

Desafíos hemorrágicos

Bleeding challenges

Hemorragia obstétrica. ¿Qué podemos hacer para mejorar la hemostasia?

Obstetric hemorrhage. How can we improve hemostasis?

Caruso V

*Departamento de Medicina Interna, Sección Hematología,
Hospital General de Agudos Parmenio T. Piñero, CABA, Argentina.
Médica hematóloga del Instituto Médico de Obstetricia, CABA, Argentina.*

vanesacaruso@intramed.net



SIMPOSIO
SAH - CAHT

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 207-212
Septiembre 2016

Palabras clave: Hemorragia obstétrica,
Coagulopatía,
Fibrinógeno.

Keywords: Obstetric hemorrhage,
Coagulopathy,
Fibrinogen.

La hemorragia obstétrica (HO) es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad materna en el mundo.

El reconocimiento temprano de la misma y la rápida identificación de la causa son esenciales para la implementación de medidas terapéuticas, necesarias para una evolución favorable del cuadro.

El desarrollo temprano y severo de coagulopatías por consumo, asociadas a determinadas causas de HO, le otorga un rol importante a las medidas terapéuticas para mejorar la hemostasia, que se utilizan en conjunto con las medidas obstétricas y de resucitación, en el manejo de esta grave entidad.

En la presente revisión se expondrán las causas, las variables involucradas en el desarrollo de HO severa, y las distintas estrategias diagnósticas y terapéuticas que contribuyen a disminuir la morbimortalidad en este grupo de pacientes.

Definiciones

La HO puede ocurrir antes o durante el parto/cesárea, si bien el 85% de los sangrados ocurre después del alumbramiento, y es denominada habitualmente hemorragia post parto (HPP), independientemente de la vía por la cual se haya producido el mismo.

La HPP es el sangrado anormal y excesivo proveniente del sitio de inserción placentaria, de traumatismos del tracto genital o estructuras adyacentes. Luego de la salida de la placenta se produce un sangrado fisiológico que no debe exceder los 500 ml aproximadamente.

Existen diferentes definiciones de HPP. La gran mayoría hace referencia al volumen de sangre perdido, al estado clínico de la paciente y al momento de aparición. Las definiciones más utilizadas son las siguientes^(1,2):

- HPP: sangrado que excede los 500 ml.

- HPP severa: sangrado que excede los 1000 ml.
- HPP masiva: sangrado que excede los 2500 ml.

Algunas guías la definen como cualquier pérdida hemática post parto que cause compromiso hemodinámico de la paciente, y otras incluyen, para definir la HPP masiva, la caída de la hemoglobina en 4 gr/dl y la necesidad de transfundir más de 5 unidades de glóbulos rojos (GR), de implementar tratamiento para la coagulopatía o de utilizar medidas invasivas⁽³⁾.

A su vez se clasifica en temprana (dentro de las 24 horas del parto) y tardía.

Datos epidemiológicos

La HO es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad materna en el mundo entero. Se estima que un 25% de las muertes maternas son atribuibles a HO⁽⁴⁾, y es la causa más frecuente de ingreso a las Unidades de Cuidados Intensivos en la población obstétrica⁽⁵⁾.

Si bien es más relevante en países en vías de desarrollo, su incidencia es cada vez más frecuente en

países desarrollados. Esto último se asocia a un aumento de casos de patología de inserción placentaria, vinculadas a la presencia cada vez más frecuente de cicatrices uterinas por cesáreas previas.

Se estima que un 6% de partos/cesáreas se complica con HO, y un 1,5% con HO severa. La tasa de HO masiva es de 6 en 10,000 partos/cesáreas.

Causas de hemorragia obstétrica. Factores de riesgo.

Las causas primarias de HO pueden clasificarse en 4 grandes grupos:

- trastornos de la contractilidad uterina (69% de los casos)
- restos y adherencias placentarias (10%)
- traumatismos del tracto genital (20%)
- trastornos de la coagulación (1%)

Hay factores de riesgo identificados para cada una de las causas, que se exponen en la siguiente tabla:

Etiología	Factor de riesgo para HO
Trastornos de contractilidad uterina (atonía uterina)	Macrosomía Multiparidad Gestación múltiple Polihidramnios Inducción del parto Parto prolongado Corioamnionitis Inversión uterina Restos placentarios
Traumatismos del tracto genital	Cesárea Episiotomía Fórceps Ruptura uterina
Restos y adherencias placentarias	Retención de restos placentarios Placenta previa Acretismo placentario Cicatriz por cesárea previa
Trastornos de la coagulación	Trastornos de la hemostasia congénitos o adquiridos Desprendimiento placentario Muerte fetal intrauterina Pre eclampsia HELLP
Otros	Antecedente de HO previa Edad materna > 35 años Obesidad

De todas maneras, el 70% de los casos de HO ocurren en pacientes sin factores de riesgo identificables.

El rol de la coagulopatía

Las coagulopatías en relación a la HO se dividen en 3 categorías principales:

- 1) deficiencias congénitas de factores de la coagulación / trombocitopatías congénitas (implicadas en < 1% de los casos de HO).
- 2) relacionadas al embarazo, que pueden asociarse a mayor incidencia de HO en el puerperio (trombocitopenia o PTI gestacional, pre eclampsia, HELLP).
- 3) relacionadas a la hemorragia (coagulopatía dilucional, coagulopatía por consumo).

Si bien la presencia de trastornos de coagulación previos es la causa primaria sólo en el 1% de los casos, la presencia de alteraciones innatas de la coagulación ha demostrado aumentar el riesgo de HO⁽⁶⁾. Se ha documentado que en pacientes con enfermedad de von Willebrand la incidencia de HO es más alta que en pacientes sin el trastorno (6% vs. 4%)⁽⁷⁾. El tipo, severidad e incidencia de coagulopatía varía de acuerdo a la etiología del sangrado. En los casos de atonía uterina, o desgarros a nivel del canal genital, la coagulopatía es predominantemente dilucional. Si el sangrado es por desprendimiento placentario, se presenta rápidamente una coagulopatía por consumo, con rápido desarrollo de hipofibrinogenemia y trombocitopenia, incluso con pérdidas de sangre inicialmente limitadas.

El desarrollo de coagulopatía intravascular diseminada (CID) es más frecuente y más temprano en la HO que en la hemorragia secundaria a trauma o cirugías no obstétricas.

Algunas complicaciones obstétricas, como el desprendimiento placentario, la embolia de líquido amniótico, la muerte fetal intrauterina y el hígado graso del embarazo, se asocian a CID de inicio aún más temprano y más severa⁽⁸⁾.

Medidas preventivas de HPP

Las medidas preventivas incluyen la utilización de agentes uterotónicos inmediatamente después del alumbramiento, siendo la ocitocina el fármaco de primera línea, así como el alumbramiento por tracción del cordón para prevenir la permanencia de restos placentarios en el útero.

Una de las principales estrategias es identificar a las pacientes con mayor riesgo de sufrir HO, quienes deberán ser atendidas en instituciones que cuenten

con las condiciones necesarias para resolver la patología de base y sus complicaciones.

De todas formas, 2/3 de los casos de HO ocurren en mujeres sin factores de riesgo que puedan identificarse, por lo cual las instituciones que asisten partos deberían estar preparadas para la eventualidad de una emergencia durante el parto y sus posibles complicaciones.

Tratamiento de la hemorragia obstétrica

Es fundamental la identificación temprana del sangrado y la causa del mismo.

Un problema es la cuantificación real de la hemorragia, ya que por lo general es por visualización y la interpretación puede ser muy errática. Muchas veces es tardío el diagnóstico por la falla en identificar correctamente el sangrado.

El tratamiento de la HO consta de 3 pilares fundamentales:

- el tratamiento obstétrico, focalizado en tratar la causa de la hemorragia y en disminuir la cantidad de sangrado a través de medidas locales
- el tratamiento de resucitación/soporte transfusional
- el sostén hemostático.

Medidas obstétricas

El tratamiento específico dependerá de la causa subyacente, siendo fundamental la búsqueda y extracción de restos placentarios.

En los casos de atonía uterina se utiliza masaje uterino y fármacos uterotónicos. Ante la falla de las medidas de primera línea, la utilización de prostaglandinas y el balón intrauterino están indicados.

En última instancia se consideran la embolización arterial o las medidas quirúrgicas conservadoras, siendo la histerectomía en algunos casos necesaria para salvar la vida de la paciente⁽⁹⁾.

Resucitación - Soporte transfusional

La corrección de la volemia es prioritaria apenas se identifica que la HO es severa o aparecen signos de compromiso hemodinámico.

Si bien la expansión inicial con cristaloides o coloides es crucial, se debe tratar que el volumen máximo de dichos fluidos no supere 3,5 litros.

Cuando la pérdida de sangre es masiva y ya se han incorporado fluidos para reemplazar el volumen, la instauración de una coagulopatía por pérdida de factores es inminente. Para evitar esto deben incorporarse hemoderivados en forma urgente, y está

indicada la transfusión inicial en forma empírica de glóbulos rojos (GR), plasma fresco congelado (PFC), plaquetas y crioprecipitados, si bien las guías pueden diferir en el tipo, cantidad y monitoreo del requerimiento transfusional^(10,11).

La mayor parte de las guías sugieren la transfusión de PFC y GR en una relación 1:1, si bien muchas incorporan concentrados plaquetarios en relación 1:1:1. Estos productos se utilizan como si fuesen un "shock pack" una vez que se activa el protocolo de tratamiento para HO.

Las guías no hacen diferencia en cuanto a la causa que ocasiona la hemorragia, y hay que considerar que en patologías asociadas a alto consumo de factores (alteraciones placentarias), la administración temprana de factores de coagulación es más justificada que en casos de sangrados inducidos por traumatismos o por atonía uterina.

Soporte hemostático

Monitoreo

Es fundamental, luego de las transfusiones empíricas iniciales, monitorear el estado hemostático de la paciente para poder optimizar el sostén transfusional.

Si bien no hay trabajos que determinen que las pruebas estándar de coagulación sirvan para tomar decisiones con respecto a establecer coagulopatía y decidir tratamiento transfusional, aún se utilizan en la práctica diaria y las guías las incluyen⁽¹²⁾.

Se recomienda la determinación de pruebas de hemostasia (TP, KPTT, recuento de plaquetas y fibrinógeno (fib)) cada 30-60 minutos para guiar el uso correcto de agentes hemostáticos y componentes sanguíneos⁽¹³⁾.

Muchas guías ya incluyen el uso de técnicas que evalúan las propiedades visco elásticas de la coagulación, como la tromboelastografía, que brindan información rápidamente, y han demostrado ser de gran utilidad para tomar decisiones con respecto al manejo transfusional de pacientes en situaciones agudas.

Transfusión de PFC y plaquetas

La transfusión de PFC se utiliza en la mayor parte de los casos de HO inicialmente en forma empírica. Algunas guías sugieren la administración de PFC, a dosis de 15 ml/kg, en los casos en que se encuentran valores de TP o KPTT aumentados un 50% por encima del valor normal.

Dado que en la HO es fundamental mantener normales los niveles de fib, y el PFC sólo aporta 1-3

gramos de fib por cada litro, no es el hemocomponente ideal para estos casos, dado que se necesitan grandes volúmenes y esto se vincula a mayor riesgo de sobrecarga⁽³⁾.

Con respecto a la *transfusión de plaquetas*, hay acuerdo en que es necesario mantener un nivel mayor a 50,000/mm³ durante la hemorragia aguda, por lo que se recomienda transfundir concentrados plaquetarios cuando los valores disminuyen por debajo de 75,000/mm³⁽³⁾.

Transfusión de crioprecipitados y concentrados de fibrinógeno. Rol del fibrinógeno en HO

El fibrinógeno es un componente fundamental para el mantenimiento de la hemostasia. En el contexto de una HO severa, el fib es el primer factor de coagulación que disminuye, sobre todo en determinadas situaciones, como las alteraciones de inserción placentaria y la atonía uterina, en las cuales la fibrinólisis se activa rápidamente.

La determinación del fibrinógeno es fundamental en el contexto de la HO para fines diagnósticos y para la decisión del manejo terapéutico (grado de recomendación 1C).

Estudios recientes han identificado que valores bajos de fibrinógeno previo al parto son un factor de riesgo importante para el desarrollo de HOM, y que valores bajos de fib durante el desarrollo de la hemorragia se correlacionan inversamente con la severidad de la misma⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Charbit y col., en 2007, observaron que la presencia de valores de fib menores de 200 mg/dl se asociaban al desarrollo de hemorragia severa, con un valor predictivo positivo de 100%⁽¹⁵⁾.

Dada la evidencia, la administración de productos sanguíneos en HO debe tener en cuenta la cuantificación temprana del fib, ya que ha demostrado ser el parámetro con mayor correlación al desarrollo de hemorragia masiva.

La mayor parte de las guías de soporte transfusional en sangrado, utilizan un valor de fib < 100 mg/dl como punto de corte para indicar transfusión de crioprecipitados o concentrados de fib.

En la población obstétrica, la evidencia reciente indica que el punto de corte de 200 mg/dl sería más adecuado.

El aporte de fib puede llevarse a cabo mediante la transfusión de PFC, que, como se ha descrito antes en el texto, no posee una alta concentración del mis-

mo, y por medio de la administración de crioprecipitados o de concentrado de fib.

La transfusión de crioprecipitados aporta aproximadamente 15 gr/L de fib, además de aportar factor von Willebrand y factor VIII. El concentrado de fib aporta entre 15-20 gr/L del factor.

Un pool de crioprecipitados (1 UN cada 10 kg de peso del paciente) puede aumentar el fib unos 50 mg/dl, si bien es variable de acuerdo al consumo que se esté produciendo del mismo.

Con respecto a los concentrados de fib, se requieren 60 mg/kg para aumentar el nivel plasmático del factor en 100 mg/dl.

En pacientes que desarrollan HO, tanto el aporte de concentrados de fib como de crioprecipitados fue eficaz para corregir la coagulopatía instaurada⁽¹⁷⁾.

El uso de concentrados de fib en forma preventiva, en pacientes con valores normales de fib, no ha demostrado ser efectivo⁽¹⁸⁾.

Utilización de ácido tranexámico

El ácido tranexámico (AT) es un agente antifibrinolítico que inhibe la activación del plasminógeno en plasmina.

Se ha demostrado que reduce el sangrado y la necesidad de transfusión en hemorragia masiva no obstétrica. Y, si bien en obstetricia no se ha establecido su eficacia como tratamiento de la HO a través de ensayos clínicos, cada vez se usa más en la práctica clínica.

En obstetricia, los estudios hasta el momento se centraron en el uso preventivo de AT en HO, y sobre todo en el contexto de cesárea. Un meta-análisis recientemente publicado, que incluyó 9 estudios con un total de 2453 mujeres, demostró que la incidencia de sangrados se redujo en las pacientes que habían recibido AT en forma preventiva, tanto en casos de cesárea como de parto vaginal, reduciendo en consecuencia la cantidad de transfusiones en este grupo, con efectos colaterales mínimos⁽¹⁹⁾.

En cuanto al uso de AT como tratamiento en la HO, se ha publicado un estudio randomizado con 144 mujeres con sangrado, en el cual se observó que el grupo que recibió AT tuvo menor incidencia de hemorragia severa y menor requerimiento transfusional⁽²⁰⁾, y se aguardan los resultados de un ensayo clínico multicéntrico que evaluará el efecto de la administración temprana de AT sobre la mortalidad y la necesidad de histerectomía en pacientes con HO diagnosticada⁽²¹⁾.

Si bien aún no hay gran evidencia derivada de ensayos clínicos, dados los resultados observados hasta el momento, y las ventajas de un bajo costo y un buen nivel de seguridad, el uso de AT en HO es actualmente recomendado por varias sociedades científicas, a dosis de 1 gr infundidos en 5 minutos, seguido por otra dosis a los 30-60 minutos si es necesario.

Utilización de concentrados de factor VII activado recombinante (rFVIIa)

En un estudio realizado entre 2002 y 2008, se evaluaron 94 pacientes con HO que recibieron rFVIIa. El 78% sólo recibió una dosis, observándose reducción del sangrado en el 64% de las pacientes⁽²²⁾.

Si bien en casos de HO sin respuesta al tratamiento puede ser efectivo, es una indicación off-label del producto, y, recientemente, una publicación de Cochrane del uso de rFVIIa en pacientes no hemofílicos, ha asociado su uso a eventos tromboticos arteriales y venosos⁽²³⁾.

El uso de rFVIIa sólo está indicado en caso de refractariedad al tratamiento primario, y las guías sugieren su uso sólo cuando los valores de plaquetas y fib son normales, y por lo tanto, se han agotado otras medidas para mejorar la hemostasia.

Pacientes con coagulopatías congénitas

La presencia de coagulopatías congénitas como causa de HO constituye sólo el 1% de los eventos.

El pequeño grupo de pacientes que presentan sangrado secundario a trastornos adquiridos de la hemostasia, deberán ser tratadas en forma específica, con reposición del factor faltante, además de las medidas obstétricas y de resucitación delineadas en el texto.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés

Bibliografía

1. Sentilhes L, Vayssière C, Deneux-Tharaux C, Aya AG, Bayoumeu F, Bonnet MP, Djoudi R, Dolley P, Dreyfus M, Ducroux-Schouwey C, Dupont C, François A, Gallot D, Haumonté JB, Huissoud C, Kayem G, Keita H, Langer B, Mignon A, Morel O, Parant O, Pelage JP, Phan E, Rossignol M, Tessier V, Mercier FJ, Goffinet F. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Mar;198:12-21.

2. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:270-382.
3. Guasch E et al. Massive obstetric hemorrhage: Current approach to management. *Med intensive.* 2016; 40(5):298-310.
4. Yoneyama K, Sekiguchi A, Matsushima T, Kawase R, Nakai A, Asakura H, Takeshita T. Pregnancy-associated Deaths: 31-year Experience. *J Nippon Med Sch.* 2016;83(1):6-14.
5. De Greve M, Van Mieghem T, Van Den Berghe G, Hanssens M. Obstetric Admissions to the Intensive Care Unit in a Tertiary Hospital. *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81(4):315-20.
6. James AH. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of bleeding disorders. *Haemophilia.* 2005; 11: 295–307.
7. James AH, Jamison MG. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2007;5:1165–9.
8. Anne Juul Wikkel. The role of fibrinogen and haemostatic assessment in postpartum haemorrhage. *Dan Med J.* 2015;62(4):B5055.
9. Girard T, Mörtl M, Schlembach D. New approaches to obstetric hemorrhage: the postpartum hemorrhage consensus algorithm. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27:267-74.
10. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, Hauspurg AK, Sperling JD, Chauhan SP, Rouse DJ. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:76, e1-10. 38.
11. Butwick AJ, Goodnough LT. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015 Jun;28(3):275-84.
12. Haas T, Fries D, Tanaka KA et al. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth.* 2015; 114:217–224.
13. Hunt BJ, Allard S, Keeling D, Norfolk D, Stanworth SJ, Pendry K et al. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. *Br J Haematol.* 2015;170:788-803.
14. Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Baron G, Haddaoui B, Keita H et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth.* 2012;108:984-9.
15. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Boutonnet M, Orsini M, Desconclois C et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007;5:266-73.
16. Butwick AJ. Postpartum hemorrhage and low fibrinogen levels: the past, present and future. *Int J ObstetAnesth.* 2013;22:87-91.
17. Ahmed S, Harrity C, Johnson S et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage-an observational study. *Transfus Med.* 2012; 22:344–349.
18. Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2015;114:623-33.
19. Novikova N, Hofmeyr GL. Tranexamic acid for preventing post-partum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD007872. 53.
20. Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Mayer H et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care.* 2011;15:R117. 54.
21. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu 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. *Trials.* 2010;10:40.
22. Phillips LE, McLintock C, Pollock W, Gatt S, Popham P, Jankelowitz G, Ogle R, Cameron PA. Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Anesth Analg.* 2009; 109: 1908–15.
23. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD005011.