

# Bleeding news



## Haemostatic support in postpartum haemorrhage: A review of the literature and expert opinion

Stefan Hofer 1, Jan Blaha, Peter W Collins, Anne-Sophie Ducloy-Bouthors, Emilia Guasch, Francesco Labate, Filipa Lança, Lill Trine Nyfløt, Kostja Steiner, Marc Van de Velde

Eur J Anaesthesiol. 2023 Jan 1;40(1):29-38. doi: 10.1097/EJA.0000000000001744.

Autora del comentario: *Dra. Sonia María Veiras. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Jefe de Sección en el servicio de Anestesia y Reanimación. Provincia de A Coruña*

La hemorragia postparto (HPP) continúa siendo la principal causa universal de muerte asociada a la gestación y responsable de la cuarta parte de muertes maternas, la mayoría en países con bajos recursos, pero también en países del primer mundo.

Clásicamente se adoptan simultáneamente medidas obstétricas, de resucitación y de tratamiento de la coagulopatía ante sangrados puerperales anómalos. El diagnóstico precoz de la coagulopatía es crucial, ya que contribuye a la progresión hacia hemorragia masiva.

Un primer obstáculo en el escenario de la HPP es precisamente su definición, para la que no hay criterios universales y que se basa en el volumen de sangrado, que es difícil de monitorizar y puede conducir a retrasos en el tratamiento.

Debería considerarse una aproximación multidisciplinar para definir HPP considerando signos vitales, síntomas clínicos y cambios en la coagulación y en la situación hemodinámica. Además, deberían desarrollarse algoritmos terapéuticos estandarizados y protocolos de hemorragia masiva para reducir el riesgo de morbilidad y mejorar la evolución de los casos de HPP.

En la fisiopatología de la HPP están implicados varios factores propios del embarazo. El flujo uterino se incrementa llegando a suponer un 10% del gasto cardiaco e incrementando el riesgo de hemorragia masiva tras el parto.

Por el contrario, otros cambios durante la gestación se encaminan a favorecer la hemostasia. Así, se incrementan el factor VIII, el factor von Willebrand y el fibrinógeno, a la vez que se reducen los factores anticoagulantes y la tasa de fibrinólisis.

Son factores de riesgo para HPP la hemorragia anteparto, la inducción del parto, los partos instrumentales y las cesáreas, la corioamnionitis, la macrosomía fetal, el polihidramnios, la anemia materna, la trombopenia, la hipofibrinogenemia, la obesidad materna, gestaciones multifetales, partos prolongados, anomalías placentarias y edad materna avanzada.

# Bleeding news



Los desórdenes hemostáticos hereditarios y la historia previa de HPP también incrementan el riesgo de HPP.

Tradicionalmente se clasifican las causas de HPP mediante la regla de las “4 T”:

- **T**ono (atonía uterina)
- **T**rauma (laceraciones, hematomas, inversión o rotura uterina)
- **T**ejido (retención de restos placentarios, placenta invasiva)
- **T**rombina (desórdenes hemorrágicos hereditarios)

La atonía uterina subyace en la mayoría de los casos de HPP.

La coagulopatía precoz no es habitual en la HPP, pero si se retrasa el diagnóstico o si el volumen de sangrado se infraestima, parece adelantarse el debut de la coagulopatía, así como en los casos de abrupcio placenta y de embolia de líquido amniótico.

La definición de HPP es variable en los distintos países y en diferentes guías de manejo, por lo que un consenso parece difícil. Además, tradicionalmente se basa en el volumen de pérdida sanguínea estimado de forma visual o mediante el pesado de las compresas ginecológicas y también por la medición de la hemoglobina. Ninguno de estos métodos ha demostrado su superioridad sobre los otros, pero claramente la estimación visual suele infraestimar las pérdidas, por lo que sería deseable asociar conceptos de tolerancia individual al sangrado, ya que una gestante puede perder más de 1000 ml de sangre sin mostrar signos clínicos, ya que su volemia se ha incrementado durante el embarazo. La taquicardia suele ser el signo más precoz de sangrado excesivo.

La falta de disponibilidad inmediata para realizar un test de laboratorio o una gasometría en algunos paritorios retrasa el reconocimiento de la HPP.

La definición de HPP debería ser multidisciplinar englobando signos vitales, síntomas clínicos y estatus de la coagulación y el ritmo de sangrado.

Se propone definir HPP como pérdida de sangre acumulada superior a 1000 ml o cualquier pérdida asociada a datos clínicos y/o analíticos de shock o de hipoperfusión tisular en las 24 horas siguientes al nacimiento.

Se sugiere el empleo de tests viscoelásticos (TVE) como método de reconocimiento precoz de la coagulopatía por su rapidez y por la evidencia de correlación moderada con los niveles de fibrinógeno medidos por método de Clauss. Sin embargo, los TVE son más costosos que las pruebas de laboratorio estándar y no están disponibles en todos los centros hospitalarios.

# Bleeding news



Los niveles bajos de fibrinógeno (< 2 gramos/litro) durante el parto o en puerperio precoz son un buen predictor de de progresión a HPP severa, aunque el umbral exacto para la reposición de este factor no está claro. La importancia de monitorizar los niveles de fibrinógeno durante el parto parece obvia, pero no así la monitorización anteparto, en la que la literatura es contradictoria.

En la mayoría de casos de HPP, las primeras maniobras terapéuticas son obstétricas, mediante administración de uterotónicos, medidas de compresión manual uterina, extracción de restos placentarios, sutura de desgarros o implante de balón intrauterino para taponamiento.

El tratamiento de la coagulopatía debería considerarse de forma precoz y simultáneamente a las estrategias enumeradas. Las herramientas prohemostáticas en HPP incluyen el ácido tranexámico, la reposición de factores de coagulación a través de concentrados de factores o de plasma fresco congelado y las plaquetas.

El ácido tranexámico (TXA) demostró reducir la mortalidad por sangrado puerperal en el estudio WOMAN, aunque el beneficio de su uso profiláctico durante el parto vaginal no pudo demostrarse en el estudio TRAAP. El estudio TRAAP2 evidenció reducción de la hemorragia con el uso profiláctico de oxitocina y TXA en casos de nacimiento por cesárea.

El fibrinógeno debe ser suplementado y restaurado a niveles plasmáticos superiores a 2 gramos/litro mediante la administración de concentrados de este factor o con crioprecipitado en casos de HPP, sin embargo, la evidencia es insuficiente para defender una administración precoz y sistemática de fibrinógeno para mejorar la evolución de la HPP (estudios FIB-PPH, OBS2 y FIDEL).

El empleo precoz de crioprecipitado en HPP fue estudiado en el ensayo ACROBAT con resultados preliminares prometedores.

El empleo de concentrado de complejo protrombínico y de factor VII recombinante activado no está amparado por ningún ensayo clínico y por tanto no se recomienda de forma general.

Los algoritmos de actuación pueden disminuir los requerimientos transfusionales y la morbilidad asociada a HPP. Se sugiere iniciar terapia hemostática guiándose por el volumen de sangrado, administrando TXA (1 gramo, máximo 3 horas tras el nacimiento) si éste es > 500 ml y estableciendo monitorización estricta más test de laboratorio o TVE.

Se administrará concentrado de fibrinógeno si se evidencia deficiencia (FIBTEM < 12 mm ó Clauss < 2 gr/l), con dosis inicial recomendada de 4 gramos.

El recuento plaquetario debe mantenerse por encima de 50.000 y el consenso es transfundir plaquetas ya en cifras de 75.000. En los raros casos de persistencia de sangrado se propone el uso de concentrado de factor XIII para estabilizar la malla de fibrina.

# *Bleeding news*



Como último recurso se propone recurrir a la administración de Factor VII recombinante activado, aunque su seguridad y eficacia están por determinar. Al igual que el empleo de un algoritmo de actuación, se defiende que cada institución promueva la formación y el entrenamiento mediante simulación de casos de HPP, así como el registro y la revisión de los casos de HPP en orden a establecer aspectos de mejora.

# Bleeding news



## Acute obstetric coagulopathy during postpartum hemorrhage is caused by hyperfibrinolysis and dysfibrinogenemia: an observational cohort study

Lucy de Lloyd, Peter V Jenkins, Sarah F Bell, Nicola J Mutch, Julia Freyer Martins Pereira, Pilar M Badenes, Donna James, Anouk Ridgeway, Leon Cohen, Thomas Roberts, Victoria Field, Rachel E Collis, Peter W Collins

*Eur J Anaesthesiol.* 2023 Jan 1;40(1):29-38. doi: 10.1097/EJA.0000000000001744.

Autora del comentario: Dra. Raquel Ferrandis Comes. *Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. Miembro del grupo de trabajo SEDAR-COVID.*

La coagulopatía que se produce en una hemorragia postparto (HPP) no ha sido correctamente descrita. Se ha intentado relacionar con otras entidades mejor conocidas, como la coagulación intravascular diseminada (CID) o la coagulopatía asociada al trauma (ATC), en aras de proponer un manejo adecuado, pero sigue considerándose una entidad diferente. Entre estas diferencias cabe destacar que la situación basal o “pre-sangrado”, que en la gestante a término es fisiológicamente pro-coagulante, dado que en el tercer trimestre del embarazo se produce un aumento de factores pro-coagulantes (como el fibrinógeno) al tiempo que disminuyen los anticoagulantes, lo que altera la interpretación de los valores analíticos. Otra característica a tener en cuenta es la posibilidad de que la coagulopatía preceda al sangrado, como ocurriría en la embolia de líquido amniótico o en alteraciones de la placenta.

En base a un estudio realizado en algo más de 500 pacientes que sufrieron HPP, los autores observaron que la aparición de coagulopatía se presentaba, de forma general, en pacientes con pérdidas superiores a 3 litros y se encuadró como coagulopatía dilucional. Estas pacientes presentaron una disminución progresiva de factores (por consumo y dilución por fluidoterapia), que se mantuvieron en rango de normalidad para la no embarazada hasta que el sangrado era mayor a 3 litros, sin presentar aumento de dímero D (DD), por lo que se descartó el componente de CID. Además sólo un 2% de estas pacientes se caracterizaban por un fibrinógeno basal inferior a 2 g/dl, que ya ha sido descrito por otros autores como un factor de riesgo y pronóstico de desarrollo de una HPP masiva. Junto al fibrinógeno se han observado niveles bajos de factor XIII, sin poder determinar los niveles mínimos hemostáticos en una paciente embarazada. En estas situaciones, la administración de plasma fresco congelado no ha mostrado ser eficiente.

No obstante, un pequeño subgrupo de pacientes presentó de forma más precoz coagulopatía severa caracterizada por disfibrinogenemia e hiperfibrinólisis, que los autores describen como *acute obstetric coagulopathy* (AOC). LA fibrinólisis se evaluó por los niveles de plasminógeno, DD y del complejos plasmina/antiplasmina (PAP). Los niveles de PAP en las pacientes que presentaron AOC

# Bleeding news



## The Role of Thromboelastography during the Management of Postpartum Hemorrhage: Background, Evidence, and Practical Application

Rachel Collis, Sarah Bell

*Semin Thromb Hemost.* 2023 Mar;49(2):145-161. doi: 10.1055/s-0042-1757895. Epub 2022 Nov 1.

Autora del comentario: *Dra. Pilar Marcos. Medicina Intensiva. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.*

### Introducción

El 80% de la mortalidad materna se debe a la hemorragia postparto (HPP) que se asocia con coagulopatía, especialmente **hipofibrinogenemia**. Para guiar su tratamiento se utilizan los test de coagulación convencionales (TCC), que pueden llegar a tardar una hora y, los test viscoelásticos - point of care (TVE-POC), que aportan un diagnóstico rápido (diez minutos) y una monitorización continuada. A pesar de ello, no existe una evidencia científica concluyente sobre el uso de los TVE-POC en la HPP.

El artículo que comentamos es una **fantástica puesta al día** sobre el tema: definiciones, etiología, tipos de coagulopatía y su tratamiento [TCC y TVE-POC (ROTEM y TEG)].

### Definición de hemorragia postparto

Se basa en las pérdidas sanguíneas durante las 24 horas posteriores al parto. La mayoría de guías y la OMS definen la HPP como el sangrado  $\geq 500$  mL, considerándose severo cuando se estima en  $\geq 1000$  mL, independientemente del método del parto.

### Cambios en la coagulación durante el embarazo

El **embarazo** prepara a la mujer para evitar la hemorragia masiva durante el parto, convirtiéndose en un **estado protrombótico**. Este hecho se debe a un incremento en los factores de coagulación, sobre todo del **fibrinógeno** (llegando a alcanzar los 4-6 g/L) y del **factor VIII** (responsable del acortamiento del TP y del TTPa). El único factor que desciende durante el embarazo es el factor estabilizador del coágulo (**factor XIII**).

# Bleeding news



## Coagulopatía de la hemorragia postparto

La coagulopatía de la HPP se debe fundamentalmente a la **pérdida de fibrinógeno**. De ahí que sea el pilar fundamental de su tratamiento. Durante la HPP el déficit de factores ocurre infrecuentemente, exceptuando en las situaciones de hemorragia masiva con pérdida de > 2000 mL de sangre. De la misma manera, la trombocitopenia sólo se ha descrito en el 10% las HPP, y en muy pocas ocasiones es significativa. La transfusión empírica de ratios transfusionales de plasma fresco congelado (PFC) versus concentrados de hematíes no ha sido estudiada en la HPP y se ha asumido la evidencia existente en la hemorragia masiva del paciente traumatizado.

## Coagulopatía de la hemorragia postparto en función de la etiología de la hemorragia.

- **Temprana.** Debida a una pérdida de fibrinógeno por consumo. Se asocia sobre todo a la HPP por desprendimiento de placenta.
  - **Tardía.** Debida a la persistencia del sangrado, donde la pérdida y dilución de los factores de coagulación tienen un papel más importante.
1. **Atonía uterina o trauma uterino.** Responsables de > 80% de las HPP, pero la proporción de pacientes que llegan a desarrollar coagulopatía es muy baja y, se debe a pérdida de **fibrinógeno**. Se ha demostrado que incluso en pérdidas de más de 2000 mL sólo el 20% de las pacientes presentaron valores de fibrinógeno < 2 g/L. En estas situaciones es recomendable guiar la transfusión por TVE-POC.
  2. **Retención de productos de la concepción.** No se considera una causa de HPP por sí misma, sino que se encuentra muy ligada a la presencia de atonía uterina.
  3. **Placenta previa / Placenta accreta.** Ocurre en el 0,5% de los embarazos y, la accreta, en el 0,05%. En estos casos la pérdida de sangre se produce muy rápidamente ocasionando una grave coagulopatía y haciendo de la cirugía un reto. La causa principal se debe a hipofibrinogenemia, que en el caso de la placenta accreta puede presentarse hasta en el 39,5% de las pacientes. En estas situaciones es recomendable guiar la transfusión por TVE-POC.
  4. **Desprendimiento de placenta.** Ocurre en el 0,65% de los embarazos. En esta patología la HPP puede ser grave y precoz. El desprendimiento de placenta es la etiología más frecuentemente asociada a **hipofibrinogenemia** (40% HPP). Se pueden llegar a necesitar hasta 10 g de

# Bleeding news



fibrinógeno para corregir la coagulopatía y controlar la hemorragia. Una reposición tardía del fibrinógeno lleva a la hemorragia masiva, rápidamente. A diferencia del resto de etiologías, también está implicada la **plaquetopenia** con valores  $< 75 \times 10^9/L$ . En estas situaciones es recomendable guiar la transfusión por TVE-POC.

- 5. Embolia de líquido amniótico.** La coagulopatía se que produce se debe al consumo masivo de **fibrinógeno y factor V**. Posteriormente, tiene lugar la **plaquetopenia y el consumo de factores**. En esta patología se produce una **hiperfibrinólisis precoz** y su tratamiento precoz con ácido tranexámico es fundamental. En estas situaciones es recomendable guiar la transfusión por TVE-POC.
- 6. Preeclampsia.** Ocurre en un 5% de los embarazos y cuando se complica con el síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticos y plaquetopenia) pueden desarrollar coagulopatía hasta el 15% de las pacientes. Además, el desprendimiento de placenta se asocia con la preeclampsia, por lo que la coagulopatía suele ser mixta.
- 7. Sepsis.** Aquí se mezcla la HPP con una infección y el manejo puede ser muy complejo ya que se pueden ver alterados tanto el fibrinógeno como los factores de coagulación como las plaquetas.

## Algoritmos de tratamiento de la HPP basados en TVE-POC

Recordemos los parámetros que nos proporcionan los TVE-POC:

**CT (ROTEM) / R(TEG):** Tiempo que tarda en iniciarse la formación del coágulo. Depende de los factores de coagulación o de la presencia de heparina.

**CFT (ROTEM) / K (TEG):** Tiempo que tarda la amplitud del coágulo en pasar de 2 a 12 mm. Depende del fibrinógeno y de las plaquetas.

**A5, A10, A20 (MA) (ROTEM) / A5, A10, A20 (MCF) (TEG):** Amplitud del coágulo a los 5, 10, 20 minutos (máxima amplitud). Depende del fibrinógeno, plaquetas y factor XIII.

**LY 30 (ROTEM) / ML 30 (TEG):** Porcentaje de lisis del coágulo a los 30 minutos.

# Bleeding news

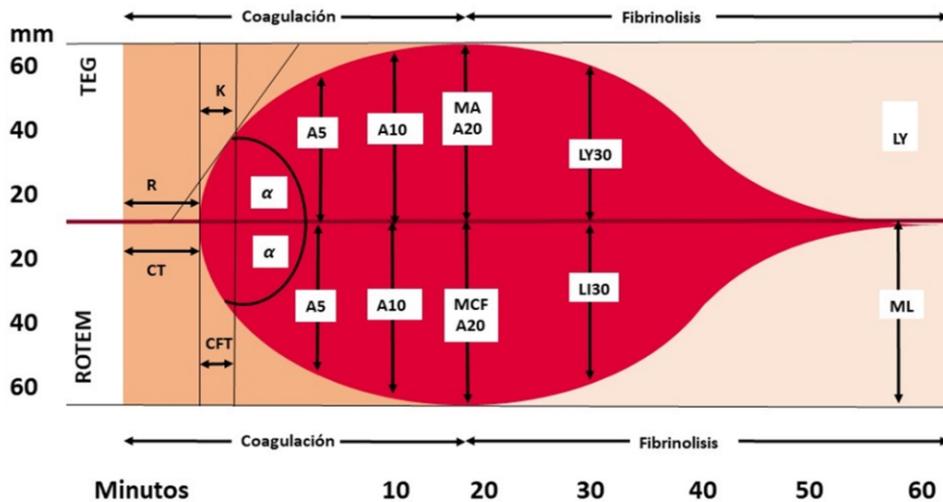


Figura 1. Descripción de los TVE-POC (ROTEM y TEG).

**Administración de fibrinógeno guiada por TVE-POC:** Resulta muy útil. Así, se ha demostrado que un punto de corte de MA 10 (TEG) de 17 mm y de 11 mm en el FIBTEM A5 (ROTEM) predicen un fibrinógeno Clauss < 2 g/L, con una sensibilidad del 0,74-0,76; una especificidad del 0,96-0,97; un valor predictivo positivo del 0,54-0,57 y un valor predictivo negativo del 0,98-0,99.

**Administración de PFC guiada por TVE-POC:** No se han encontrado todavía triggers robustos que nos permitan guiar la transfusión de concentrado de complejo protrombínico o de PAFC mediante TVE-POC. Se debe a la baja incidencia de déficit de factores en la HPP. Tampoco se recomienda el uso temprano de PFC en el tratamiento de la HPP ya que contiene una muy baja cantidad de fibrinógeno ( $\approx$  2 g fibrinógeno / 1L de PFC).

**Administración de plaquetas guiada por TVE-POC:** No se han encontrado todavía triggers robustos que nos permitan guiar la transfusión de plaquetas mediante TVE-POC. Se debe a la baja incidencia de plaquetopenia en la HPP.

**Fibrinólisis y administración de ácido tranexámico guiada por TVE-POC:** El ensayo clínico WOMAN (Lancet 2017) demostró que la administración precoz de ácido tranexámico (1 + 1 g) disminuía la mortalidad de la HPP, sin presentar mayor riesgo de trombosis. El ensayo no se realizó en base a ningún test viscoelástico, por lo que la administración de ácido tranexámico no debe suspenderse porque no exista hiperfibrinólisis en el TVE-POC. Probablemente la explicación se debe a que el ácido tranexámico reduce los productos de degradación del fibrinógeno y el complejo plasmina-antiplasmina.

# Bleeding news



Resumen del Algoritmo de tratamiento sugerido por anestesiología de Cardiff (Gales)

**1) ¿La pérdida sangre estimada > 1000 mL?:**

1. Si paciente con enfermedad de von Willebrand, antiagregada o anticoagulada consultar con el hematólogo.
2.  $Ca^{2+} > 1 \text{ mmol/L} + \text{pH} > 7,2 + \text{temp} > 36^\circ \text{C}$ .
3. **Ácido tranexámico** si no se ha administrado (1g y si persiste el sangrado 1g más).

**2) ¿Existe hipofibrinogenemia? (Fibrinógeno  $\leq 2 \text{ g/L}$ ):**

1. FIBTEM A5 = 7-11 mm o CFF A10 = 10-17 mm → **4 g fibrinógeno**.
2. FIBTEM A5 < 7 mm o CFF A10 < 10 mm → **6 g fibrinógeno**.

Donde FIBTEM (ROTEM) y CFF (TEG) son los canales que analizan el fibrinógeno.

**3) Si sigue sangrando repetir test viscoelástico antes de nueva acción, para asegurar que el fibrinógeno ya está corregido. Si no lo está de nuevo administrar fibrinógeno. Si lo está:**

**4) ¿Existe alteración en los factores de coagulación?: TP / TTPA elevados**

1. EXTEM CT > 75 seg o CK-R > 7,6 min Ganancia de peso > 50 Kg **4 Unidades PFC**.
2. EXTEM CT > 75 seg o CK-R > 7,6 min Ganancia de peso  $\leq 50 \text{ Kg}$  **3 Unidades PFC**.

**5) Si sigue sangrando comprobar número de plaquetas en sangre:**

1. Plaquetas  $\leq 75 \times 10^9/\text{L}$  → **1 Pool plaquetas**.

## Conclusiones

En la HPP está muy frecuentemente implicado el déficit de fibrinógeno. Menos frecuente son el déficit de factores de coagulación y de plaquetas.

La evidencia científica actual sugiere:

- La administración de **ácido tranexámico** como primer tratamiento de la HPP, sin necesidad de ser guiada por TVE-POC.
- La administración de **fibrinógeno** se recomienda guiarla por TCC o TVE-POC. Éstos últimos son preferibles por su temprano resultado.
- La administración de **PFC** se puede dirigir mediante TCC o TVE-POC, si bien la evidencia de estos últimos es escasa.
- La administración de **plaquetas** se puede dirigir mediante TCC, pero no existe suficiente evidencia para dirigirla mediante TVE-POC, en parte, por la baja incidencia de plaquetopenia en la HPP.

# Bleeding news



fue 30 veces superior al resto de pacientes que presentaron HPP; niveles también superiores a los observados en la ATC. Esta hiperfibrinólisis masiva se ha postulado como uno de los mecanismos de la disfibrinogenemia, por la interferencia que producirían los productos de degradación del fibrinógeno con la polimerización del mismo. Estas pacientes presentaron, además, niveles especialmente bajos de FV, FVIII y FXIII, lo que apunta hacia un consumo específico de un grupo de factores y no generalizado.

Los autores describen, por tanto, la AOC con un patrón clínicamente indistinguible de la embolia de líquido amniótico. No obstante, sólo en un caso de pacientes con AOC se diagnosticó. A la inversa, otras pacientes con alteraciones placentarias presentaron HPP sin AOC. Este hecho dificulta la caracterización de pacientes con riesgo de sufrir AOC, que se debe sospechar en toda paciente con HPP, bajo nivel de fibrinógeno y gran aumento de DD.

Respecto al pronóstico, la presencia de AOC se ha relacionado con un aumento de la morbi-mortalidad materna y neonatal. En este punto los autores resaltan la importancia del pronto diagnóstico del déficit de fibrinógeno y su reposición (con cantidades superiores a las utilizadas en otros escenarios), así como de antifibrinolíticos. Con ello, los autores consiguieron que la necesidad transfusional de las pacientes con AOC no fuera significativamente superior al resto de HPP.

En resumen, los autores presentan una entidad poco frecuente (1/1000 partos), que estamos empezando a conocer, pero cuyo diagnóstico precoz será de vital importancia para un adecuado manejo de la HPP.