

## Hemorragia crítica obstétrica: alternativas a la medicina transfusional

Dr. Ángel Augusto Pérez-Calatayud,\* Dr. Eduardo Daniel Anica-Malagón,\*\*  
Dra. Berenice Zavala-Barrios,\*\*\* Dra. Nardia Eneida Montesinos Peña,+  
Dra. Areli Dolores Méndez-Arreguín,\*\* Dr. Jesús Carlos Briones-Garduño+++

\* Coordinador de la Terapia Intensiva Obstétrica Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga»  
Coordinador del Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva.

\*\* Anestesiología, Medicina en el Enfermo en Estado Crítico, Diplomado de Medicina Crítica  
en Obstetricia Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».

\*\*\* Ginecología y Obstetricia, Medicina Materno Fetal, Diplomado en Medicina Crítica  
en Obstetricia Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».

+ Residente de Segundo año de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de Ecatepec Las Américas.

\*\* Residente de Segundo año de Medicina de Urgencias Hospital Juárez de México.

+++ Academia Mexicana de Cirugía, Jefe de Servicio de Ginecoobstetricia Hospital General de México  
«Dr. Eduardo Liceaga». Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Medicina Crítica Obstétrica.

### INTRODUCCIÓN

En México, en el año 2010 la hemorragia obstétrica ocupó el segundo lugar (19.6% con una tasa de  $51.5 \times 100$  mil nacidos vivos) como causa directa de muerte materna. A diferencia de la muerte materna, no hay una definición que describa con exactitud la hemorragia obstétrica, tradicionalmente se refiere a una pérdida estimada de sangre de 500 mL después de un parto vaginal y de 1,000 mL después de una cesárea, pero también se ha utilizado arbitrariamente para definir la hemorragia postparto en el segundo o tercer trimestre; sin embargo, la pérdida de sangre o hemorragia con frecuencia es subestimada, por ejemplo en la hemorragia inesperada (sin factores de riesgo identificados), la competencia clínico-quirúrgica de los médicos en el manejo de esta entidad es prioritaria, sobre todo porque el tiempo para actuar es muy corto y el médico tratante debe tener las destrezas y habilidades para controlar la hemorragia (criterio quirúrgico, experiencia en cirugías como la histerectomía, devascularización uterina, sutura de compresión uterina, ligadura de arterias hipogástricas, etc. Los signos de compromiso de la oxigenación sistémica incluyen: hipotensión arterial sistólica y taquicardia durante el sangrado activo, con extracción de oxígeno inferior a 50%, la presencia de un electrocardiograma con depresión del ST >

0.1 mV de aparición reciente, elevación del ST > 0.2 mV de aparición reciente, evidencia ecocardiográfica de trastornos de la motilidad miocárdica, la isquemia cerebral no valorable bajo efecto anestésico, diversos grados de deterioro del estado de conciencia e hipoperfusión renal (oliguria). El choque hemorrágico es un síndrome secundario a la pérdida aguda del volumen circulante, con incapacidad cardiorrespiratoria y baja disponibilidad de oxígeno para suplir las necesidades tisulares, causando daño en diversos órganos, por incapacidad para mantener la función celular. El diagnóstico de choque desde el punto de vista clínico se expresa por hipotensión arterial con TA sistólica < 90 mmHg, signos de hipoperfusión tisular: oliguria, deterioro del estado de la conciencia, signos cutáneos como palidez, hipotermia distal y llenado capilar retardado<sup>(1)</sup>.

El objetivo de esta revisión es dar a conocer las nuevas terapias hemostáticas dirigidas al manejo de la hemorragia crítica obstétrica y la propuesta de un algoritmo de manejo basado en la evidencia actual.

### DEFINICIONES

Se define a la hemorragia obstétrica grave, como la pérdida sanguínea de origen obstétrico, con presencia de alguno de

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

los siguientes criterios: pérdida del 25% de la volemia, caída del hematócrito mayor de 10 puntos, presencia de cambios hemodinámicos o pérdida mayor de 150 mL/min<sup>(2)</sup>.

La hemorragia postparto se refiere a la pérdida sanguínea de más de 500 mL posterior a un parto vaginal, o la pérdida de más de 500 mL posterior a una cesárea. También se ha definido como la disminución del nivel de hematócrito de 10% (ACOG 2006). Se considera como primaria si ocurre dentro de las primeras 24 horas posteriores al nacimiento y su causa principal es la atonía uterina (80% de los casos)<sup>(2)</sup>.

El último Consenso de Hemorragia Obstétrica agrega la hemorragia obstétrica grave persistente la cual se define como la presencia de sangrado activo > de 1,000 mL dentro de las primeras 24 horas posteriores al parto, que continúa a pesar del tratamiento inicial con uterotónicos<sup>(1)</sup>, y la hemorragia obstétrica en curso, incontrolable o activa que se define como la pérdida de más de 2,000 mL de sangre<sup>(1)</sup>.

## ACTUALIDADES EN EL MANEJO TRANSFUSIONAL DE LA HEMORRAGIA OBSTÉTRICA

Los productos sanguíneos (paquete globular, plasma fresco congelado, plaquetas y crioprecipitados) juegan un papel esencial en el manejo de estos pacientes, ya sea durante la reanimación o el tratamiento definitivo<sup>(3)</sup>. La transfusión temprana, definida como aquella que se requiere en las primeras 24 horas del ingreso, es requerida en cerca de 5% que ingresa al hospital y cerca de 3% llega a requerir transfusión masiva. Los componentes sanguíneos son recursos de alto valor; sin embargo, su empleo ha demostrado ser un factor de riesgo para complicaciones infecciosas y no infecciosas (TRALI, TACO), desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica, falla orgánica múltiple y muerte. Una política de transfusión liberal puede introducir aun más el riesgo de un paciente que ya está comprometido<sup>(3-5)</sup>. La sangre se diluye con el tratamiento de líquidos intravenosos<sup>(6)</sup>. Ésta disminuye la concentración de células sanguíneas, plaquetas y factores de la coagulación. Una disminución celular eritrocitaria ocasiona anemia con disminución de la capacidad de transporte de O<sub>2</sub>, con un efecto indirecto en la coagulación. Las células rojas tienden a permanecer en el centro del vaso sanguíneo y empuja a las plaquetas a la periferia cerca del endotelio<sup>(7)</sup>. La activación primaria de la coagulación es ocasionada por la interacción entre las plaquetas y este endotelio<sup>(8)</sup> y el descenso del hematócrito pueden ser causa de disfunción plaquetaria y trombocitopenia.

El fibrinógeno es el principal factor hemostático que disminuye a un valor crítico (< 2 g en embarazo y puerperio) seguido de la protrombina y finalmente las plaquetas<sup>(9)</sup>. Esta dilución también ocurre cuando la terapia transfusional se indica sin mantener una proporción entre el número de concentrados eritrocitarios y los productos hemostáticos sanguíneos<sup>(6,10)</sup>. El concepto de cirugía de control de daños en trauma enfatiza

la normalización de la fisiología de la coagulación y el uso de protocolos en transfusión masiva con una proporción establecida<sup>(11)</sup> (proporción americana 1:1:1 y europea de 2:1:1 hasta 3:1:1 entre concentrados eritrocitarios, plasma fresco congelado y crioprecipitados). Este esquema de reanimación de la coagulación se da para evitar la dilución de factores de la coagulación. Sin embargo, existen otros métodos como en Austria basados en la tromboelastometría, método que se enfoca en el tratamiento específico de la alteración de la coagulación y con este método se vuelve crítico el uso de productos concentrados como el concentrado de fibrinógeno.

Debido a que la hemorragia presenta pérdida de la sangre total, los componentes hemostáticos de la sangre se reducirán de manera inevitable durante el sangrado activo. Como consecuencia la habilidad hemostática se verá reducida en casos de hemorragia grave por consumo. Esto ocurre con un lecho placentario abierto en la superficie endometrial, el consumo excesivo de estos factores se observa entonces en situaciones patológicas como la coagulación intravascular diseminada, abrupción placentaria, feto muerto retenido, embolismo de líquido amniótico y posterior al choque hemorrágico<sup>(6,12)</sup>. Estas condiciones se acompañan usualmente de una hiperfibrinólisis excesiva<sup>(13)</sup>, durante la fibrinólisis el coágulo se disuelve de manera prematura, y en el peor escenario se disolverá antes de una adecuada hemostasia, generada por el entramado de fibrina<sup>(14)</sup>.

## MONITOREO DE LA COAGULACIÓN A LA CABECERA DEL ENFERMO: PRUEBAS VISCOELÁSTICAS DE LA COAGULACIÓN

El retardo en los resultados de las pruebas globales de coagulación para la toma de decisiones clínicas en la transfusión de productos sanguíneos pone en peligro la supervivencia de los pacientes con sangrado activo. Existen reportes en la literatura de que el tiempo de espera de un resultado de pruebas globales de la coagulación puede ser de hasta 40 minutos. Además se debe prever que una vez que tenemos los resultados, el estado de la coagulación será completamente distinto al que se tenía 40 minutos antes, en especial en las pacientes con hemorragia activa. La tromboelastometría ROTEM ofrece información valiosa del estado de la coagulación en pacientes obstétricas en estado crítico y permiten el inicio temprano de la terapia transfusional dirigida a los trastornos específicos<sup>(15,16)</sup>. Collins<sup>(17)</sup> reportó como resultado de sus investigaciones que la tromboelastometría ofrece una opción para el monitoreo de la coagulación debido a que al agregar diferentes activadores de la coagulación, que funcionan como catalizadores, se agilizan los procesos químicos y se optimiza el tiempo de obtención de resultados, constituyendo así al FIBTEM A5 (amplitud después de cinco minutos de formación del coágulo), como el biomarcador temprano para predicción de hemorragia obstétrica más importante disponible. Este mismo autor menciona que

en su investigación las embarazadas con fibrinógeno de 2 a 2.9 g/L o FIBTEM de 10 a 15 mm tienen una alta proporción de pérdidas hemáticas mayores a 2,500 mL y una alta frecuencia de transfusiones o procedimientos invasivos, todo lo cual se ve incrementado en mujeres con fibrinógeno por debajo de 2 g/L o FIBTEM menor a 10 mm<sup>(17)</sup>.

La selección adecuada de estas pruebas, junto con el conocimiento de la utilidad de cada ensayo en diferentes situaciones clínicas, puede ser crítico para el diagnóstico correcto y oportuno de la coagulopatía durante la hemorragia obstétrica<sup>(16)</sup>.

En algunas Guías de Práctica Clínica Internacionales la tromboelastometría ROTEM y en especial el FIBTEM se ha convertido en el estándar diagnóstico para el manejo de las pacientes con hemorragia crítica obstétrica<sup>(18,19)</sup>.

## FÁRMACOS HEMOSTÁTICOS

### Concentrado de fibrinógeno para manejo de la hemorragia obstétrica

El fibrinógeno (factor de coagulación I) está presente en la sangre con un valor normal de 2.0 a 4.5 g/dL. Durante la activación de la coagulación la trombina convierte el fibrinógeno a polímeros de fibrina formando la base de sostén del coágulo<sup>(20)</sup>. Durante el embarazo el nivel del fibrinógeno aumenta en promedio hasta 5 g/dL (3.7-6.1 g/dL)<sup>(21)</sup>. Un nivel bajo de fibrinógeno o una reducción de su función ocasiona una grave disfunción de la hemostasia, pero el nivel de fibrinógeno óptimo en este escenario continúa en debate<sup>(22)</sup>. Durante la hemorragia activa los niveles de fibrinógeno pueden disminuir por consumo o dilución. Charbit<sup>(23)</sup> investigó en 128 mujeres con hemorragia obstétrica y encontró que una asociación entre los niveles de fibrinógeno por debajo de 2 g/dL estaban asociados a la presencia de hemorragia grave. Con un valor predictivo positivo del 71 a 100%. Existen otros reportes con hallazgos similares<sup>(21,22)</sup>.

El fibrinógeno puede ser sustituido con el uso de PFC, utilizando crioprecipitados, o con el concentrado de fibrinógeno. En el cuadro I se muestran las diferentes concentraciones de fibrinógeno de cada uno de los hemoderivados<sup>(24,25)</sup>. En contraste con el PFC y los crioprecipitados, la inactivación viral del concentrado de fibrinógeno son incluidos en el proceso de manufactura, por lo que el riesgo de transmisión es mínima<sup>(26)</sup>. La concentración de fibrinógeno se encuentra estandarizada y la administración de volumen es relativamente baja. El tiempo de administración es corto, debido a que no requiere de descongelación<sup>(27)</sup>. El concentrado de fibrinógeno ha demostrado ser efectivo y bien tolerado en diferentes escenarios clínicos. El riesgo de trombosis en 22 años de farmacovigilancia ha demostrado ser bajo y tiene un perfil de mayor eficacia en comparación con el PFC<sup>(28)</sup>.

Makino<sup>(29)</sup> demostró en un estudio de 99 pacientes con hemorragia postparto que la administración del concentrado

de fibrinógeno es segura en pacientes que requieren manejo con dos defunciones de 99 pacientes estudiadas y con un aumento del fibrinógeno plasmático posterior a la administración de 32.9 mg/dL por cada gramo de fibrinógeno administrado.

### Concentrado de complejo protrombínico

El concentrado de complejo protrombínico (CCP) es un fármaco purificado con actividad hemostática derivada de una mezcla de plasma (Cuadro II). Empezó a utilizarse con fines clínicos desde 1970 como una fuente de factor IX para tratar pacientes con hemofilia B<sup>(26)</sup>. Los primeros CCP obtenidos comercialmente contenían tres factores de la coagulación II, IX y X, aunque algunos concentrados en Europa contenían cuatro factores, en los que se incluía el factor VII en pequeñas porciones. Actualmente los CCP contienen los factores de coagulación dependiente de la vitamina K (II, VII, IX y X) y están indicados principalmente para revertir los efectos de los antagonistas de la vitamina K (acenocumarina y warfarina). Indicación que ha demostrado un efecto superior al plasma fresco congelado (PFC) al disminuir la tasa de transfusión/hemorragia en pacientes con sangrado activo que se encontraban bajo tratamiento con estos componentes y que requerían procedimientos<sup>(29,30)</sup>.

Todos los factores incluidos en los CCP son esenciales en los procesos hemostáticos. De éstos, el complejo formado por el factor tisular y el factor VIIa se produce durante la fase inicial del proceso de coagulación y a la vez se encarga de activar el factor IX y el X. El factor Xa genera pequeñas cantidades de trombina (por la activación de protrombina), esto amplifica y propaga la señal procoagulante, hasta que se forma el complejo protrombinasa (Xa-Va, fosfolípidos y calcio). Este complejo induce una formación rápida y efectiva de grandes cantidades de trombina y subsecuentemente de fibrinógeno en el sitio de daño la hemostasia debida a deficiencia de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, favoreciendo una normalización del INR (< 1.3) del tiempo de protrombina siempre y cuando se administre a una dosis adecuada<sup>(31)</sup>. Este efecto de reversión provocado por CCP es más rápido y más completo que cuando se administra PFC; en diferentes ensayos se ha observado que el efecto de revertir la hemostasia por el PFC valorado por el INR es dosis-dependiente pero no lineal, ya que las dosis estándar de PFC (15-20 mL/kg) logran una reducción significativa del INR pero que no sea necesaria la infusión de un volumen más grande de PFC (30 mL/kg). Las diferencias entre los CPP y el PFC podrían resumirse al observar que los CPP proveen efectos más completos de reversión, están disponibles de manera inmediata (no requieren pruebas cruzadas ni descongelamiento), son completamente seguros, ya que no inducen lesión pulmonar inducida por transfusión y son administrados de manera más rápida (el volumen necesario es menor con CCP evitando sobrecarga hídrica)<sup>(32)</sup>.

**Cuadro I.** Comparación de fuentes de fibrinógeno.

Opción terapéutica	Constituyente	Almacenamiento	Concentración de fibrinógeno	Inactivación viral
Plasma fresco congelado	Contiene todos los factores de coagulación y otras proteínas.	A -18 °C hasta 12 meses; una vez descongelado (30 a 37 °C debe ser almacenado de 1 a 6 °C y administrarse en las primeras 24 horas.	1 a 3 gramos/litro	Se puede realizar por inactivación viral o plasma reducido.
Crioprecipitados	Contiene el factor de coagulación VII y XIII así como fibrinógeno y Factor de Von Willebrand.	A -18 °C hasta 18 meses.	Aprox. 15 gramos/litro	Se puede realizar por inactivación viral o plasma reducido.
Concentrado de fibrinógeno	Fabricado a partir de plasma humano a un polvo liofilizado.	Principalmente fibrinógeno y algunas proteínas constituyentes.	15 a 20 gramos/litro	Hecho de plasma al que se le realizó inactivación viral, paso de remoción.

**Cuadro II.** Componentes del concentrado de complejo protrombínico.

Componente	Concentración
Proteína total Factor II	120 a 180 mg
Factor VII	380 a 800 unidades
Factor IX	200 a 500 unidades
Factor X	400 a 620 unidades
Proteína C	500 a 1,020 unidades
Proteína S	420 a 820 unidades
Heparina	240 a 680 unidades
Antitrombina III	8 a 40 unidades
Albúmina humana	4 a 30 unidades
Cloruro de sodio	40 a 80 mg
Citrato de sodio	60 a 120 mg
Ácido hidrocórico	40 a 80 mg
Hidróxido de sodio	Pequeñas cantidades

La experiencia del uso del concentrado de complejo protrombínico en la paciente obstétrica es anecdótico hasta el momento por lo que es indispensable el realizar estudios controlados y de bioseguridad sobre su utilización.

## AGENTES ANTIFIBRINOLÍTICOS

### Ácido tranexámico y $\epsilon$ -aminocaproico

Una vez que se forma el coágulo, a base de fibrina y plaquetas activadas, se activa el proceso del sistema fibrinolítico en oposición al anterior para evitar la trombosis. Para lograr el balance de los efectos pro-coagulantes que ocurren de

manera natural en el embarazo la fibrinólisis se encuentra incrementada<sup>(33)</sup>. La presencia de hipoperfusión tisular como la hemorragia o la preeclampsia, puede llevar a una sobre-regulación de la trombomodulina, un receptor de trombina. Este receptor interactúa con la trombina llevando a la activación de la vía de la proteína C. La proteína C es un anticoagulante natural que inhibe de manera irreversible al factor Va y VIIIa y mejora la fibrinólisis a través de la inhibición del inhibidor del activador del plasminógeno 1<sup>(34)</sup>. Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico y  $\epsilon$ -aminocaproico) inhiben de manera competitiva la fibrinólisis al bloquear los sitios de unión de la lisina a las moléculas de plasminógeno, previniendo la activación de plasminógeno a plasmina<sup>(35)</sup>. Limitar la fibrinólisis ha sido sugerido como primer paso en el tratamiento de la coagulopatía adquirida de la hemorragia postparto<sup>(14)</sup>.

El uso profiláctico del ácido tranexámico (AT) a dosis de 1 gramo o 10 a 15 mg/kg ha sido reportado en múltiples estudios controlados, para reducir la pérdida sanguínea sin complicaciones mayores. En el caso del ácido  $\epsilon$ -aminocaproico no existe evidencia sobre su uso en hemorragia obstétrica, pero es el único antifibrinolítico disponible en México y por ese motivo se utiliza a dosis de 4 gramos en infusión para una hora y continúa con un gramo por hora hasta tener evidencia de haber detenido la fibrinólisis. Revisiones recientes soportan con evidencia el uso en el manejo de la hemorragia obstétrica<sup>(36)</sup>. Actualmente existe un protocolo internacional con más de 15,000 pacientes con diagnóstico de hemorragia obstétrica (WOMAN trial)<sup>(37)</sup> donde se usa una dosis de 1 gramo de AT y una dosis extra en caso de sangrado continuo.

Las Guías de la Organización Mundial de la Salud de hemorragia obstétrica 2012, en el caso de hemorragia por re-



tención placentaria, recomiendan el uso de AT como segunda línea de tratamiento en donde la oxitocina o las prostaglandinas no logran detener la hemorragia<sup>(38)</sup>.

## CONCLUSIONES

El manejo de la hemorragia obstétrica conlleva un trabajo multidisciplinario con el control mecánico y farmacológico

del sangrado a cargo del obstetra y el manejo adecuado de la coagulopatía por parte del anestesiólogo, así como la intervención temprana del equipo de Código Mater. Para el manejo de la coagulopatía por hemorragia obstétrica, el tromboelastómetro rotacional, el concentrado de fibrinógeno y los antifibrinolíticos prometen ser el eje del tratamiento de la misma con cada vez más evidencia de su eficacia en el manejo de estas pacientes.

## REFERENCIAS

1. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, El-Refaey H, England A, Federici AB. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion*. 2014;54:1756-1768.
2. Centro Nacional de Excelencias en Tecnologías en salud Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la hemorragia obstétrica en la Segunda Mitad del Embarazo y Puerperio Inmediato IMSS-162-209.
3. Clark V, Waters JH. Blood transfusions: more is not necessarily better. *Int J Obstet Anesth*. 2009;18:299-301.
4. Dupont C, Touzet S, Colin C, et al. Incidence and management of postpartum haemorrhage following the dissemination of guidelines in a network of 16 maternity units in France. *Int J Obstet Anesth*. 2009;18:320-327.
5. Sisak K, Manolis M, Hardy BM, et al. Acute transfusion practice during trauma resuscitation: Who, when, where and why? *Injury*. 2013;44:581-586.
6. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth*. 2004;51:293-310.
7. Eberst ME, Berkowitz LR. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am J Med*. 1994;96:168-179.
8. Roberts HR, Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of thrombin generation. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:32-38.
9. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*. 1995;81:360-365.
10. Johansson PI, Stensballe J. Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang*. 2009;96:111-118.
11. Hess JR, Holcomb JB, Hoyt DB. Damage control resuscitation: the need for specific blood products to treat the coagulopathy of trauma. *Transfusion*. 2006;46:685-686.
12. Fries D, Innerhofer P, Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:267-274.
13. Hossain N, Paidas MJ. Disseminated intravascular coagulation. *Semin Perinatol*. 2013;37:257-266.
14. Anneck T, Geisenberger T, Kürzl R, Penning R, Heindl B. Algorithm-based coagulation management of catastrophic amniotic fluid embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21:95-100.
15. Carroll RC, Craft RM, Langdon RJ, et al. Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thrombelastography. *Transl Res*. 2009;154:34-39.
16. Pérez-Calatayud AA, Briones-Garduño JC, Rojas-Arellano ML. Use of thromboelastography and thromboelastometry for the rational and opportune transfusion of hemoderivatives in obstetric hemorrhage. *Ginecol Obstet Mex*. 2015;83:569-577.
17. Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB, Cannings-John R, Precious E, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood*. 2014;124:1727-1736.
18. De Lange NM, Lancé MD, de Groot R, Beckers EA, Henskens YM, Scheepers HC. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67:426-435.
19. Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M, et al. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. *Thromb Haemost*. 2009;101:755-761.
20. Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, et al. Pharmacokinetic properties of a pasteurised fibrinogen concentrate. *Transfus Apher Sci*. 2005;32:239-246.
21. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009;114:1326-1331.
22. Nielsen VG, Levy JH. Fibrinogen and bleeding: old molecule new-ideas. *Anesth Analg*. 2007;105:902-903.
23. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2007;5:266-273.
24. Fenger-Eriksen C, Ingerslev J, Sorensen B, Sorensen B. Fibrinogen concentrate a potential universal hemostatic agent. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9:1325-1333.
25. Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth*. 2012;108:984-989.
26. Pereira A. Cryoprecipitate versus commercial fibrinogen concentrate in patients who occasionally require a therapeutic supply of fibrinogen: risk comparison in the case of an emerging transfusion-transmitted infection. *Haematologica*. 2007;92:846-849.
27. Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, et al. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:694-702.
28. Kozek-Langenecker S, Sorensen B, Hess JR, Spahn DR. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care*. 2011;15:R239.
29. Makino S, Takeda S, Kobayashi T, Murakami M, Kubo T, Hata T, et al. National survey of fibrinogen concentrate usage for post-partum hemorrhage in Japan: investigated by the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41:1155-1160.
30. Samama CM. Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25:784-789.
31. Liumbardo G, Bernardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus*. 2009;7:325-334.
32. Kor DJ, Stubbs JR, Gajic O. Perioperative coagulation management fresh frozen plasma. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24:51-64.
33. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29:125-130.
34. Pacheco LD, Saade GR, Gei AF, Hankins GD V. Cutting edge advances in the medical management of obstetrical hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:526-532.

35. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999;57:1005-1032.
36. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:503-516.
37. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, et al. Study protocol 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;11:1-14.
38. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2012. [Online] Available in: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502_eng.pdf?ua=1)

www.medigraphic.org.mx