

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Ácido tranexámico en obstetricia y ginecología

Sócrates Aedo M¹, Paulina Lira M², Constanza Rivas E², Patricio Narváez B¹, Italo Campodónico G¹.

RESUMEN

El ácido tranexámico (AT) es un medicamento antifibrinolítico ampliamente usado en medicina. En el parto, su uso inhibiría la actividad fibrinolítica aumentada, ejerciendo un efecto clínico de prevención primaria en contra del sangrado, por lo que en aquellas situaciones de potencial hemorragia materna, previo consentimiento informado materno, recomendamos su uso. Ante un sangrado durante el parto, debiera usarse AT pues los potenciales peligros no evidenciados serían muy menores a los beneficios observados en su uso clínico.

En ginecología el uso de AT se encuentra aceptado para las indicaciones como tratamiento médico en menstruación abundante y/o prolongada en que se descartó la causa uterina y/o sistémica, hipermenorrea con uso de dispositivo intrauterino y prevención de hemorragia en cirugía de cérvix.

Palabras clave: Ácido tranexámico, hemorragia, parto.

SUMMARY

Tranexamic acid (TA) is an antifibrinolytic medication widely used in medicine. At childbirth, their use would inhibit the increase fibrinolytic activity, exerting a clinical effect of primary prevention against bleeding, so in situations of potential maternal hemorrhage, previous consent informed we recommend their use. Faced with a bleeding during childbirth, TA should be used as evidenced potential dangers would be lower than the benefits observed in clinical use.

In gynecology the use of TA is accepted as indications for medical treatment in heavy menstruation and/or prolonged that was discarded uterine and/or systemic causes, menorrhagia with intrauterine device, and prevention of bleeding in cervical surgery.

Key words: Tranexamic acid, bleeding, childbirth.

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología Campus Oriente de Peñalolén, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

² Ayudante-Alumno. Departamento de Obstetricia y Ginecología Campus Oriente de Peñalolén, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Correspondencia: Dr. Sócrates Aedo M. Av. Las Torres 5100 Peñalolén, Santiago. Chile. Email: socratesaedo@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

Cuando los tejidos se dañan, los vasos sanguíneos pueden romperse e inmediatamente desencadenar el mecanismo hemostático, consistente en vasoconstricción, formación tapón plaquetario e inicio coagulación; dando lugar a una red estable de fibrina^{1,2}. Al mismo tiempo se activa el sistema fibrinolítico. La fibrinólisis es el mecanismo fisiológico que disuelve coágulos, mantiene a los vasos sanguíneos permeables y da inicio a la remodelación del tejido dañado¹⁻³; planteándose así que su bloqueo favorecería la hemostasia.

El uso de inhibidores de la fibrinólisis empezó hace varias décadas y hoy en el mercado, existen sólo productos sintéticos, principalmente el ácido epsilon-aminocaproico (AEAC) y el ácido tranexámico (AT)⁴.

El AT es un medicamento que favorece la hemostasia secundaria, impidiendo la hemorragia. En la actualidad es importante en cirugía y traumatismo para reducir la pérdida de sangre y la necesidad de transfusión⁴; por tanto se plantea el propósito de la siguiente revisión para actualizar la evidencia de su uso en obstetricia y ginecología.

FISIOLOGÍA HEMOSTASIA GENERAL

Al acontecer una injuria vascular, se produce una respuesta local de vasoconstricción y formación del tapón plaquetario (hemostasia primaria), la que es continuada por una reacción en cadena de una serie de factores de coagulación, formándose así el tapón de fibrina (hemostasia secundaria)^{1,2} (Figura 1). Al mismo tiempo que ocurre lo anterior, se activa el sistema fibrinolítico, responsable de la disolución de los coágulos y que mantiene los vasos sanguíneos permeables, llevando así a la reorganización del tejido dañado.

La disolución de los coágulos de fibrina del tapón hemostático, producida por el sistema fibrinolítico, es responsabilidad de una proteasa denominada plasmina (PL)¹⁻³. El plasminógeno (PLG), es un precursor inactivo de origen hepático⁵, que es convertido a PL, por la acción de diversos factores dentro de los cuales destaca el activador tisular del plasminógeno (tPA) y la urokinasa (uPA). Estos últimos son producidos a partir de células endoteliales, epitelio renal, monocitos y macrófagos; los que son activados por la injuria tisular⁵, o en presencia de PL¹⁻³. La conversión de PLG a PL se observa marcadamente favorecida en presencia de fibrina^{2,3}.

El sistema fibrinolítico, se mantiene en estado de equilibrio dinámico durante este proceso hemostático, permitiendo así que la "respuesta coaguladora" se mantenga en el lugar que es necesaria. Esto previene una reacción generalizada que sería deletérea para el orga-

nismo y favorece además la subsecuente remodelación y reparación del coágulo de fibrina¹⁻³, que lleva a la remodelación de la injuria. En el caso de la menstruación y el embarazo y subsecuente parto, la interrelación de tales sistemas presenta tal nivel de equilibrio y complejidad, que permite una remodelación, que no considera la formación de cicatriz, favoreciendo la restauración íntegra del endometrio.

FISIOLOGÍA HEMOSTASIA DURANTE EL EMBARAZO Y PARTO

Desde el punto de vista hemostático, durante un embarazo normal ocurren diversos cambios que incluyen reducción recuento plaquetario, aumento de la mayoría de los factores de coagulación, descenso de los anticoagulantes normales (reducción proteína S) y una inhibición parcial de la fibrinólisis (Tabla 1), produciéndose un estado de hipercoagulabilidad e incremento del riesgo de enfermedad tromboembólica (TE)⁶⁻⁸. Los sistemas de coagulación y fibrinólisis retornan al nivel antes del embarazo entre la tercera y cuarta semana del puerperio^{6,7}.

Durante el parto, cuando la placenta se separa de la pared uterina, ocurre una secuencia de cambios fisiológicos y hemostáticos que reducen el riesgo de sangrado, entre los cuales, se cuentan fuertes contracciones del miometrio, aumento actividad plaquetaria y liberación masiva de factores coagulantes.

En el alumbramiento, desde el punto de vista hemostático, destacan dos hechos:

1. Hipercoagulabilidad máxima: En consideración a que el flujo sanguíneo placentario es sobre 700 mL/minuto, una importante, hemorragia, puede ocurrir si no forma adecuadamente el coágulo durante el alumbramiento, por tanto la hipercoagulabilidad es máxima en el momento en el cual se produce el desprendimiento placentario con gran liberación de sustancias que favorecen la formación del coágulo⁶, impidiendo así la pérdida sanguínea materna.
2. Aumento actividad fibrinolítica a valores previos al embarazo: Durante la gestación se ha observado un gradual y sostenido aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), el que incluso puede triplicar el valor existente en una mujer no embarazada. Asimismo el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 2 (PAI-2) también aumenta llegando a obtener valores hasta 25 veces superiores de la no gestante⁹. La placenta es la fuente primaria para la producción de PAI-2. Durante el embarazo hay descenso en la actividad del activador tisular del plasminógeno (tPA), ello debido al incremento del PAI-1 y PAI-2, con lo cual la fibrinólisis está disminuida en la gestación, hasta una hora después del parto, momento en el cual la actividad fibrinolítica

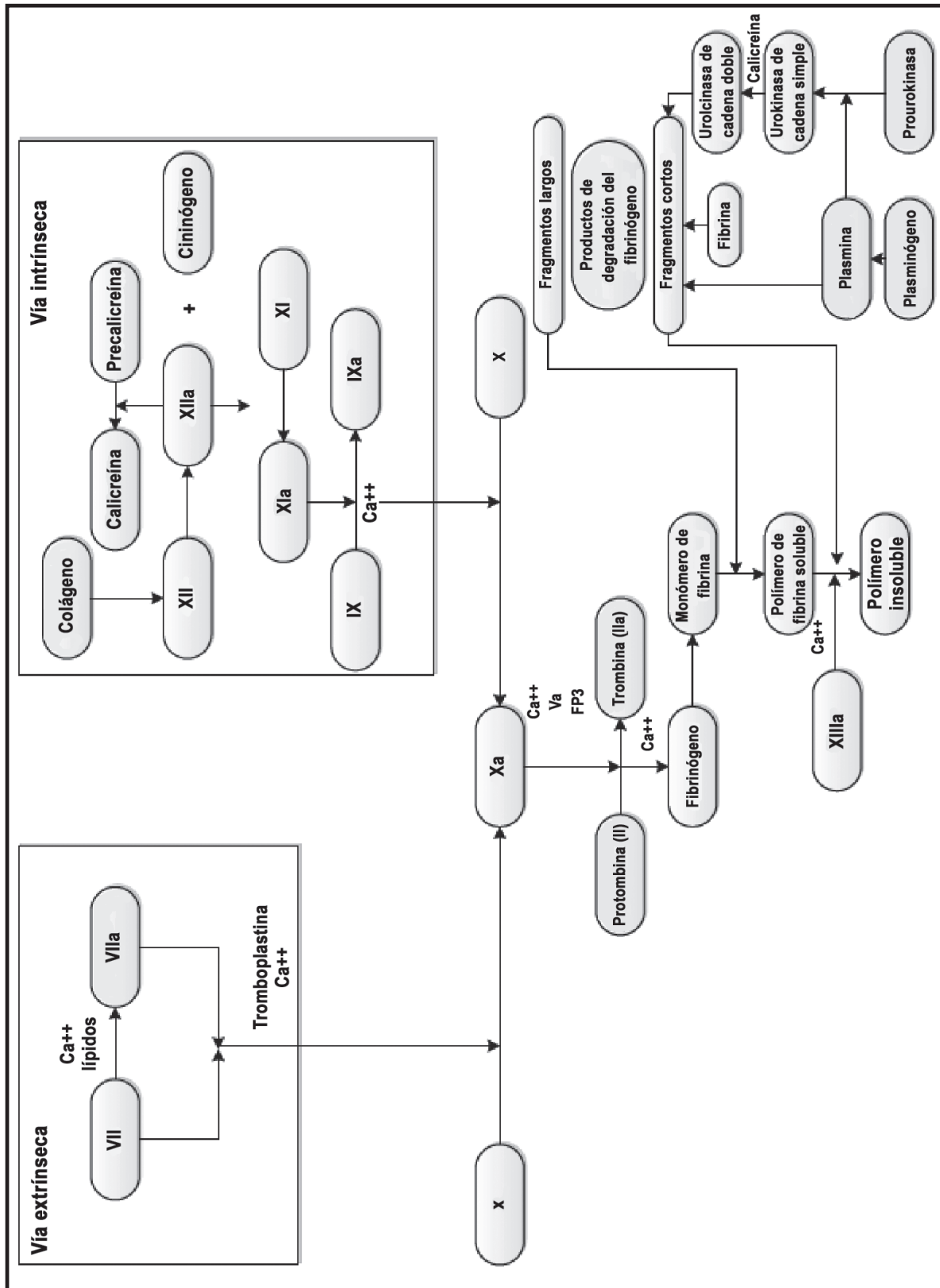


Figura 1. Cascada de la coagulación. Adaptado de Thornton P y Douglas J. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2010; 24: 339-52.

Tabla 1. Resumen de los cambios de la hemostasia durante la gestación

Plaquetas	El recuento plaquetario se reduce alcanzando un máximo en el tercer trimestre del embarazo ¹¹¹ . Efecto por posible destrucción y/o hemodilución.
Factores coagulación	Aumento: Factor VIII, factor VII, fibrinógeno; factor von Willebrand, cofactor de ristocetina, factor X y factor XII ^{6,8} . El fibrinógeno y el factor VII respectivamente alcanzan valores sobre el 200% ⁶ y 100% ^{6,112} del nivel antes del embarazo. El factor XIII, responsable de la estabilización de la fibrina, se incrementa durante el primer trimestre pero al término del embarazo es el 50% de los niveles observados en la no embarazada ¹¹³ . Las concentraciones del factor V se elevan precozmente durante el primer trimestre, pero luego descienden estabilizándose ⁶ . El factor II (protrombina) puede incrementarse o no cambiar durante el inicio de la gestación no obstante al término del embarazo no sufre cambios respecto de la mujer no embarazada ⁶ . Hay reportes contradictorios en términos de descenso o aumento o permanencia estable para factor XI ^{114,115} y factor IX ¹¹⁶ .
Sistema anticoagulante	La proteína C no cambia o se eleva discretamente durante el embarazo ¹¹⁷ . Reducción proteína S ⁶ . Los niveles de antitrombina no cambian durante el embarazo ^{6,8} .
Sistema fibrinolítico	Aumento del PAI-1. Aumento inhibidor del PAI-2 ⁹ . Descenso en la actividad del tPA, ello debido al incremento del PAI-1 y PAI-2. Los niveles del TAFI (se encuentran elevados durante el tercer trimestre de gestación) ¹¹⁸ . Aumento dímero-D en la gestación ^{119,120} , y se piensa que ello no sería un indicador de coagulación intravascular, dado que la fibrinólisis está deprimida. Estos dímeros-D pueden originarse del útero ¹²¹ .

PAI-1: inhibidor activador del plasminógeno tipo 1; PAI-2: Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 2; tPA: activador tisular del plasminógeno; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis trombina activado (antifibrinolítico que rompe el carbono terminal de la lisina produciendo resistencia a la ruptura por plasmina).

aumenta, retornando a su valor previo al embarazo^{8,10,11}. En el posparto tPA retorna rápidamente a valores normales, concomitante al descenso de los niveles del PA-1, sin embargo la elevación PAI-2 se mantiene por unos pocos días.

Lo anterior nos plantea que independiente de la causa primaria, en caso de ocurrencia de un sangrado mayor al esperado durante el alumbramiento, habrá una pérdida de factores de coagulación con reducción en la capacidad "coaguladora natural", asociada a una actividad fibrinolítica aumentada para dicho nivel de coagulación (producto de la separación placentaria). Ambos procesos mencionados alteran *per se* la hemostasia de la mujer púérpera, favoreciendo el sangrado^{8,10-13}; y así planteando la plausibilidad biológica para el uso de AT.

FISIOLOGÍA HEMOSTASIA DURANTE LA MENSTRUACIÓN

La menstruación es un proceso, complejo, altamente regulado bajo control endocrino. A nivel endometrial,

producto del cese de los esteroides sexuales, se produce vasoconstricción de las arteriolas espirales; la que es seguida de inflamación y descamación endometrial, que actúa desencadenando mecanismo hemostáticos locales, responsables del control de la pérdida sanguínea así como el cese menstrual⁵.

Factores endocrinos, inmunológicos, hemostáticos interactúan a un nivel molecular endometrial para el control menstrual. Así como ocurre en la hemostasia de tejidos injuriados, también durante la menstruación producto de la inflamación y descamación endometrial se van a activar los mecanismos hemostáticos con formación del tapón hemostático primario y secundario^{5,14,15}. La fisiología de la hemostasia endometrial difiere de otros tejidos como por ejemplo la piel, pues en el endometrio los taponos hemostáticos se observan en menor cantidad así como su localización que es exclusivamente intravascular^{5,16,17}.

Sin factores inhibidores de la coagulación los tapones hemostáticos generados durante la menstruación, podrían llevar a una peligrosa oclusión vascular, por tanto resulta importante la actuación interrelacionada y sinérgica de factores anticoagulantes como: inhibidor de

la vía del factor tisular, antitrombina, heparina, cofactor heparina, proteína C y S⁵.

La hemostasia endometrial es un delicado equilibrio entre los fenómenos de agregación plaquetaria y formación de fibrina (hemostasia) versus inhibición de plaquetas y fibrinólisis¹⁷. Una gran actividad fibrinolítica representada por el sistema plasmina-plasminógeno equilibra la hemostasia endometrial para regular el sangrado menstrual. Los activadores del plasminógeno son inhibidos por el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), y la actividad de plasmina es reducida por el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI)^{5,18}.

Los niveles del activador del plasminógeno aumentan durante la fase proliferativa alcanzando un máximo en la mitad del ciclo, para luego reducirse en la fase lútea y nuevamente incrementarse antes de la menstruación¹⁹. Los inhibidores de los activadores de plasminógeno (PAI) aumentan su actividad a finales de la fase proliferativa y durante la fase secretora hasta la menstruación⁵. Durante la descamación endometrial se observan en el fluido menstrual, altas concentraciones de activador del plasminógeno, fibrina y productos de degradación de la fibrina^{20,21}. Lo anterior evitaría la organización de coágulo dentro de la cavidad endometrial, permitiendo

así que los fragmentos endometriales pasen a través del orificio cervical, previniendo la infección o adherencias endometriales.

MECANISMO ACCIÓN DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO

En 1953, el derivado sintético del aminoácido lisina denominado ácido epsilon-aminocaproico (AEAC), evidenciaba un fuerte efecto inhibitor del plasminógeno. A mediados de los años sesenta, se descubrió que un agente similar, de un peso molecular de 157 Da denominado ácido tranexámico (ácido tran-4-aminometil ciclohexa-carboxílico o AT), tenía una mejor tolerancia y un efecto al menos siete veces más eficaz que el AEAC, en inhibir el plasminógeno²².

El AT, ejerce su efecto antifibrinolítico (Figura 2)²³ mediante el bloqueo reversible y competitivo de los receptores de lisina en las moléculas de PLG²⁴, impidiendo la unión de éste a la fibrina. Lo anterior reduce la activación del PLG a PL con lo cual se inhibe la degradación de la fibrina, favoreciendo así la hemostasia secundaria^{2-4,25}.

La reducción de la actividad de PL obtenida por el uso AT, es útil en condiciones de elevada actividad fibrinolítica local y sistémica, así como en la mayoría

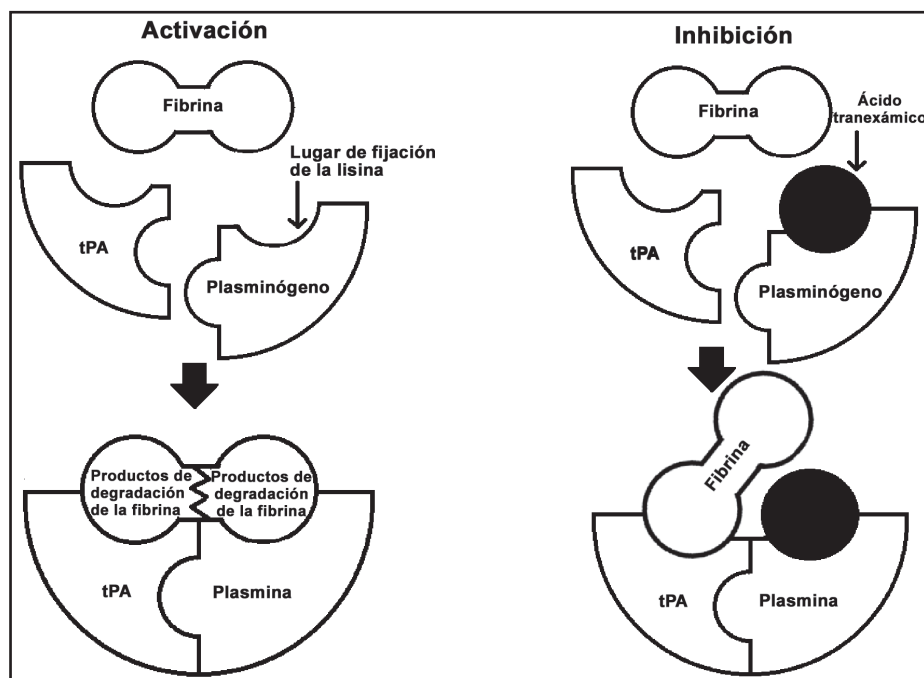


Figura 2. Sistema fibrinolítico. A la izquierda, la unión del plasminógeno a la fibrina ocurre en un lugar de fijación a la lisina. El plasminógeno es transformado en plasmina en presencia del activador del plasminógeno tisular (tPA). A la derecha, el ácido tranexámico, forma un complejo reversible con el plasminógeno. Aunque el tPA sigue transformando al plasminógeno en plasmina, el complejo plasmina-AT no puede ligarse a la fibrina y degradarla. Adaptado de Dum y Goa, 1999²³.

de los trastornos de la coagulación, en que existe una formación de coágulo con una red de fibrina anormal debida a disminución y retraso en la generación de trombina^{26,27}. Hvas et al, evidenciaron que el tratamiento simultáneo con AT y factor VIII recombinante mejoraba consistentemente la estabilidad del coágulo, en sujetos portadores de hemofilia A grave, en comparación con el concentrado del factor por sí sólo, planteando así la eficacia del empleo de AT para mejorar la hemostasia²⁸.

FARMACOCINÉTICA DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO

Los estudios sobre administración endovenosa (EV) de 10 mg/kg de peso corporal, de AT en sujetos sanos han informado un aumento en sus concentraciones plasmáticas, las cuales alcanzan un máximo a la hora de la inyección²⁹⁻³¹, con una vida media de 80 minutos²²; después de la primera hora, 30% de la dosis administrada se excretó en la orina; y después de 24 horas se excretó el 90%³¹.

La administración oral de AT en dosis de 10 a 15 mg/kg de peso corporal, alcanza una media máxima de concentración plasmática a las 2 a 3 horas de su ingestión^{4,25,31}, no afectándose por alimentos³². En voluntarios sanos, después de la administración oral de AT en dosis de 250 a 500 mg, entre el 40% a 70% se habría excretado por la orina en las primeras 24 horas de su administración²⁵.

El AT se acumula en los tejidos^{30,31} y se difunde rápidamente al fluido articular y la membrana sinovial, donde alcanza concentraciones similares al plasma^{31,33}. Traspasa la placenta hacia el feto³⁴ y está presente en la leche materna, pero en concentraciones 100 veces menores que en el suero¹¹. En estudios toxicológicos no se revelaron efectos teratogénicos³¹. En concentraciones terapéuticas (5 a 10 mg/L), la unión a proteínas plasmáticas es mínima (3%), lo que representa una alta afinidad por el PLG^{25,35}. Su eliminación ocurre por vía renal, por lo que el deterioro de dicha función incrementa su vida media, debiendo ajustar la dosis utilizada en casos de insuficiencia renal grave^{22,31}.

El AT puede administrarse por vía oral, EV o tópica. La dosis EV generalmente es de 0,5 a 1 gramo (10 mg/kg de peso corporal), en tres a cuatro tomas al día. Por vía oral, la dosis es de 1 a 1,5 gramos (15 a 20 mg/kg de peso corporal, tres a cuatro veces al día²², no excediendo los 4 gramos/día²⁵. En caso de cirugía, la primera dosis EV se administra inmediatamente antes de empezar. Sin embargo, si la primera dosis se administra por vía oral, debería suministrarse dos horas antes de la intervención. Puede utilizarse la misma dosis para niños y adultos. Si el AT se administra de manera tópica como enjuague

bucal, se usa una solución acuosa de 10 ml al 5%, equivalente a 0,5 gramos vía oral⁴.

En la búsqueda de nuevas estrategias que ofrezcan una mayor seguridad y eficacia, es que se ha comenzado a investigar nuevas formulaciones orales, con cambios en la liberación medicamentosa³⁶⁻³⁸. Asimismo se investigan otras moléculas más específicas en su interacción con los sistemas de coagulación y fibrinólisis³⁹.

TOLERABILIDAD, EFECTOS SECUNDARIOS, CONTRAINDICACIONES DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO

En general el AT es bien tolerado^{4,22,23,25}, siendo los eventos adversos habitualmente leves y consistentes con molestias gastrointestinales destacando la presencia de náuseas y diarrea^{4,22,23,25}. La inyección EV rápida puede provocar mareos e hipotensión; por lo tanto, se recomienda no administrar el AT a un ritmo mayor de 100 mg/minuto^{4,40}.

Lindoff et al⁴¹, en una cohorte de 2.102 embarazadas con trastornos de coagulación en que 256 usaron un promedio de 46 días AT, no evidenció aumento del riesgo trombogénico. El AT es ampliamente usado en Suecia, y en una exposición de 238.000 años-mujer para uso de AT en tratamiento de menorragia, no se observó aumento del riesgo para enfermedad TE⁴².

En el contexto de hemorragias espontáneas excepto hemorragia subaracnoidea, el uso de AT observó episodios poco frecuentes para enfermedad TE⁴³. Una revisión sistemática reciente de la revista Cochrane⁴⁴ concluyó que, durante cirugías, además de reducir hemorragias, el AT era seguro y no generó eventos graves. En el metaanálisis de Ker et al⁴⁵ para hemorragias quirúrgicas, se plantea que el efecto del AT para mortalidad y enfermedad TE es incierto. En 13.273 sujetos que aleatoriamente recibieron con AT o placebo dentro de las tres horas siguientes al traumatismo que originó su ingreso a protocolo (estudio CRASH-2), la mortalidad total incluyendo episodios de enfermedad TE fue menor entre los pacientes que recibieron AT que entre los que recibieron placebo⁴⁶.

Experiencias en relación al uso de AT en dosis mayores a las habituales así como a condiciones clínicas particulares, han reportado eventos adversos graves e infrecuentes tales como trombosis, insuficiencia renal y convulsiones^{23,47-51}. En la actualidad, se consideran contraindicaciones absolutas para el uso de AT: 1) Trombosis venosa o arterial aguda, 2) Hematuria macroscópica originada en el tracto urinario superior, 3) Hemorragia subaracnoidea excepto tratamiento "ultraprecoz" con AT previo a la intervención neuroquirúrgica del aneurisma⁵² y 4) Uso de concentrados complejo protrombina en dosis alta y repetida y/o uso de FEIBA (contiene los factores II, IX

y X principalmente no activados, así como el Factor VII activado; el antígeno del Factor VIII coagulante). Además debiera tenerse precaución en el uso de AT, durante el uso de estrógenos con otros factores protrombóticos.

USO DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO EN OBSTETRICIA

Embarazo

Es infrecuente la ocurrencia de problemas hemorrágicos en mujeres embarazadas con trastornos de coagulación congénitos⁵³ incluso severos como la enfermedad de von Willebrand tipo 3⁵⁴ no obstante su frecuencia es mayor que la población de gestantes sin defectos de coagulación⁵⁵. El AT no presenta pruebas de teratogenicidad o de otros efectos secundarios tanto en la madre como el feto⁴¹ evidenciados epidemiológicamente, por tanto no habría contraindicación para su uso durante el embarazo en caso de existir hemorragias.

Parto

La hemorragia es una complicación grave del parto, considerándose como la principal causa de muerte materna (MM) en el mundo, y una causa importante de morbilidad dado que el 12% de los sobrevivientes tendrán anemia severa subsecuente^{56,57}. En Chile, la hemorragia durante los años 2000 a 2005, como causa de MM ocupó el quinto lugar con una frecuencia de 7,8%⁵⁷.

La pérdida de sangre que se produce durante el parto por cesárea es aproximadamente dos veces más que la cantidad perdida durante el parto vaginal; y aproximadamente el 6% de estas pacientes requieren transfusiones de sangre. Las mujeres que requieren transfusión de sangre se enfrentan a los riesgos que ésta conlleva, incluyendo la transmisión de infecciones.

Durante el proceso del parto, tanto vaginal como en la cesárea, producto de la injuria vascular se puede producir hemorragia, con la consecuente pérdida de factores de la coagulación, la que puede ser agravada durante el alumbramiento, debido a la natural activación del sistema fibrinolítico a niveles pregestacionales, por la separación placentaria. Lo anterior plantea el uso de AT, no sólo en situaciones de evidente sangrado durante el parto sino también para prevención primaria de la hemorragia antes del nacimiento.

En un metaanálisis del año 2011, Peitsidis y Kadir⁵⁸ valoraron las evidencias disponibles sobre la eficacia y seguridad del AT para el control de hemorragias durante el embarazo y para la prevención y tratamiento de hemorragias posparto. Se revisaron 34 artículos publicados entre 1976 y 2010. La mayoría eran estudios observacionales o informes de casos que corroboraban que el AT se

administró con éxito para la prevención y el tratamiento de hemorragias obstétricas. Se informó de embolismo pulmonar en dos casos; no obstante, no fue posible confirmar ni excluir la probable influencia del AT en estos episodios. Otros metaanálisis de estudios controlados randomizados también evidenciaron que el AT redujo la pérdida de sangre en el parto en comparación con un placebo^{59,60}.

En la línea de la prevención primaria de la hemorragia durante el parto, hay evidencia de ensayos clínicos⁶¹⁻⁷⁰, que avalan la eficacia y seguridad de una única dosis de AT, para reducir el sangrado tanto en el parto vaginal, como en la cesárea (Tabla 2). En cesárea sin factores de riesgo para sangrado, dicha pérdida hemática es menor en un rango de 14,1% a 52,6% al usar AT versus placebo⁶¹⁻⁶⁹, además se reporta una reducción en la frecuencia hemorragia obstétrica (pérdida hemática mayor a 500 mL y/o 400 mL) en porcentajes variables de 11,1% a 18%^{61,67,69}. Del mismo modo Shahid et al 2013⁶³, reportan 25% menos de transfusiones con el uso de AT respecto a placebo. Gungorduk et al, 2011⁶⁴ observan asociado al uso AT una reducción ($p < 0,01$) del 3,7% de pérdidas hemáticas mayores a 1.000 ml, con menor necesidad de útero retractores para dichos sangrados en cesárea. Respecto a la hemoglobina corpuscular media se observan reducciones de 12,6% a 66,2%^{62,63,65-68}. Gungorduk et al, 2013⁷⁰, para partos vaginales con uso de AT versus placebo, evidencia una reducción del 25,3% de las pérdidas de volumen hemático y 26,3% de hemoglobina corpuscular media asociado a una disminución del 5% de sangrados mayores a 500 mL.

Respecto a la seguridad del uso de AT tanto para la madre como para el recién nacido, los ensayos clínicos no se reportan eventos adversos serios y significativos (p -valor $< 0,05$) para el uso de AT; destacando estudios^{66,67,70} que señalan eventos adversos leves con significancia estadística para AT, en molestias transitorias tales como cefalea náuseas, vómitos, diarrea y fotopsias.

Las gestantes que padecen trastornos hemostáticos congénitos deberían recibir una atención adecuada en colaboración con centros de tratamiento especializado en el manejo de coagulopatías. El tratamiento durante el parto vaginal o la cesárea debería adaptarse a la paciente en cuestión y podría incluir el uso AT^{71,72}. Así en el caso de varios trastornos de la coagulación graves, por ejemplo enfermedad von Willebrand tipo 3, es necesario administrar concentrado de factor; pero si también se administra AT puede reducirse la cantidad de concentrado y la duración de su administración⁵⁴; por lo tanto, la terapia complementaria con AT puede ser útil en estas mujeres.

En la línea del manejo del sangrado después del parto vaginal, en 2011, destaca la experiencia de Ducloy-Bouthors et al⁷³, en que en un estudio randomizado,

Tabla 2. Ensayos clínicos para la eficacia del empleo de ácido tranexámico (AT) versus placebo para la reducción del sangrado durante el parto

Estudio	Número participantes	Dif. pérdida hemática	Diferencia pérdida	Diferencia hemoglobina
		$\frac{\text{phAT}}{\text{phPL}} = 100$	mayor a 500 ml (PAY - PPL)	$\frac{\text{hbAT}}{\text{hbPL}} = 100$
Parto Cesárea				
Goel et al, 2007 ⁶¹	100	-20,7%**	-18%	No reporta
Sekhavat et al, 2009 ⁶²	90*	-24,5%****	No reporta	-56,5% a 24 horas posparto
Shahid et al 2013 ⁶³	74	-48%**	-25% transfusiones requeridas	-42% a 72 horas posparto
Gungorduk et al, 2011 ⁶⁴	660	-16,8%***	-3,7% (pérdida mayor a 1.000 mL)	No reporta
Senturk et al, 2013 ⁶⁵	223	-21,6%***	No reporta	-12,6% 8 horas posparto
Abdel-Aleem, et al 2013 ⁶⁶	740	-52,6%**	0%	-66,2% 24 horas posparto
Xu et al, 2013 ⁶⁷	174*	-14,1%**	-11,1%	-31,3% 24 horas posparto
Movafegh et al, 2013 ⁶⁸	100*	39,6%**	No reporta	-44,4% 24 horas posparto
Gai et al, 2004 ⁶⁹	180*	25%**	16,3% (pérdida mayor a 400 mL)	No reporta
Parto vaginal				
Gungorduk et al, 2013 ⁷⁰	454*	25,3%**	-5%	-26,3% 24 horas poscesárea

Todos los estudios usaron dosis de 1 gramo (gr) endovenoso (EV) lento 5 a 10 minutos antes de iniciar la cesárea, excepto Xu et al 2013⁶⁷ y Movafegh et al 2013⁶⁸, que usaron AT en dosis de 10 mg/kg en solución salina de 200 mL, administrado EV, de 10 a 20 minutos el inicio cesárea. El estudio Gungorduk et al, 2013⁷⁰ uso dosis de AT de 1 gr EV lento después del desprendimiento del hombro durante el parto. PhAT: pérdida hemática (mL) con AT; phPL: pérdida hemática (mL) con placebo; PAT: pérdida con AT >500 ml; PPL: pérdida con Placebo >500 mL; hbAT: hemoglobina (gr/dL) con AT; hbPL: hemoglobina (gr/dL) con placebo. Todas las diferencias para grupos presentan p- valores menores a 0,05; *Incluye solo primíparas; **Desde inicio cesárea y/o desprendimiento fetal parto y/o alumbramiento a 2 horas posparto; ***Durante cesárea; ****Desde fin cesárea hasta 2 horas posparto.

controlado a etiqueta abierta (144 mujeres, 72 en grupo control y 72 AT), usando AT en una dosis inicial de 4 gramos seguida de la infusión EV de 1 gramo/hora durante seis horas, en casos de pérdida hemática mayor a 800 ml (la pérdida sanguínea no era diferente entre los dos grupos: 1.000 mL en AT y 950 mL en el control), se evidenciaba para AT, una significativa ($p < 0,05$) reducción en las medianas de pérdida hemática (AT: 170 mL, control: 221 mL), tiempo duración sangrado (a 30 minutos de iniciada la hemorragia se detuvo sangrado AT: 63%, control: 46%), cantidad de glóbulos rojos transfundidos (total unidades transfundidas AT: 28, control: 62) e incidencia de disminución concentración de hemoglobina en más de 4 gr/dL (AT: 25%, control: 43%). La detención del sangrado posterior al uso de útero retractores y transfusión de concentrados de glóbulos rojos se reveló para AT 93% en cambio para control fue de 79% ($p = 0,03$). La histerectomía o la ligadura quirúrgica de arteria uterina fueron necesarias en dos mujeres del grupo control a los 315 minutos y 525 minutos, y estos procedimientos no fueron necesarios en ninguna integrante del grupo de AT. La hemorragia después del parto, alcanzó criterios de gravedad en un porcentaje mayor para grupo control (AT: 35%, control: 50%; $p = 0,028$). Las reacciones adversas severas fueron trombosis venosa profunda en el sitio del

catéter venoso, la cual se produjo en dos pacientes del grupo de AT y en una del grupo de control ($p = 0,375$). Manifestaciones adversas leves y transitorias (náuseas, vómitos y mareos) se observaron más a menudo en el grupo de AT ($n = 18$) que en el grupo de control ($n = 4$) ($p = 0,03$). No se produjeron muertes durante el estudio.

En la actualidad se encuentra en curso el *WOMAN TRIAL (World Maternal Antifibrinolytic)*⁷⁴, el cual es un estudio randomizado, a doble enmascaramiento, en que se compara AT versus placebo controlado en 15.000 mujeres con hemorragia posparto. Los resultados principales incluyen la muerte materna e histerectomía, lo que tendría un gran impacto, particularmente en países con mortalidad materna aumentada.

USO ÁCIDO TRANEXÁMICO EN GINECOLOGÍA

En la actualidad existe consenso para uso de AT en tres situaciones de particular interés en ginecología:

- I. Tratamiento médico en menstruación abundante y/o prolongada en que se descartó la causa uterina y/o sistémica^{35,75,76}.
- II. Hipermenorrea con uso dispositivo intrauterino (DIU)^{77,78}.

III. Prevención de hemorragia en cirugía de cérvix⁷⁹⁻⁸¹.

El sangrado menstrual excesivo (SME) es un tipo de sangrado uterino anormal, que se caracteriza por la presencia de flujo vaginal rojo proveniente de la cavidad uterina en forma regular, pero excesivo en cantidad (mayor a 80 ml) y/o duración (mayor a 7 días)⁸²⁻⁸⁵; en el fondo traduce una pérdida menstrual excesiva, la cual produce trastornos sociales, laborales o sexuales en la vida de la mujer, así como también riesgos médicos a consecuencia de la anemia por deficiencia de hierro⁸⁵⁻⁸⁷. El SME tiene una prevalencia variable entre 4% y 51,6%⁸⁶; y se considera que después de los 40 años su frecuencia se incrementa 4% a 5% por año⁸⁸, por tanto es un motivo frecuente de consulta en mujeres premenopáusicas, que concurren al ginecólogo; dando cuenta de dos tercios de las hysterectomías y la mayoría de las ablaciones endometriales^{89,90}.

En dos tercios de los SME no existen causas uterinas ni sistémicas definibles y allí es posible plantear la existencia de un mecanismo en que el trastorno primario reside en el endometrio⁹¹⁻⁹³. De hecho se han caracterizado alteraciones endometriales, en que existiría una afectación primaria de los mecanismos reguladores locales de la "hemostasia" endometrial en sí misma, en que menstruación no se autolimita. Dicho trastorno denominado por algunos autores, como disfunción endometrial⁹⁴ se produce en forma secundaria a: I) Reducción en la producción local de vasoconstrictores como endotelina 1 y prostaglandina F_{2α}⁹⁵⁻⁹⁸; II) Aumento en la producción local de vasodilatadores como prostaglandina E₂ y prostaciclina (PGI₂)^{95,98-103} y/o III) Lisis acelerada del coágulo endometrial por una producción excesiva de activador del plasminógeno^{95,98,104-106}.

De acuerdo a la fisiopatología del trastorno endometrial, el uso del AT tendría un sustento fisiopatológico al impedir la degradación de la fibrina lo que favorece la hemostasia secundaria y subsecuente remodelación endometrial²⁵. La evidencia clínica de su manejo con AT ya se encuentra suficientemente documentada^{35,75,76}. En 2009, la FDA aprobó el uso clínico del AT. La do-

sis recomendada es de 1,5 a 4 gramos/día, distribuido en 3 a 4 tomas, por los primeros 3 a 5 días del inicio de la menstruación, reduciendo el sangrado en 40% a 60%^{25,35,76,86,99,107-110}. Es bien tolerado con eventos adversos de muy poca frecuencia (menos de 1/1.000) y leves⁸⁶. La evidencia acerca del riesgo tromboembólico es a lo más controversial, sin evidencia observacional para sostener este planteamiento, de hecho en la actualidad no se considera un efecto adverso^{35,41,76,110}.

El tejido cervical, al igual que el tejido uterino, tiene altas concentraciones de activador del plasminógeno, lo que explica el efecto positivo del AT en estudios sobre conización⁷⁹⁻⁸¹. De manera similar, los agentes antifibrinolíticos pueden ser importantes en intervenciones como legrados e hysterectomías. Este es el fundamento para el tratamiento con AT en pacientes con trastornos de la coagulación sometidas a cirugías ginecológicas.

CONCLUSIONES

El ácido tranexámico (AT) es un medicamento antifibrinolítico ampliamente usado en medicina⁴. En el parto, su uso inhibiría la actividad fibrinolítica aumentada^{8,10-13}, ejerciendo un efecto clínico de prevención primaria⁶¹⁻⁷⁰, en contra del sangrado por lo que en aquellas situaciones de potencial hemorragia materna, previo consentimiento informado materno recomendamos su uso. Asimismo, el uso de AT rutinario previo al parto en toda la población de embarazadas, plantea la chance de reducir, una causa importante de morbimortalidad materna; por tanto un estudio de costo-económico, se plantea como necesidad hoy, para valorar dicha recomendación. Ante un sangramiento durante el parto, debiera usarse AT pues los potenciales peligros no evidenciados serían muy menores a los beneficios observados en su uso clínico.

En ginecología el uso de AT se encuentra aceptado para las indicaciones como tratamiento médico en menstruación abundante y/o prolongada en que se descartó la causa uterina y/o sistémica^{35,75,76}, hipermenorrea con DIU^{77,78} y prevención de hemorragia en cirugía de cérvix⁷⁹⁻⁸¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. KOLEV K, MACHOVICH R. Molecular and cellular modulation of fibrinolysis. *Thrombosis and Haemostasis* 2003; 89(4): 610-21.
2. KONKLE B. Bleeding and Thrombosis. In: Longo D, editor. *Harrison's Hematology and Oncology*. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 22-31.
3. CESARMAN-MAUS G, HAJJAR KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *British Journal of Haematology* 2005; 129(3): 307-21.
4. TENGBORN L. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders. In: Haemophilia WFO, editor. *Treatment of hemophilia*. Montreal 2012. p. 1-15.
5. DAVIES J, KADIR RA. Endometrial haemostasis and menstruation. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2012; 13(4): 289-99.
6. BREMME KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best*

- Practice & Research Clinical Haematology* 2003; 16(2): 153-68.
7. DAHLMAN T, HELLGREN M, BLOMBACK M. Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the normal puerperium. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 1985; 20(1): 37-44.
 8. O'RIORDAN MN, HIGGINS JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2003; 17(3): 385-96.
 9. KRUIHTOF EK, TRAN-THANG C, GUDINCHET A, HAUERT J, NICOLOSO G, GENTON C, ET AL. Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987; 69(2): 460-6.
 10. SHIMADA H, TAKASHIMA E, SOMA M, MURAKAMI M, MAEDA Y, KASAKURA S, ET AL. Source of increased plasminogen activators during pregnancy and puerperium. *Thrombosis Research* 1989; 54(2): 91-8.
 11. HELLGREN M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003; 29(2): 125-30.
 12. KUDRIASHOV BA, UL'IANOV AM, LIAPINA LA, BOGARADA AN. [Function of the anticoagulating system of parturients with obstetrical of blood loss of moderate severity]. *Nauchnye doklady vysshei shkoly Biologicheskije nauki* 1986; (10): 52-6.
 13. ALMUNA R, CAMPODÓNICO I. [Late severe metrorrhagia in the puerperium. Localized hyperfibrinolysis]. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* 1972; 37(3): 130-4.
 14. FURIE B, FURIE BC. Mechanisms of thrombus formation. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359(9): 938-49.
 15. LOCKWOOD CJ. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. *Menopause* 2011; 18(4): 408-11.
 16. CHRISTIAENS GC, SIXMA JJ, HASPELS AA. Morphology of haemostasis in menstrual endometrium. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1980; 87(5): 425-39.
 17. CHRISTIAENS GC, SIXMA JJ, HASPELS AA. Hemostasis in menstrual endometrium: a review. *Obstetrical & Gynecological Survey* 1982; 37(5): 281-303.
 18. KOH SC, WONG PC, YUEN R, CHUA SE, NG BL, RATNAM SS. Concentration of plasminogen activators and inhibitor in the human endometrium at different phases of the menstrual cycle. *Journal of Reproduction and Fertility* 1992; 96(2): 407-13.
 19. CASSLEN B, ASTEDT B. Fibrinolytic activity of human uterine fluid. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1981; 60(1): 55-8.
 20. COLE SK, CLARKSON AR. Menstrual blood loss and fibrin degradation products. *British Medical Journal* 1972; 1(5792): 78-9.
 21. ALBRECHTSEN OK. The fibrinolytic activity of the human endometrium. *Acta Endocrinológica* 1956; 23(2): 207-18.
 22. VERSTRAETE M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29(3): 236-61.
 23. DUNN CJ, GOA KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999; 57(6): 1005-32.
 24. COLLEN D, TYTGAT G, CLAEYS H, VERSTRAETE M, WALLÉN P. Metabolism of plasminogen in healthy subjects: effect of tranexamic acid. *The Journal of Clinical Investigation* 1972; 51(6): 1310-8.
 25. WELLINGTON K, WAGSTAFF AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs* 2003; 63(13): 1417-33.
 26. BLOMBACK B, CARLSSON K, FATAH K, HESSEL B, PROCYK R. Fibrin in human plasma: gel architectures governed by rate and nature of fibrinogen activation. *Thrombosis Research* 1994; 75(5): 521-38.
 27. BRUMMEL-ZIEDINS KE, BRANDA RF, BUTENAS S, MANN KG. Discordant fibrin formation in hemophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 2009; 7(5): 825-32.
 28. HVAS AM, SORENSEN HT, NORENGAARD L, CHRISTIANSEN K, INGERSLEV J, SORENSEN B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 2007; 5(12): 2408-14.
 29. ANDERSSON L, NILSSON IM, NILEHN JE, HEDNER U, GRANSTRAND B, MELANDER B. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scandinavian Journal of Haematology* 1965; 2(3): 230-47.
 30. ANDERSSON L, NILSSON IM, COLLEEN S, GRANSTRAND B, MELANDER B. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1968; 146(2): 642-58.
 31. NILSSON IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *Journal of Clinical Pathology Supplement* 1980; 14: 41-7.
 32. PILBRANT A, SCHANNONG M, VESSMAN J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1981; 20(1): 65-72.
 33. AHLBERG A, ERIKSSON O, KJELLMAN H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1976; 47(5): 486-8.
 34. KULLANDER S, NILSSON IM. Human placental transfer of an antifibrinolytic agent (AMCA). *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1970; 49(3): 241-2.
 35. LEMINEN H, HURSKAINEN R. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety. *Int J Womens Health* 2012; 4: 413-21.
 36. MOORE KA, MORIN I, MARENCO T, LAVIGNE JR, MORELLI G. Pharmacokinetic studies in women of 2 novel oral formulations of tranexamic acid therapy for heavy menstrual bleeding. *American Journal of Therapeutics* 2012; 19(3): 190-8.
 37. FREEMAN EW, LUKES A, VANDRIE D, MABEY RG, GERSTEN J, ADOMAKO TL. A dose-response study of a novel, oral tranexamic formulation for heavy menstrual bleeding. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011; 205(4): 319 e1-7.
 38. LUKES AS, FREEMAN EW, VAN DRIE D, BAKER J, ADOMAKO TL. Safety of tranexamic acid in women with heavy mens-

- trual bleeding: an open-label extension study. *Women's Health* 2011; 7(5): 591-8.
39. BOSTROM J, GRANT JA, FJELLSTROM O, THELIN A, GUSTAFSSON D. Potent fibrinolysis inhibitor discovered by shape and electrostatic complementarity to the drug tranexamic acid. *Journal of Medicinal Chemistry* 2013; 56(8): 3273-80.
 40. Trauma and severe bleeding. Tranexamic acid within one hour to reduce mortality. *Prescribe International* 2013; 22(140): 189-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23951599> (Consultado el 30 de noviembre de 2013).
 41. LINDOFF C, RYBO G, ASTEDT B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thrombosis and Haemostasis* 1993; 70(2): 238-40.
 42. RYBO G. Tranexamic acid therapy—effective treatment in heavy menstrual bleeding. Clinical update on safety. *Theapeutic Advances* 1991; 1: 1-8.
 43. ROSS J, AL-SHAHI SALMAN R. The frequency of thrombotic events among adults given antifibrinolytic drugs for spontaneous bleeding: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. *Current Drug Safety* 2012; 7(1): 44-54.
 44. HENRY DA, CARLESS PA, MOXEY AJ, O'CONNELL D, STOKES BJ, FERGUSSON DA, ET AL. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (3): CD001886.
 45. KER K, EDWARDS P, PEREL P, SHAKUR H, ROBERTS I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e3054.
 46. ROBERTS I, PEREL P, PRIETO-MERINO D, SHAKUR H, COATS T, HUNT BJ, ET AL. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomised controlled trial. *BMJ* 2012; 345: e5839.
 47. FALTA AUTOR. Tranexamic acid and thrombosis. *Prescribe International* 2013; 22(140): 182-3.
 48. UPADHYAY SP, MALLICK PN, JAGIA M, SINGH RK. Acute arterial thrombosis associated with inadvertent high dose of tranexamic acid. *Indian Journal of Critical Care Medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2013; 17(4): 237-9.
 49. ICHIKAWA J, KODAKA M, NISHIYAMA K, SATO N, KUBOTA S, NAKANO K, ET AL. [A case of postoperative convulsive seizure following tranexamic acid infusion during aortic valve replacement]. *Masui The Japanese Journal of Anesthesiology* 2013; 62(2): 186-9.
 50. LECKER I, WANG DS, ROMASCHIN AD, PETERSON M, MAZER CD, ORSER BA. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors. *The Journal of Clinical Investigation* 2012; 122(12): 4654-66.
 51. SALAM A, KING C, ORHAN O, MAK V. The great deception: tranexamic acid and extensive pulmonary emboli. *BMJ Case Reports* 2013; 2013.
 52. HILLMAN J, FRIDRIKSSON S, NILSSON O, YU Z, SAVELAND H, JAKOBSSON KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *Journal of Neurosurgery* 2002; 97(4): 771-8.
 53. KADIR RA, ALEDORT LM. Obstetrical and gynaecological bleeding: a common presenting symptom. *Clinical and Laboratory Haematology* 2000; 22 Suppl 1: 12-6; discussion 30-2.
 54. LAK M, PEVANDI F, MANNUCCI PM. Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. *British Journal of Haematology* 2000; 111(4): 1236-9.
 55. KADIR RA, LEE CA, SABIN CA, POLLARD D, ECONOMIDES DL. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998; 105(3): 314-21.
 56. ABOUZAHAR C. Global burden of maternal death and disability. *British Medical Bulletin* 2003; 67: 1-11.
 57. AEDO S, BARQUIN C, MAZZEI M, LATTUS J, VARAS J, CANO F, ET AL. Transición epidemiológica de la mortalidad materna. *Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse* 2010; 5(1): 9-16.
 58. PETSIDIS P, KADIR RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2011; 12(4): 503-16.
 59. FERRER P, ROBERTS I, SYDENHAM E, BLACKHALL K, SHAKUR H. Anti-fibrinolytic agents in post partum haemorrhage: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009; 9: 29.
 60. NOVIKOVA N, HOFMEYER GJ. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010(7): CD007872.
 61. GOEL N, PATEL P, GUPTA A, DESAI P. Efficacy of tranexamic acid in decreasing blood loss during and after cesarean section: A randomized case controlled prospective study. *J Obstet Gynecol India* 2007; 57(3): 227-30.
 62. SEKHAVAT L, TABATABAII A, DALILI M, FARAJKHODA T, TAFTI AD. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after cesarean section. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2009; 22(1): 72-5.
 63. SHAID A, AYESHA K. Tranexamic Acid in Decreasing Blood Loss During and after Caesarean Section. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2011; 23(7): 459-62.
 64. GUNGORDUK K, YILDIRIM G, ASICIOGLU 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. *American Journal of Perinatology* 2011; 28(3): 233-40.
 65. SENTURK MB, CAKMAK Y, YILDIZ G, YILDIZ P. Tranexamic acid for cesarean section: a double-blind, placebo-contro-

- lled, randomized clinical trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2013; 287(4): 641-5.
66. ABDEL-ALEEM H, ALHUSAINI TK, ABDEL-ALEEM MA, MENOUFY M, GULMEZOGLU AM. Effectiveness of tranexamic acid on blood loss in patients undergoing elective cesarean section: randomized clinical trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2013; 26(17): 1705-9.
 67. XU J, GAO W, JU Y. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a double-blind randomization trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2013; 287(3): 463-8.
 68. MOVAFEQH A, ESLAMIAN L, DORABADI A. Effect of intravenous tranexamic acid administration on blood loss during and after cesarean delivery. *International journal of gynaecology and obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2011; 115(3): 224-6.
 69. GAI MY, WU LF, SU QF, TATSUMOTO K. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2004; 112(2): 154-7.
 70. GUNGORDUK K, ASICIOGLU O, YILDIRIM G, ARK C, TEKIRDAG AI, BESIMOGLU B. Can intravenous injection of tranexamic acid be used in routine practice with active management of the third stage of labor in vaginal delivery? A randomized controlled study. *American Journal of Perinatology* 2013; 30(5): 407-13.
 71. CASTAMAN G. Changes of von Willebrand Factor during Pregnancy in Women with and without von Willebrand Disease. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2013; 5(1): e2013052.
 72. WARDROP D, ESTCOURT LJ, BRUNSKILL SJ, DOREE C, TRIVELLA M, STANWORTH S, ET AL. Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in patients with haematological disorders. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 7: CD009733.
 73. DUCLOY-BOUTHORS AS, JUDE B, DUHAMEL A, BROISIN F, HUISSOUD C, KEITA-MEYER H, ET AL. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Critical Care* 2011; 15(2): R117.
 74. SHAKUR H, ELBOURNE D, GULMEZOGLU M, ALFIREVIC Z, RONSMANS C, ALLEN E, ET AL. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials* 2010; 11: 40.
 75. AEDO S, ARROYO M, BASCUR G, CANO F, TENORIO J, APARA J. Menorrhagia. *Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse* 2010; 5(2): 189-96.
 76. NAOULOU B, TSAI MC. Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2012; 91(5): 529-37.
 77. YLIKORKALA O, VIINIKKA L. Comparison between antifibrinolytic and antiprostaglandin treatment in the reduction of increased menstrual blood loss in women with intrauterine contraceptive devices. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1983; 90(1): 78-83.
 78. LIN X, GAO ES, LI D, ZHANG M, DOU LX, YUAN W. Preventive treatment of intrauterine device-induced menstrual blood loss with tranexamic acid in Chinese women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2007; 86(9): 1126-9.
 79. GRUNDELL H, LARSSON G, BEKASSY Z. Use of an antifibrinolytic agent (tranexamic acid) and lateral sutures with laser conization of the cervix. *Obstetrics and Gynecology* 1984; 64(4): 573-6.
 80. MARTIN-HIRSCH PP, KEEP SL, BRYANT A. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010(6): CD001421.
 81. RYBO G, WESTERBERG H. The effect of tranexamic acid (AMCA) on postoperative bleeding after conization. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1972; 51(4): 347-50.
 82. RCOG. NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH. Heavy menstrual bleeding—NICE guideline No. 44. London: RCOG Press; 2007.
 83. HALLBERG L, HOGDAHL AM, NILSSON L, RYBO G. Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1966; 45(3): 320-51.
 84. VAN EIJKEREN MA, CHRISTIAENS GC, SIXMA JJ, HASPELS AA. Menorrhagia: a review. *Obstetrical & Gynecological Survey* 1989; 44(6): 421-9.
 85. MARRET H, FAUCONNIER A, CHABBERT-BUFFET N, CRAVELLO L, GOLFIER F, GONDROY J, ET AL. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2010; 152(2): 133-7.
 86. NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH. Heavy menstrual bleeding—NICE guideline No. 44. London: RCOG Press; 2007.
 87. HALLBERG L, HOGDAHL AM, NILSSON L, RYBO G. Menstrual blood loss and iron deficiency. *Acta Med Scand* 1966; 180(5): 639-50.
 88. DUCKITT K. Managing perimenopausal menorrhagia. *Maturitas* 2010; 66(3): 251-6.
 89. REES MC. Role of menstrual blood loss measurements in management of complaints of excessive menstrual bleeding. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1991; 98(3): 327-8.
 90. WARNER P, CRITCHLEY HO, LUMSDEN MA, CAMPBELL-BROWN M, DOUGLAS A, MURRAY G. Referral for menstrual problems: cross sectional survey of symptoms, reasons for referral, and management. *BMJ* 2001; 323(7303): 24-8.

91. MUNRO MG, CRITCHLEY HO, BRODER MS, FRASER IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2011; 113(1): 3-13.
92. MUNRO MG, CRITCHLEY HO, FRASER IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril* 2011; 95(7): 2204-8, e1-3.
93. MUNRO MG, CRITCHLEY HO, FRASER IS. The FIGO systems for nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: who needs them? *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(4): 259-65.
94. CROSIGNANI PG, RUBIN B. Dysfunctional uterine bleeding. *Hum Reprod* 1990; 5(5): 637-8.
95. LIVINGSTONE M, FRASER IS. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update* 2002; 8(1): 60-7.
95. CAMERON IT, DAVENPORT AP, VAN PAPENDORP C, BARKER PJ, HUSKISSON NS, GILMOUR RS, ET AL. Endothelin-like immunoreactivity in human endometrium. *Journal of Reproduction and Fertility* 1992; 95(2): 623-8.
96. MARSH MM, FINDLAY JK, SALAMONSEN LA. Endothelin and menstruation. *Hum Reprod* 1996; 11 Suppl 2: 83-9.
97. MAYBIN JA, CRITCHLEY HO, JABBOUR HN. Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335(1): 42-51.
98. BONNAR J, SHEPARD B, DOCKERAY C. The haemostatic system and dysfunctional uterine bleeding. *Res Clin Forums* 1983; 5: 27-36.
99. SMITH SK, ABEL MH, KELLY RW, BAIRD DT. A role for prostacyclin (PGI₂) in excessive menstrual bleeding. *Lancet* 1981; 1(8219): 522-4.
100. SMITH SK, ABEL MH, KELLY RW, BAIRD DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1981; 88(4): 434-42.
101. SMITH OP, JABBOUR HN, CRITCHLEY HO. Cyclooxygenase enzyme expression and E series prostaglandin receptor signalling are enhanced in heavy menstruation. *Hum Reprod* 2007; 22(5): 1450-6.
102. ADELANTADO JM, REES MC, LOPEZ BERNAL A, TURNBULL AC. Increased uterine prostaglandin E receptors in menorrhagic women. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1988; 95(2): 162-5.
103. GLEESON N, DEVITT M, SHEPPARD BL, BONNAR J. Endometrial fibrinolytic enzymes in women with normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1993; 100(8): 768-71.
104. CASSLEN B, ANDERSSON A, NILSSON IM, ASTEDT B. Hormonal regulation of the release of plasminogen activators and of a specific activator inhibitor from endometrial tissue in culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 182(4): 419-24.
105. GLEESON NC. Cyclic changes in endometrial tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in women with normal menstruation and essential menorrhagia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994; 171(1): 178-83.
106. CALLENDER ST, WARNER GT, COPE E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid. A double-blind trial. *British Medical Journal* 1970; 4(5729): 214-6.
107. PRESTON JT, CAMERON IT, ADAMS EJ, SMITH SK. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1995; 102(5): 401-6.
108. ANDERSCH B, MILSOM I, RYBO G. An objective evaluation of flurbiprofen and tranexamic acid in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1988; 67(7): 645-8.
109. PERIERA L, MARTIN J, AHUJA SP. Reducing Heavy Menstrual Bleeding: Safety and Efficacy of Tranexamic Acid. *Clinical Medicine Insights: Women's Health* 2012; 5: 17-22.
110. BOEHLEN F, HOHLFELD P, EXTERMANN P, PERNEGER TV, DE MOERLOOSE P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstetrics and Gynecology* 2000; 95(1): 29-33.
111. DALAKER K, PRYDZ H. The coagulation factor VII in pregnancy. *British Journal of Haematology* 1984; 56(2): 233-41.
112. PERSSON BL, STENBERG P, HOLMBERG L, ASTEDT B. Transamidating enzymes in maternal plasma and placenta in human pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Journal of Developmental Physiology* 1980; 2(1-2): 37-46.
113. LEE CA, CHI C, PAVORD SR, BOLTON-MAGGS PH, POLLARD D, HINCHCLIFFE-WOOD A, ET AL. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* 2006; 12(4): 301-36.
114. HELLGREN M, BLOMBACK M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. I. Normal condition. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 1981; 12(3): 141-54.
115. CHI C, LEE CA, SHILTAGH N, KHAN A, POLLARD D, KADIR RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* 2008; 14(1): 56-64.
116. KJELLBERG U, ANDERSSON NE, ROSEN S, TENGBORN L, HELLGREN M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thrombosis and Haemostasis* 1999; 81(4): 527-31.
117. BOUMA BN, MEIJERS JC. New insights into factors affecting clot stability: A role for thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI; plasma procarboxypeptidase B, plasma procarboxypeptidase U, procarboxypeptidase R). *Seminars in Hematology* 2004; 41(1 Suppl 1): 13-9.
118. DONOHOE S, QUENBY S, MACKIE I, PANAL G, FARQU-

- HARSON R, MALIA R, ET AL. Fluctuations in levels of antiphospholipid antibodies and increased coagulation activation markers in normal and heparin-treated antiphospholipid syndrome pregnancies. *Lupus* 2002; 11(1): 11-20.
119. FRANCALANCI I, COMEGLIO P, ALESSANDRELLO LIOTTA A, CELLAI AP, FEDI S, PARRETTI E, ET AL. D-dimer plasma levels during normal pregnancy measured by specific ELISA. *International Journal of Clinical & Laboratory Research* 1997; 27(1): 65-7.
120. CHABLOZ P, REBER G, BOEHLEN F, HOHLFELD P, DE MOERLOOSE P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *British Journal of Haematology* 2001; 115(1): 150-2.