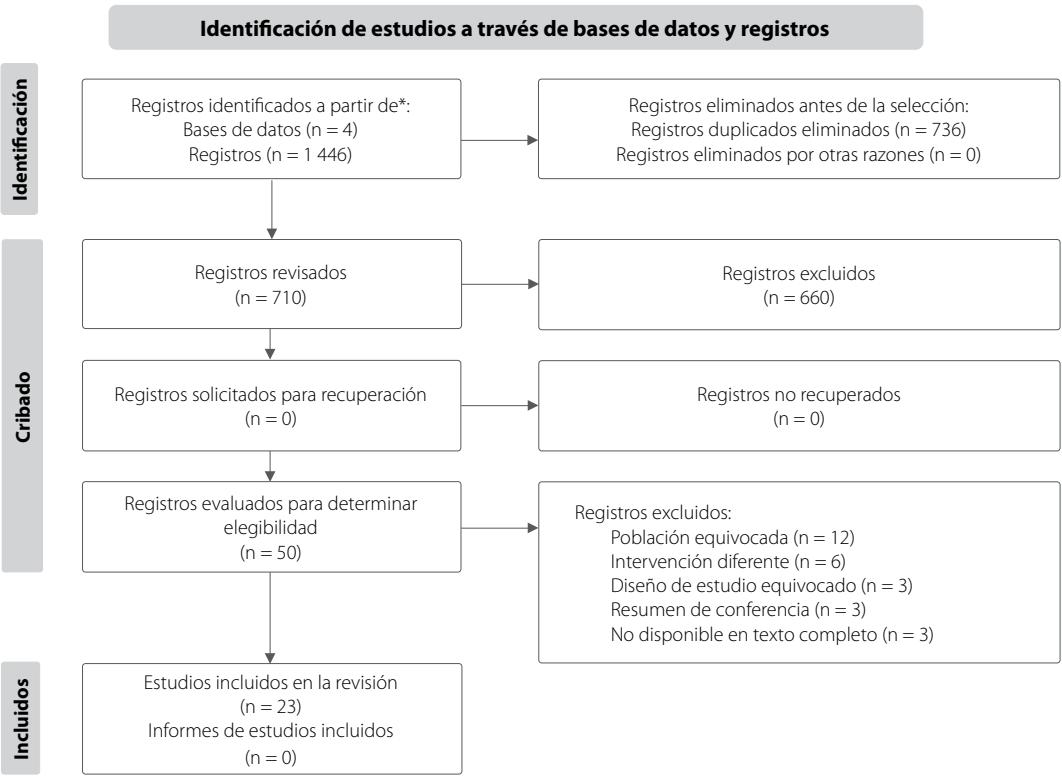


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la selección de estudios



Figura 2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Desenlaces primarios

Pérdida total de sangre

El AT redujo significativamente la pérdida total de sangre en pacientes sometidas a cesárea (DME = -0,97; IC 95 %: -1,64 a -0,30; $I^2 = 96,9$ %; 11 estudios, 6457 participantes; certeza de evidencia muy baja); sin embargo, la heterogeneidad fue considerable (Figura 3). El análisis de subgrupos según el método de estimación de la pérdida sanguínea eliminó la heterogeneidad en el grupo que utilizó la EBL ($p = 0,94$), lo que sugiere que toda la heterogeneidad se originó en los estudios que utilizaron el método gravimétrico (Figura 4).

Se realizó un análisis de metarregresión para identificar los predictores de la heterogeneidad. El modelo explicó gran parte de la heterogeneidad observada ($R^2 = 89,62$ %), aunque persistió una heterogeneidad residual importante ($I^2 = 87,93$ %; $\tau^2 = 0,0996$). Si bien, el modelo explicó la mayoría de la heterogeneidad de la heterogeneidad, la heterogeneidad residual indica que persisten factores no considerados en el modelo que influyen en la variabilidad entre estudios, lo que refleja la complejidad de este escenario.

Entre las variables analizadas, el método de medición de la pérdida de sangre, el momento de administración del AT y la edad de las participantes fueron los factores que contribuyeron, de manera significativa, a la heterogeneidad observada (Material suplementario).

En el gráfico de embudo, se evidenció una distribución asimétrica de los estudios, lo que sugiere la posible presencia de sesgo de publicación o heterogeneidad no explicada. La prueba de Egger mostró un valor de $p = 0,0214$, lo que respalda la existencia de asimetría. Este hallazgo es compatible con la heterogeneidad identificada en el análisis (Material suplementario).

Se realizó un análisis de subgrupos según el método utilizado para cuantificar la pérdida de sangre, clasificado como EBL, la cuantificación mediante gravimetría y los estudios que no especificaron el método empleado. Los estudios con EBL mostraron una reducción significativa del sangrado con el uso de AT (DM = -104,91 mL; IC 95 %: -119,58 a -90,24; $I^2 = 0$ %; cuatro estudios, 5378 participantes; certeza de evidencia moderada). De igual forma, el estudio sin método especificado^{xix} reportó una disminución significativa (DM = -131,67 mL; IC 95 %: -186,02 a -77,32; un estudio, 60 participantes; certeza de evidencia moderada). En contraste, los estudios que usaron cuantificación por el método gravimétrico mostraron la mayor reducción de pérdida sanguínea promedio, aunque con alta heterogeneidad (DM = -195,71 mL; IC 95 %: -305,06 a -52,37; $I^2 = 99,1$ %; seis estudios, 998 participantes; certeza de evidencia muy baja). Estos resultados indican que la heterogeneidad global se origina principalmente en este último grupo (Figura 4).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor y año de publicación	País	Diseño de estudio	Número de centros	Seguimiento	Periodo de inclusión	Número de participantes	Edad, media (DE)	Cálculo de la pérdida de sangre	Momento de aplicación del medicamento (15 min antes o después de la incisión)
Aleem- 2013 ^{xii}	Egipto	Ensayo controlado aleatorizado con ocultamiento de asignación, simple ciego	1	24 horas	Agosto de 2010 a diciembre de 2011	740	Grupo de estudio 26,34 (5,16) Grupo control 26,62 (5,05)	Método gravimétrico	Antes
Gungorduk- 2011 ^{xiv}	Turquía	Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado	1	3 y 6 semanas	1 de junio de 2009 al 30 de septiembre de 2009	660	Grupo de estudio 26,3 (3,5) Grupo control 26,6(3,6)	EBL	Antes
Jafarbegloo- 2021 ^{xv}	Irán	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego	1	72 horas	15 de agosto de 2016 al 30 de abril de 2017	50	Grupo de estudio 30,48 (4,71) Grupo control 31,46 (4,85)	Método gravimétrico	Antes
Jafarbegloo- 2022 ^{xvi}	Irán	Ensayo controlado aleatorizado, doble ciego	1	72 horas	15 de agosto de 2016 al 30 de abril de 2017	50	Grupo de estudio 30,48 (4,71) Grupo control 31,46 (4,85)	Método gravimétrico	Antes
Lakshmi- 2016 ^{xvii}	India	Ensayo controlado aleatorizado, abierto	1	24 horas	Junio de 2014 a mayo de 2015	120	Grupo de estudio 26,77 (2,807) Grupo control 26,82 (2,801)	Método gravimétrico	Después
Lee- 2023 ^{xviii}	Singapur	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado	1	6 semanas	Junio de 2020 a octubre de 2021	200	Grupo de estudio 33,6 (4,5) Grupo control 33,9 (4,1)	EBL	Antes
Maged- 2015 ^{xxi}	Egipto	Estudio simple ciego, aleatorizado y controlado	1	4 semanas	1 de noviembre de 2013 al 30 de noviembre de 2014	214	Grupo de estudio 24,9 (4,6) Grupo control 25,3 (4,7)	EBL	Antes
Masood- 2023 ^{xix}	Pakistán	Ensayo controlado aleatorizado, abierto	1	No reportado	17 de diciembre de 2018 al 17 de junio de 2019	60	Grupo de estudio 36,41 (13,89) Grupo control 34,31 (5,13)	No reportado	Antes
Mathumitha- 2023 ^{xx}	India	Ensayo controlado aleatorizado	1	2 horas	No reportado	50	Grupo de estudio 26,4 (2,75) Grupo control 27,52 (3,07)	Método gravimétrico	Antes
Milani- 2019 ^{xxii}	Irán	Ensayo aleatorizado doble ciego controlado	1	24 horas	2015 a 2016	60	Grupo de estudio 29,33 (5,59) Grupo control 31,2 (5,53)	Método gravimétrico	Antes
Nargis- 2018 ^{xxiii}	Bangladesh	Ensayo aleatorizado controlado, doble ciego	1	24 horas	Junio 2016 a mayo 2017	120	Grupo de estudio 25,34 (3,8) Grupo control 25,68 (3,3)	Método gravimétrico	Después
Nutan- 2023 ^{xxiv}	India	Ensayo aleatorizado doble ciego controlado	1	48 horas	Abril de 2021 a agosto 2022	72	Grupo de estudio 29,42 (2,81) Grupo control 29,44 (3,71)	Método gravimétrico	Antes
Ogunkua- 2022 ^{xxv}	Estados Unidos	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado	1	24 horas	17 de junio de 2019 a octubre de 2020	110	Grupo de estudio 29,8 (5,2) Grupo control 28,7 (5,2)	EBL	Antes
Oseni- 2021 ^{xxvi}	Nigeria	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado	1	5 días	Diciembre de 2017 a junio de 2018	244	Grupo de estudio 27,6 (4,6) Grupo control 27,5 (4,6)	Método gravimétrico	Antes

Autor y año de publicación	País	Diseño de estudio	Número de centros	Seguimiento	Periodo de inclusión	Número de participantes	Edad, media (DE)	Cálculo de la pérdida de sangre	Momento de aplicación del medicamento (15 min antes o después de la incisión)
Pacheco- 2023	Estados Unidos	Ensayo controlado multicéntrico, doble ciego, aleatorizado	31	7 días y a las 6 semanas	Marzo 2018 a julio 2021	11 000	Grupo de estudio 30,1 (5,8) Grupo control 30,1 (5,8)	Método visual y datos obtenidos del registro de anestesia y del informe quirúrgico	Después
Ragusa- 2024	Italia	Ensayo controlado multicéntrico, aleatorizado, abierto	2	7 días y 40 días.	7 de enero de 2020 al 30 de junio de 2023	231	Grupo de estudio 32,25 (2,03) Grupo control 32,25 (2,03)	Método gravimétrico	Después
Rani- 2021	India	Ensayo clínico controlado, aleatorizado y abierto	1	24 horas	Enero de 2019, a enero de 2020	100	Grupo de estudio 25,0 (4,71) Grupo control 25,88 (5,39)	Método gravimétrico	Antes
Rashid- 2024	India	Estudio clínico controlado aleatorizado	1	24 horas	Enero 2021 a junio 2022	100	Grupo de estudio 23,21 (3,12) Grupo control 23,54(3,74)	Método gravimétrico	No reportado
Ray- 2016	India	Estudio clínico aleatorizado, controlado y abierto	1	24 horas	Mayo de 2012 a abril del 2013	100	Grupo de estudio 25,0 (4,71) Grupo control 25,88 (5,39)	Método gravimétrico	Antes
Sekhavat- 2009	Irán	Ensayo clínico controlado prospectivo, aleatorizado	1	24 horas	Junio de 2004 a abril de 2005	90	Grupo de estudio 26,2 (4,7) Grupo control 27,1 (4,1)	Método gravimétrico	Antes
Sentilhes- 2021	Francia	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego	27	48 horas	Marzo 2018 a enero de 2020	4431	Grupo de estudio 33,3 (5,3) Grupo control 33,5 (5,3)	EBL	Después
Sentürk- 2013	Turquía	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	1	48 horas y 2 semanas	5 de octubre de 2010 al 5 de diciembre de 2010	223	Grupo de estudio 30,20 (6,83) Grupo control 29,22 (6,93)	Método gravimétrico	Antes
Vishal- 2023	India	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado	1	48 horas	Diciembre del 2018a junio de 2021	910	Grupo de estudio 24,2 (3,9) Grupo control 24,5 (3,85)	Método gravimétrico	Antes

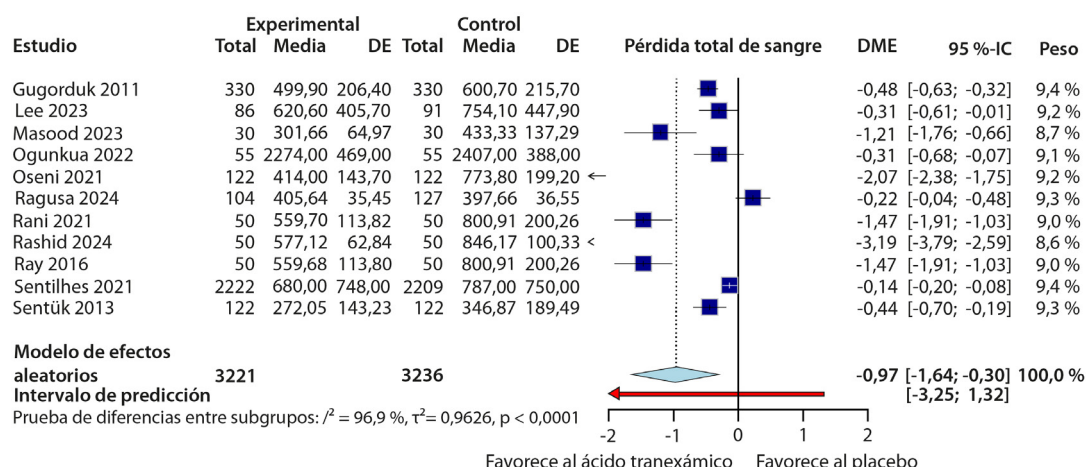


Figura 3. Metaanálisis sobre la eficacia del ácido tranexámico comparado con placebo o atención estándar para reducir la pérdida total de sangre.

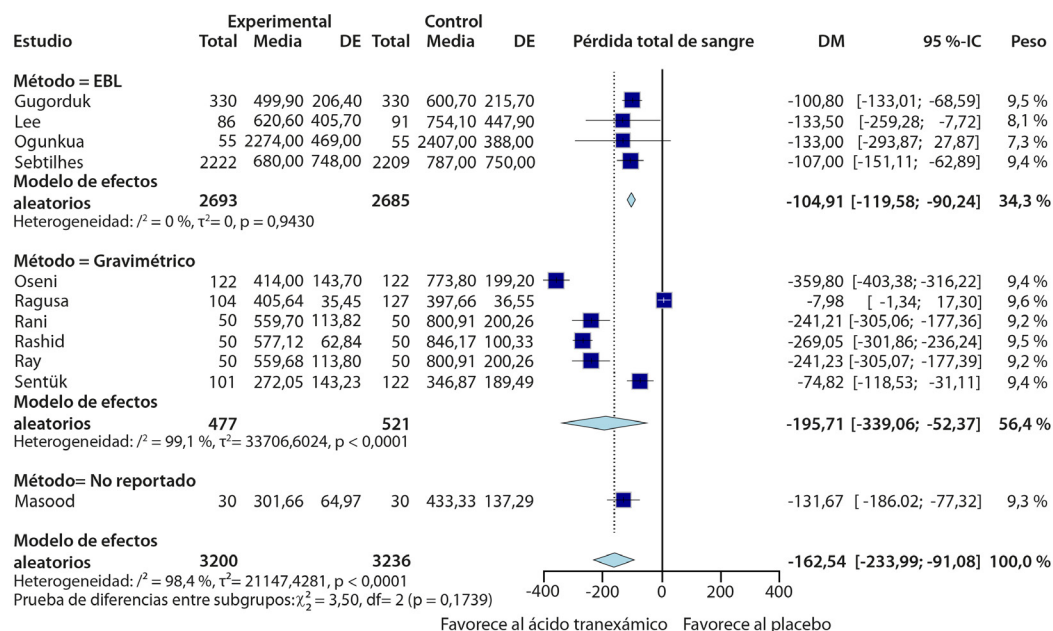


Figura 4. Análisis de subgrupos para la eficacia del ácido tranexámico comparado con placebo o atención estándar, según el método para medir la reducción de la pérdida total de sangre

En el análisis por subgrupos según el momento de administración del AT, no se encontró una diferencia significativa en la pérdida de sangre cuando el medicamento se aplicó después del inicio de la cesárea (DM = -147,95 mL; IC 95 %: -399,65 a 103,75; $I^2 = 98,9 \%$; cuatro estudios, 5016 participantes; certeza de evidencia muy baja), con una alta heterogeneidad. En cambio, cuando se administró entre diez a 20 minutos antes del inicio de la cesárea, la reducción del sangrado fue mayor y con significancia estadística (DM = -151,65 mL; IC 95 %: -227,90 a -75,40; $I^2 = 84,9 \%$; seis estudios, 1341 participantes; certeza de evidencia baja). En el grupo sin reporte del momento de administración, la reducción fue de -269,05 mL (IC 95 %: -301,86 a -236,24; un estudio, 100 participantes; certeza de evidencia baja) (Material suplementario).

Total de la pérdida de sangre a las dos horas

La pérdida de sangre a las dos horas posparto, mostró una disminución significativa (DME -1,25, IC 95 %: -1,72 a -0,78; $I^2 = 93,8 \%$; ocho estudios, 2202 participantes; certeza de evidencia moderada) (Figura 5). La meta-regresión ($n = 8$) explicó el 100 % de la heterogeneidad ($\tau^2 = 0$; $I^2 = 0 \%$). La prueba de heterogeneidad residual no fue significativa ($p = 0,84$), mientras que la de los moderadores sí ($p < 0,0001$). Los estudios con cegamiento simple fueron la principal fuente de variabilidad en este desenlace (Material suplementario).

En el metaanálisis por subgrupos según el nivel de cegamiento, los estudios a doble ciego no presentaron heterogeneidad,

mientras que los con cegamiento simple explicaron el 54,3 % de la heterogeneidad total. La heterogeneidad restante se atribuyó al método de cuantificación de la pérdida de sangre y a la edad de los participantes. En este grupo, seis de los ocho estudios calcularon la pérdida, a partir del método gravimétrico, uno mediante EBL y el otro no reportó el método de medición. Seis estudios aplicaron el medicamento entre diez a 20 minutos antes de la incisión (DM -177,23, IC 95 %: -245,59 a -108,87; $I^2 = 78,3 \%$; seis estudios, 552 participantes; certeza de evidencia baja) (Material suplementario).

El análisis de sensibilidad para este desenlace mostró una disminución considerable de la heterogeneidad al excluir el estudio de Aleem *et al.* (2013), identificado como la principal fuente de variabilidad y el de Maged *et al.* (2015), que calculó la pérdida sanguínea mediante EBL. El resto de estudios estimaron la pérdida sanguínea por el método gravimétrico. Se observó una reducción significativa en la pérdida total de sangre (DME = -0,97; IC 95 %: -1,18 a -0,77; $I^2 = 10,9 \%$; seis estudios, 1262 participantes; certeza de evidencia moderada), con una baja heterogeneidad (Figura 6).

Hemorragia posparto

El uso de AT se asoció con una reducción relativa en el riesgo de HPP frente al grupo control (RR 0,84; IC 95 %: 0,76 a 0,93; $I^2 = 28,2 \%$; 13 estudios, 17 863 participantes; certeza de evidencia baja) (Figura 7). El gráfico de embudo mostró una distribución asimétrica de los estudios. La prueba de Egger confirmó esta asimetría, con un valor de $p < 0,05$ (Material suplementario).

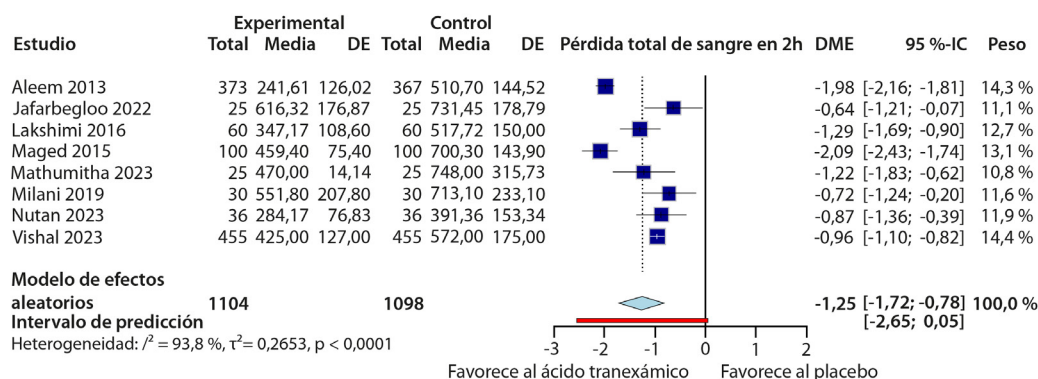


Figura 5. Metaanálisis de la eficacia del ácido tranexámico comparado con placebo para reducir la pérdida de sangre a las dos horas posparto

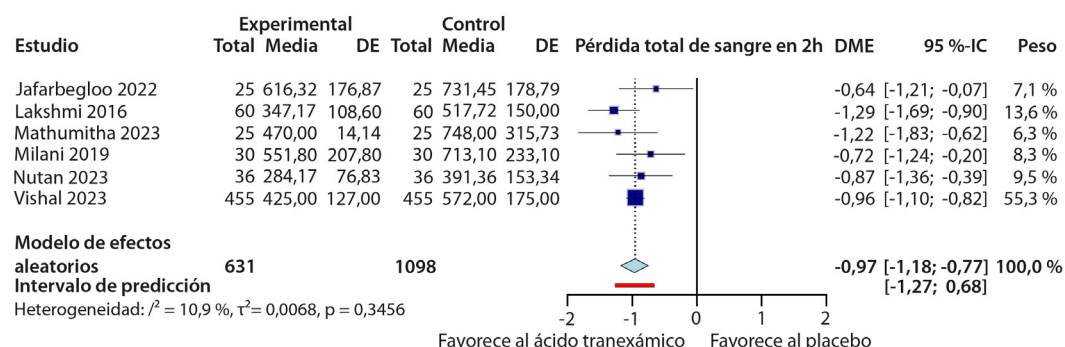


Figura 6. Análisis de sensibilidad, excluyendo estudios de alta heterogeneidad, para la eficacia del ácido tranexámico comparado con placebo para reducir la pérdida total de sangre a las dos horas posparto.

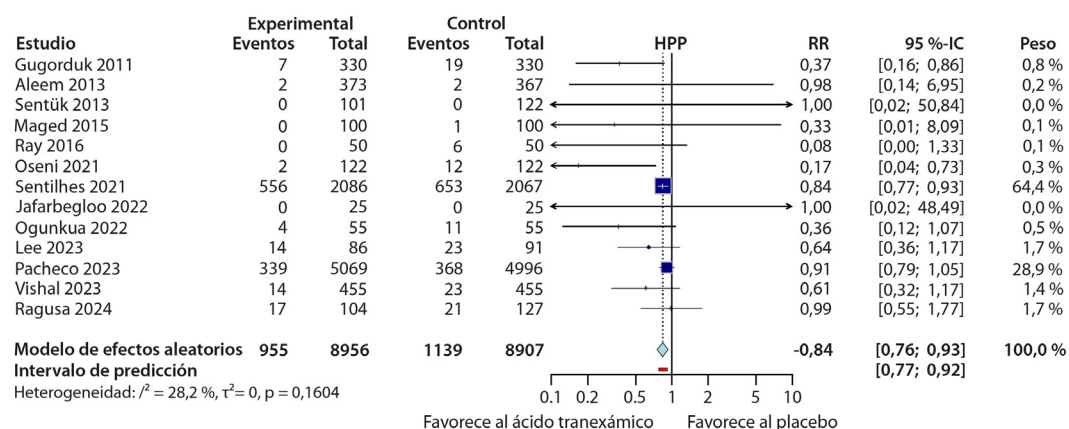


Figura 7. Metaanálisis de la eficacia del ácido tranexámico comparado con placebo o atención estándar para reducir la incidencia de hemorragia posparto.

Desenlaces secundarios

El uso del AT se asoció con una menor necesidad de intervenciones adicionales, como el uso de uterotónicos (RR 0,67; IC 95 %: 0,49 a 0,91; $I^2 = 56 \%$; 11 estudios incluidos, 18 685 participantes; certeza de evidencia baja) y la transfusión sanguínea (RR 0,57; IC 95 %: 0,33 a 0,99; $I^2 = 30 \%$; nueve estudios, 17 723 participantes; y una certeza de evidencia baja) (Material suplementario).

No se identificaron diferencias significativas entre el uso del AT y la duración de la es-

tancia hospitalaria (DME -0,14; IC 95 %: -0,59 a 0,30; $I^2 = 95 \%$; cinco estudios, 13 499 participantes; certeza de evidencia muy baja) (Material suplementario).

El uso de AT se asoció con un mayor riesgo de efectos secundarios en comparación con el grupo control (RR 1,50; IC 95 %: 1,01 a 2,24; $I^2 = 91,6 \%$; 15 estudios, 18 788 participantes; certeza de evidencia muy baja).

Los efectos adversos evaluados en este estudio incluyeron los síntomas: náuseas, vómito, cefalea y diarrea (Material suplementario).

No se evidenció una asociación significativa entre el uso de AT y un aumento en la ocurrencia de eventos adversos graves, como tromboembolismo (RR 1,50; IC 95 %: 0,86 a 1,55; $I^2 = 0$ %; 15 estudios, 17 706 participantes; certeza de evidencia muy baja) (Material suplementario).

Discusión

La HPP representa una de las principales causas de morbilidad materna a nivel mundial, especialmente en países de ingresos bajos y medios^{ix}. En este contexto, el parto por cesárea conlleva un riesgo inherentemente mayor de HPP en comparación con el parto vaginal^{vii}. La presente revisión sistemática y metaanálisis evaluó la eficacia y seguridad del AT, en comparación con placebo para la prevención de la HPP después de una cesárea, proporcionando un análisis exhaustivo de 23 ensayos clínicos aleatorizados, que incluyeron a 19 935 participantes.

El uso de AT se asoció con una reducción significativa en la pérdida total de sangre, en comparación con el placebo. Aunque se observó una alta heterogeneidad entre los estudios, los análisis de subgrupos, sensibilidad y metarregresión permitieron identificar la principal fuente de variabilidad. Esta se relacionó, principalmente, con la metodología utilizada para cuantificar la pérdida sanguínea, el momento de la aplicación del medicamento y las diferencias en las medias de edad entre los grupos. Estos hallazgos explican la mayor parte de la heterogeneidad observada y refuerzan la solidez de los resultados, aumentando la confianza en la efectividad del tratamiento.

Los resultados de este estudio concuerdan con la evidencia, previamente reportada en 2023 por Ammar Al Naimi *et al.*, quien documentó una reducción significativa en la pérdida de sangre con el uso de AT; sin embargo, destacó la influencia del contexto clínico en la magnitud del beneficio observado^{xxxvi}. Este hallazgo toma especial relevancia, considerando la variabilidad metodológica identificada en el presente análisis, lo que sugiere que tanto las condiciones clínicas como los enfoques metodológicos pueden influir de manera importante en la efectividad del tratamiento. De manera similar, en 2015 Asim Alam *et al.* señalaron que la eficacia del AT puede depender de la técnica específica de la cesárea, de la indicación de la misma y de las técnicas de hemostasia quirúrgicas empleadas; un aspecto que también se refleja en los análisis de subgrupos realizados en este estudio^{xxxvii}.

Esta elevada heterogeneidad también ha sido reportada por estudios previos con características metodológicas similares^{xxxviii-xli}, lo cual sugiere que se trata de una limitación inherente al diseño y a la variabilidad en los métodos de cuantificación de la pérdida sanguínea^{xlii}. En particular, como resultado de las diferencias en los criterios de inclusión, el momento de administración del AT y las definiciones operativas de sangrado^{xxxvi}. A pesar de ello, la dirección del efecto fue consistente, lo que refuerza la solidez de la evidencia, a favor del uso del AT para la reducción de la pérdida sanguínea intra y posoperatoria^{xxxviii-xxxviii,xliii}.

Al analizar exclusivamente los estudios que utilizaron el método de cálculo por medio de EBL^{xiv,xviii,xv,xv}, el efecto y la direccionalidad se mantuvieron consistentes con una heterogeneidad considerablemente menor y se evidenció una mayor certeza de evidencia según la metodología GRADE, lo que fortalece la confianza en este hallazgo. En contraste, el grupo que pesó compresas o midió los líquidos de la aspiración continuó con muy alta heterogeneidad y, por consiguiente, un nivel de evidencia muy bajo^{xxxvi,xxxviii,xix,xxii,xxiv,xxv}.

Un hallazgo de importancia clínica fue que el AT administrado entre los diez a 20 minutos, previos a la incisión y evaluado mediante EBL, mostró una reducción significativa en la pérdida sanguínea, representando evidencia de moderada certeza^{xiv,xviii,xv}. Sin embargo, el momento de la intervención por sí solo no representó una disminución de la heterogeneidad e incluso el grupo que aplicó el medicamento después de la incisión no fue significativo^{xxv,xxvi,xxviii,xxxi}.

Esta consideración temporal tiene implicaciones clínicas importantes para el desarrollo de protocolos de administración del fármaco en el contexto preoperatorio, con una estandarización de las intervenciones, definiciones y métodos de medición, que permitirá conocer el verdadero efecto de la intervención y otorgar un mayor nivel de evidencia a las investigaciones futuras. Por lo tanto, es importante seguir profundizando en el momento adecuado de la intervención.

La diferencia observada en la pérdida de sangre, a las dos horas poscesárea, proporciona información adicional sobre el efecto sostenido del AT durante el período posoperatorio inmediato, un momento crítico para el desarrollo de HPP. Sin embargo, este desenlace también presentó una alta heterogeneidad, la cual fue atribuida a los distintos métodos de cuantificación de la pérdida de sangre. Adicionalmente, la metarregresión realizada para este desenlace logró ex-

plicar toda la heterogeneidad observada, identificando que el tipo de cegamiento empleado en los estudios fue un factor determinante en la variabilidad de los resultados reportados. Un estudio metaepidemiológico determinó que el cegamiento simple o fallas en el cegamiento pueden llevar a sobreestimaciones del efecto en ensayos clínicos quirúrgicos, con una mayor heterogeneidad entre los estudios^{xliv}.

El análisis diferenciado por tipo de cegamiento demostró que los estudios dobles ciego, a pesar de utilizar el método de medición de peso para cuantificar la pérdida de sangre, no presentaron alta heterogeneidad y mostraron un mayor nivel de evidencia. En el análisis de sensibilidad, al excluir estudios con cegamiento simple o abierto, la heterogeneidad se redujo sustancialmente, alcanzando heterogeneidad de cero.

Este análisis refuerza lo demostrado en otras investigaciones, en donde la estandarización de las intervenciones, métodos de medición y definiciones operacionales son fundamentales para mejorar la precisión y comparabilidad de los resultados, así como para incrementar la confianza en la evidencia generada^{xxxvi}.

En este sentido, investigaciones previas destacan la necesidad de un diseño metodológico cuidadoso en estudios de profilaxis de la hemorragia obstétrica, considerando que los desenlaces pueden estar sujetos a la influencia de numerosos factores clínicos, quirúrgicos y logísticos^{xliii,xliv}. Asimismo, la reducción de la heterogeneidad al excluir estudios con limitaciones metodológicas o con tiempos de administración no homogéneos resalta la necesidad de establecer protocolos uniformes en futuras investigaciones, con el fin de maximizar el efecto hemostático del tratamiento y reducir la variabilidad entre estudios.

Uno de los hallazgos más relevantes desde la perspectiva clínica fue la reducción significativa en la incidencia de la HPP. Además del beneficio directo sobre la pérdida sanguínea, se identificó una menor necesidad de intervenciones terapéuticas complementarias, como el uso adicional de uterotónicos^{xliii,xiv,xv,xviii,xvi,xxix,xxxi-xxxiii} o la administración de transfusiones^{xiv,xvii,xviii,xxiii,xxiv,xvii,xxxi-xxxiii}.

Tradicionalmente, los uterotónicos como la oxitocina han constituido el pilar de la prevención de HPP. Sin embargo, estudios recientes de 2024 por Ragusa *et al.*, incluido en esta investigación, sugieren que el AT puede complementar eficazmente las estrategias estandarizadas^{xxviii}. El mecanismo de acción del AT, que inhibe la fibrinólisis en lugar de promover contracciones uterinas, puede aportar una sinergia útil

en la prevención integral de la HPP^{xxxviii}. Estos hallazgos sugieren que la profilaxis con AT se traduce en resultados clínicos significativos, más allá de solo la reducción de la pérdida sanguínea media.

La evaluación del perfil de seguridad del AT evidenció una mayor frecuencia de efectos secundarios leves en el grupo de intervención en comparación con el placebo. Estos eventos coinciden con lo reportado en 2025 por Guinness *et al.* e incluyeron náuseas, vómitos, cefalea y diarrea, estos fueron generalmente leves, autolimitados y manejables en el contexto perioperatorio^{xxxix}.

En cuanto a los eventos adversos graves, no se identificaron diferencias significativas entre los grupos, lo que concuerda con lo presentado por Al Naimi *et al.* en 2024, y respalda el perfil de seguridad del AT cuando se utiliza como profilaxis en la población obstétrica^{xxxvii}, sugiriendo una relación riesgo-beneficio favorable^{xlvi}.

A diferencia de los desenlaces relacionados con la reducción de complicaciones hemorrágicas, no se observaron diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria entre los grupos tratados con AT y placebo. Este resultado refleja la complejidad multifactorial de los determinantes de la hospitalización en el contexto obstétrico. Resultados similares han sido reportados por el metaanálisis del 2015 por Alam *et al.*, quienes plantean que la duración de la estancia poscesárea puede estar influenciada por factores no relacionados con las complicaciones hemorrágicas, como los protocolos institucionales, riesgo obstétrico y los desenlaces posparto tanto de la madre como del neonato^{xlvii}.

La alta heterogeneidad observada sugiere diferencias importantes en las prácticas del manejo posoperatorio entre los distintos centros y sistemas de salud. Esta variabilidad limita la interpretación del efecto combinado y sugiere que la estancia hospitalaria podría no ser un indicador sensible para evaluar la efectividad de intervenciones hemostáticas en este contexto.

Sin embargo, la muestra combinada incluida en esta investigación proporcionó un poder estadístico suficiente para evaluar los desenlaces primarios. Se llevaron a cabo análisis de efectos adversos poco frecuentes, análisis de sensibilidad, análisis por subgrupos y metarregresión. Además, el acompañamiento de un experto clínico en todas las etapas del estudio garantizó una implementación técnica adecuada del proceso.

En esta investigación se encontraron algunas limitaciones. Se identificó una alta heterogeneidad entre los estudios incluidos, una situación frecuente en este tipo

de estudios. Esta se abordó mediante análisis por subgrupos y metarregresiones, que explicaron gran parte de la variabilidad; sin embargo, persistió heterogeneidad residual en algunos desenlaces secundarios. Publicaciones previas han atribuido esta variabilidad a factores como el nivel económico del país, las características de la población y las condiciones de atención en salud, lo que puede limitar la generalización de los resultados^{xxxvii,xlii,xlvii}.

Además, la mayoría de los estudios incluidos en esta investigación excluyeron a mujeres con factores de riesgo importantes para hemorragia o trombosis. Esta restricción es relevante, ya que las pacientes con factores de riesgo para HPP podrían ser candidatas de esta intervención. Sin embargo, la exclusión en este estudio, respondió al objetivo de analizar una población homogénea, con el fin de evaluar la efectividad del medicamento en condiciones comparables, situación que es muy relevante para darle solidez al estudio y reducir posibles factores de confusión asociados a la hemorragia posparto. Al demostrar la efectividad del fármaco en una población como la antes descrita, este hallazgo también es aplicable a pacientes con diversos factores de riesgo^{xlvi}.

Se encontraron múltiples fuentes de variabilidad en los protocolos de intervención, las metodologías para medir los desenlaces y las características de las poblaciones estudiadas, así como los contextos geográficos, que podrían limitar la precisión de algunas estimaciones combinadas y aumentar la heterogeneidad entre los estudios y dentro de ellos. Sin embargo, en esta investigación se abordaron las causas de heterogeneidad mediante análisis por subgrupos, de sensibilidad y metarregresiones, lo que permitió estimar con mayor precisión el efecto de la intervención, mejorar la interpretación de los resultados y obtener conclusiones más sólidas y útiles.

La consistencia de los resultados sobre la prevención de la hemorragia posparto en cesáreas respalda la necesidad de continuar investigando, con el fin de optimizar su aplicación en la práctica clínica, orientar estudios futuros en poblaciones de riesgo y generar recomendaciones basadas en la evidencia.

No obstante, es importante que futuras investigaciones determinen los regímenes de dosificación más adecuados y estandarizados, así como la eficacia de dosis repetidas, esquemas ajustados al peso corporal, vías de administración alternativas como la oral o intrauterina, y el momento óptimo de aplicación en relación con las fases específicas del procedimiento quirúrgico.

El estudio farmacocinético de 2022 por Gilliot *et al.* muestra que el AT no se distribu-

ye de manera uniforme en mujeres con hemorragia poscesárea, sino que se reparte en un compartimento de acción rápida, como la sangre y los órganos principales, y otro de absorción más lenta, como los músculos. Este modelo permite comprender mejor su funcionamiento. Además, la respuesta al tratamiento puede variar entre pacientes, por lo que es importante considerar las características individuales, para optimizar su eficacia^{xl}.

Otra línea de investigación es la evaluación de la eficacia y seguridad del AT en poblaciones de alto riesgo. Debido a que muchos estudios excluyeron sistemáticamente a mujeres con condiciones preexistentes, por lo que el conocimiento sobre el balance riesgo-beneficio del fármaco en estos grupos sigue siendo limitado. La realización de ensayos clínicos y nuevas revisiones sistemáticas que incluyan específicamente a estas poblaciones permitiría establecer indicaciones más precisas y orientadas a la práctica clínica.

Asimismo, el análisis de la administración conjunta de AT con otras estrategias hemostáticas convencionales, entre ellas uterotónicos, agentes tópicos, balones intrauterinos o técnicas quirúrgicas compresivas, representa una línea de investigación con alto potencial clínico. Evaluar sus posibles interacciones podría identificar efectos sinérgicos beneficiosos o, en su defecto, advertir sobre combinaciones poco eficaces o potencialmente perjudiciales.

Por último, es fundamental promover una mayor estandarización metodológica en la investigación sobre HPP. La falta de uniformidad en las definiciones clínicas, los métodos para cuantificar la pérdida sanguínea y los criterios para diagnosticar y reportar efectos adversos limita la síntesis de resultados y la elaboración de recomendaciones clínicas sólidas. Promover la homogenización de estos aspectos fortalecería la base de evidencia y permitiría una aplicación más eficaz, segura y contextualizada del ácido tranexámico en la atención obstétrica.

Conclusión

El AT reduce la pérdida total de sangre en el intra y posoperatorio de una cesárea, cuando la estimación se realiza mediante un método de cuantificación estandarizado, y su efecto es más consistente cuando se homogeniza tanto el método de cuantificación, como el momento de la aplicación y se implementan de manera conjunta.

El AT puede resultar en una reducción de la incidencia de hemorragia posparto en mujeres sometidas a cesárea. La evidencia sugiere que también puede disminuir la necesidad de transfusiones sanguíneas y el uso

adicional de uterotónicos, sin reemplazar el tratamiento estándar del manejo activo del tercer período del parto, el cual debe mantenerse como una intervención clave en la prevención de la hemorragia posparto.

La evidencia sugiere que el AT resulta en un aumento de efectos secundarios leves como náuseas, vómitos, diarrea y cefalea; sin embargo, no tiene ningún efecto en la estancia hospitalaria. Asimismo, el AT podría tener poco o ningún efecto sobre los eventos adversos graves, aunque la evidencia disponible en este desenlace es muy incierta.

La evidencia es muy incierta sobre el efecto del AT en la reducción de la pérdida total de sangre cuando se incluyen distintos métodos de cuantificación de la pérdida de sangre, lo que aumenta la variabilidad del análisis y reduce la magnitud del efecto combinado; de igual forma, la evidencia es muy incierta cuando la estimación de la pérdida se realiza mediante la cuantificación por el método gravimétrico.

Material suplementario

La versión en línea contiene material suplementario disponible en:



Referencias bibliográficas

- i. Giouleka S, Tsakiridis I, Kalogiannidis I, Mamopoulos A, Tentas I, Athanasiadis A, *et al.* Postpartum Hemorrhage: A Comprehensive Review of Guidelines. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2022;77:665-682. DOI: [10.1097/OGX.0000000000001061](https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000001061)
- ii. Gong J, Chen Z, Zhang Y, Liu Y, Pu J, Xiong C, *et al.* Risk-factor model for postpartum hemorrhage after cesarean delivery: a retrospective study based on 3498 patients. *Sci. Rep.* 2022;12:22100. DOI: [10.1038/s41598-022-23636-5](https://doi.org/10.1038/s41598-022-23636-5)
- iii. Cheema HA, Ahmad AB, Ehsan M, Shahid A, Ayyan M, Azeem S, *et al.* 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). DOI: [10.1016/j.ajogmf.2023.101049](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101049)
- iv. Patek K, Friedman P. Postpartum Hemorrhage-Epidemiology, Risk Factors, and Causes. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2023;66(2):344. DOI: [10.1097/GRF.0000000000000782](https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000782)
- v. Angolile CM, Max BL, Mushemba J, Mashauri HL. Global increased cesarean section rates and public health implications: A call to action. *Health Sci. Rep.* 2023;6(5):e1274. DOI: [10.1002/hsr2.1274](https://doi.org/10.1002/hsr2.1274)
- vi. Grisbrook M-A, Letourneau N, Hayden KA, Ronksley P. Association of cesarean section delivery with childhood behavior: a systematic review protocol. *JB I Evid. Synth.* 2024;22(5):896. DOI: [10.11124/JBIES-23-00009](https://doi.org/10.11124/JBIES-23-00009)
- vii. Raina S, Suguna V, Prabaju P. The efficiency and efficacy of tranexamic acid in prevention of blood loss during or after caesarean delivery: a comparative study. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2020;9(4):1549-1553. DOI: [10.18203/2320-1770.ijrcog20201221](https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20201221)
- viii. Provinciatio H, Barbalho ME, da Câmara PM, Donadon IB, Fonseca LM, Bertani MS, *et al.* Prophylactic tranexamic acid in Cesarean delivery: an updated meta-analysis with a trial sequential analysis. *Can. J. Anesth.* 2024;71(4):465-478. DOI: [10.1007/s12630-024-02715-3](https://doi.org/10.1007/s12630-024-02715-3)
- ix. Rohwer C, Rohwer A, Cluver C, Ker K, Hofmeyr GJ. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage after caesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2024;2024(11):CD016278. DOI: [10.1002/14651858.CD016278](https://doi.org/10.1002/14651858.CD016278)
- x. Lee A, Wang MY-F, Roy D, Wang J, Gokhale A, Miranda-Cacdac L, *et al.* Prophylactic Tranexamic Acid Prevents Postpartum Hemorrhage and Transfusions in Cesarean Deliveries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Perinatol.* 2023;41:e2254-e2268. DOI: [10.1055/a-2109-3730](https://doi.org/10.1055/a-2109-3730)
- xi. Lou L, Wang S. The application of tranexamic acid in respiratory intervention complicated with bleeding. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2024;18:17534666241281669. DOI: [10.1177/17534666241281669](https://doi.org/10.1177/17534666241281669)
- xii. Ndubuisi AV, Agu PU, Ugwu EO, Obi SN, Eleje GU, Eze MI, *et al.* Use of Prophylactic Parenteral Tranexamic Acid for Reduction of Blood Loss During and After Caesarean Section: A Double-Blind Randomized Controlled Study. *West Afr. J. Med.* 2024;41(7):810-817. Disponible en: <https://wajmed.com/index.php/wajmed/article/view/922>
- xiii. Abdel-Aleem H, Alhusaunu T, Abdel-Aleem A, Menoufy M, Gülmezoglu A. Effectiveness of tranexamic acid on blood loss in patients undergoing elective cesarean section: randomized clinical trial. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2013;26(17):1705-1709. DOI: [10.3109/14767058.2013.794210](https://doi.org/10.3109/14767058.2013.794210)

- xiv. Gungorduk K, Yildirim G, Asicioğlu O, Gungorduk OC, Sudolmus S, Ark C. Efficacy of Intravenous Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss after Elective Cesarean Section: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am. J. Perinatol.* 2011;28:233-240. DOI: [10.1055/s-0030-1268238](https://doi.org/10.1055/s-0030-1268238)
- xv. Jafarbegloo E, Faridnya F, Ahangari R, Mohammadbeigi A. Prophylactic Use of Tranexamic Acid on Blood Loss in Cesarean Delivery: A Randomized Controlled- Clinical Trial. *Trauma Mon.* 2021;26(1):19-24. Disponible en: https://www.traumamon.com/article_126590.html
- xvi. Jafarbegloo E, Faridnya F, Ahmari Tehran H. The Impact of Intravenous Tranexamic Acid on Hemoglobin and Hematocrit Levels after Cesarean Delivery in Women at Low Risk for Postpartum Hemorrhage: A Randomized Controlled Trial. *J. Midwifery Reprod. Health.* 2022;10(2):3302-3308. Disponible en: https://jmrh.mums.ac.ir/article_19962.html
- xvii. Lakshmi SD. Role of Prophylactic Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss during Elective Cesarean Section: A Randomized Controlled Stud y. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016;10(12):17-21. DOI: [10.7860/JCDR/2016/21702.9050](https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21702.9050)
- xviii. Lee SH, Kwek ME-J, Tagore S, Wright A, Ku CW, Teong ACA, *et al.* Tranexamic acid, as an adjunct to oxytocin prophylaxis, in the prevention of postpartum haemorrhage in women undergoing elective caesarean section: A single-centre double-blind randomised controlled trial. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2023;130(9):1007-1015. DOI: [10.1111/1471-0528.17445](https://doi.org/10.1111/1471-0528.17445)
- xix. Masood J, Hayat Z, Ahmed N, Jabeen R, Shifa N, Masud F. Comparison of Estimated Blood Loss between Tranexamic Acid and Control in Women Undergoing Elective Cesarean Section. *Pak. J. Med. Health Sci.* 2023;17(04):288-288. DOI: [10.53350/pjmhs2023174288](https://doi.org/10.53350/pjmhs2023174288)
- xx. Mathumitha K, Gopalan U. Role of prophylactic use of tranexamic acid in reducing blood loss during caesarean section in a tertiary care hospital. *Indian J. Obstet. Gynecol. Res.* 2023;10(2): 126-130. DOI: [10.18231/jijogr.2023.029](https://doi.org/10.18231/jijogr.2023.029)
- xxi. Maged AM, Helal OM, Elsherbini MM, Eid MM, Elkomy RO, Dahab S, *et al.* A randomized placebo-controlled trial of preoperative tranexamic acid among women undergoing elective cesarean delivery. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2015;131(3):265-268. DOI: [10.1016/j.ijgo.2015.05.027](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.05.027)
- xxii. Milani F, Haryalchi K, Sharami SH, Atrkarroshan Z, Farzadi S. Prophylactic Effect of Tranexamic Acid on Hemorrhage During and After the Cesarean Section. *Int. J. Womens Health Reprod. Sci.* 2018;7(1):74-78. DOI: [10.15296/ijwhr.2019.12](https://doi.org/10.15296/ijwhr.2019.12)
- xxiii. Nargis N, Dewan F. Prophylactic use of Tranexamic Acid during Cesarean Section in Preventing Postpartum haemorrhage-a Prospective Randomised Double Blind Placebo Controlled Study. *Bangladesh J. Obstet. Gynaecol.* 2018;33(2):125-130. DOI: [10.3329/bjog.v33i2.43564](https://doi.org/10.3329/bjog.v33i2.43564)
- xxiv. Nutan S, Rajbhar S, Thakur P, Agrawal S, Singh V. Role of prophylactic tranexamic acid in reducing blood loss during cesarean section: A double-blind placebo-controlled randomized controlled trial. *J. Fam. Med. Prim. Care.* 2024;13(5):1760. DOI: [10.4103/jfmpc.jfmpc_1541_23](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1541_23)
- xxv. Ogunkua OT, Duryea EL, Nelson DB, Eddins MM, Klucsarits SE, McIntire DD, *et al.* Tranexamic acid for prevention of hemorrhage in elective repeat cesarean delivery-a randomized study. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2022;4(2):1-8. DOI: [10.1016/j.ajogmf.2022.100573](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100573)
- xxvi. Oseni RO, Zakari M, Adamou N, Umar UA. Effectiveness of preoperative tranexamic acid in reducing blood loss during caesarean section at Aminu Kano teaching Hospital, Kano: a randomized controlled trial. *Pan Afr. Med. J.* 2021;39(34). DOI: [10.11604/pamj.2021.39.34.21938](https://doi.org/10.11604/pamj.2021.39.34.21938)
- xxvii. Pacheco LD, Clifton RG, Saade GR, Weiner SJ, Parry S, Thorp JM, *et al.* Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after Cesarean Delivery. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(15):1365-1375. DOI: [10.1056/NEJMoa2207419](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207419)
- xxviii. Ragusa A, Ficarola F, Ferrari A, Spirito N, Ardovino M, Giralidi D, *et al.* Tranexamic acid versus oxytocin prophylaxis in reducing post-partum blood loss, in low-risk pregnant women: TRANOXY STUDY, a phase III randomized clinical trial. *eClinicalMedicine.* 2024;73:1-9. DOI: [10.1016/j.eclinm.2024.102665](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102665)
- xxix. Ray I, Bhattacharya R, Chakraborty S, Bagchi C, Mukhopadhyay S. Role of Intravenous Tranexamic Acid on Cesarean Blood Loss: A Prospective Randomised Study. *J. Obstet. Gynecol. India.* 2016;66(1):347-352. DOI: [10.1007/s13224-016-0915-x](https://doi.org/10.1007/s13224-016-0915-x)
- xxx. Sekhvat L, Tabatabaai A, Dalili M, Farajkhoda T, Tafti AD. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after cesarean section. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009;22(1):72-75. DOI: [10.1080/14767050802353580](https://doi.org/10.1080/14767050802353580)
- xxxi. Sentilhes L, Sénat MV, Lous ML, Winer N, Rozenberg P, Kayem G, *et al.* Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Cesarean Delivery. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(17):1623-1634. DOI: [10.1056/NEJMoa2028788](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028788)

- xxxii. 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):641-645. DOI: [10.1007/s00404-012-2624-8](https://doi.org/10.1007/s00404-012-2624-8)
- xxxiii. Kumar Vishal A, Kumar Aggarwal M, Kumar Sharma S, Krishna Prasad G, Yashi. Safety and efficacy of prophylactic tranexamic acid in reducing blood loss during and after caesarean delivery: A comparative study. 2023. 2023;5(3):407-413. Disponible en: https://www.academicmed.org/Uploads/Volume5Issue3/88.%20%526.%20JAMP_Krishna%20Prasad%20407-413.pdf
- xxxiv. Rani S, Bano A, Reddy M. Safety Profile and Efficacy of Tranexamic Acid on Haemorrhage during and after the Caesarean Section. *J Evolution Med Dent Sc.* 2021;10(4):222-226. DOI: [10.14260/jemds/2021/48](https://doi.org/10.14260/jemds/2021/48)
- xxxv. Rashid M, Banerjee D, Sharma Ritu, Roy D, Hansda. Effectivity of intravenous tranexamic acid in addition to oxytocin on blood loss during and after caesarean delivery a RCT. *Journal of Cardiovascular Disease Research.* 2024; 15(1): 71-82. Disponible en: <https://jcdronline.org/index.php/JCDR/article/view/7203>
- xxxvi. Al Naimi A, Ma H, Pearl A, Yungtum G, Rangasamy V. Prophylactic tranexamic acid for reducing blood loss in pregnant females undergoing cesarean section: A systematic review and meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2024;50(9):1439-1458. DOI: [10.1111/jog.16036](https://doi.org/10.1111/jog.16036)
- xxxvii. Provinciatio H, Barbalho ME, da Câmara PM, Donadon IB, Fonseca LM, Bertani MS, Marinho AD, Sirena E, Provinciatio A, Amaral S. Prophylactic tranexamic acid in Cesarean delivery: an updated meta-analysis with a trial sequential analysis. *Can. Anesth.* 2024;71(4):465-478. DOI: [10.1007/s12630-024-02715-3](https://doi.org/10.1007/s12630-024-02715-3)
- xxxviii. Yang F, Wang H, Shen M. Effect of preoperative prophylactic intravenous tranexamic acid on perioperative blood loss control in patients undergoing cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1). DOI: [10.1186/s12884-023-05753-9](https://doi.org/10.1186/s12884-023-05753-9)
- xxxix. Guinness F, Hanley C, Spring A. Meta-analysis: the prophylactic use of tranexamic acid to reduce blood loss during caesarean delivery. *Ir. J. Med. Sci.* 2025;194(1):311-322. DOI: [10.1007/s11845-024-03834-y](https://doi.org/10.1007/s11845-024-03834-y)
- xl. Gilliot S, Ducloy-Bouthors A-S, Loingeville F, Hennart B, Allorge D, Lebuffe G, *et al.* Pharmacokinetics of Curative Tranexamic Acid in Parturients Undergoing Cesarean Delivery. *Pharmaceutics.* 2022;14(3):578. DOI: [10.3390/pharmaceutics14030578](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030578)
- xli. Rohwer C, Rohwer A, Cluver C, Ker K, Hofmeyr GJ. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage after caesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2024;2024(11):CD016278. DOI: [10.1002/14651858.CD016278](https://doi.org/10.1002/14651858.CD016278)
- xl. Assis IDC, Govêia CS, Miranda DB, Ferreira RS, Riccio LGC. Analysis of the efficacy of prophylactic tranexamic acid in preventing postpartum bleeding: systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Braz. J. Anesthesiol. Engl. Ed.* 2023;73(4):467-476. DOI: [10.1016/j.bjane.2022.08.002](https://doi.org/10.1016/j.bjane.2022.08.002)
- xl. Cheema HA, Ahmad AB, Ehsan M, Shahid A, Ayyan M, Azeem S, *et al.* 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). DOI: [10.1016/j.ajogmf.2023.101049](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101049)
- xl. Group BMJP. Impact of blinding on estimated treatment effects in randomised clinical trials: meta-epidemiological study. 2020;368:m358. DOI: [10.1136/bmj.m358](https://doi.org/10.1136/bmj.m358)
- xl. Hawker L, Weeks A. Postpartum haemorrhage (PPH) rates in randomized trials of PPH prophylactic interventions and the effect of underlying participant PPH risk: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1). DOI: [10.1186/s12884-020-2719-3](https://doi.org/10.1186/s12884-020-2719-3)
- xl. Ginnane JF, Aziz S, Sultana S, Allen CL, McDougall A, Eddy KE, *et al.* The cost-effectiveness of preventing, diagnosing, and treating postpartum haemorrhage: A systematic review of economic evaluations Shennan A, editor. *PLOS Med.* 2024;21(9):e1004461. DOI: [10.1371/journal.pmed.1004461](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004461)
- xl. Bellos I, Pergialiotis V. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery: an updated meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226(4):510-523.e22. DOI: [10.1016/j.ajog.2021.09.025](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.09.025)
- xl. Harvin JA, Zarzaur BL, Nirula R, King BT, Malhotra AK. Alternative clinical trial designs. *Trauma Surg. Acute Care Open.* 2020;5(1):e000420. DOI: [10.1136/tsaco-2019-000420](https://doi.org/10.1136/tsaco-2019-000420)