

Complicaciones hemorrágicas y trombóticas del embarazo: diagnóstico, prevención y tratamiento

Hemorrhagic and thrombotic complications in pregnancy: diagnosis, prevention, and treatment

Carlos S. Alvarado^{1,a}, Alfredo Celis- López^{2,3,b}, Enrique Guevara-Ríos^{3,4,c}, Pedro García-Lázaro^{5,6,d}, Pedro Lovato- Ríos^{7,8,e}

¹ Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, U.S.A. Atlanta, Georgia, U.S.A

² Clínica Angloamericana, Lima, Perú

³ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

⁴ Cuidados Críticos, Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú

⁵ Servicio de Hematología, Hospital Virgen de la Puerta, Trujillo, Perú

⁶ Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú

⁷ Servicio de Medicina del Hospital II EsSalud, Cajamarca, Perú

⁸ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Cajamarca, Cajamarca, Perú

^a Médico hematólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4121-8025>

^b Médico ginecólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8763-3668>

^c Médico ginecólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6962-2639>

^d Médico hematólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4521-4048>

^e Médico hematólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4643-6515>

An Fac med. 2023;84(1):86-96. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i1.23547>.

Correspondencia:

Carlos S. Alvarado
calvara@emory.edu

Recibido: 17 de noviembre 2022

Aprobado: 6 de febrero 2023

Publicación en línea: 27 de marzo 2023

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribuciones de los autores: Todos los autores participaron en el planteamiento, recolección y selección de fuentes bibliográficas, análisis y redacción del artículo, así como en la revisión de la versión final y asumen responsabilidad por el material publicado

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Citar como: Alvarado C, Celis- López A, Guevara-Ríos E, García-Lázaro P, Lovato- Ríos P. Complicaciones hemorrágicas y trombóticas del embarazo: diagnóstico, prevención y tratamiento. An Fac med. 2023; 84(1):86-96. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i1.23547>.

Resumen

Las hemorragias y la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) figuran entre las cinco causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad materna en el mundo. Revisamos la evaluación y el manejo actualizado de las causas obstétricas de la hemorragia posparto (HPP), así como el diagnóstico y manejo de condiciones hematológicas que pueden causar o agravar la HPP, por ejemplo: coagulación intravascular diseminada, enfermedad de von Willebrand, trombocitopenia autoinmune y las microangiopatías trombóticas. Revisamos el rol del síndrome antifosfolípido y las trombofilias hereditarias como factores predisponentes a pérdidas fetales recurrentes y la ETE en el embarazo y las recomendaciones actuales para la prevención de ambas complicaciones. Asimismo, repasamos el abordaje diagnóstico y líneas de manejo de la ETE. Un objetivo adicional fue enfatizar la importancia del trabajo colaborativo multidisciplinario para lograr el manejo exitoso de las gestantes con las complicaciones obstétricas y hematológicas descritas.

Palabras clave: Hemorragia Posparto; Embarazo; Síndrome Antifosfolípido; Trombofilia; Tromboembolia Venosa (fuente: DeCS BIREME)

Abstract

Bleeding and venous thromboembolism (VTE) are among the five most common causes of morbidity and mortality in pregnant women worldwide. This review describes the current evaluation and management of the obstetric causes of postpartum hemorrhage (PPH), as well as the diagnosis and management of hematologic conditions which can cause or worsen PPH, such as disseminated intravascular coagulation, von Willebrand disease, autoimmune thrombocytopenia and the thrombotic microangiopathies. It also describes the role of the antiphospholipid syndrome and inherited thrombophilia as predisposing factors for recurrent pregnancy losses and VTE, and the current recommendations for the prevention of both complications. As well, the current diagnostic approach and management of ETE are described. An additional objective of this Review is to emphasize the importance of a collaborative multidisciplinary approach for the successful management of the obstetric and hematologic complications herein described.

Keywords: Postpartum Hemorrhage; Pregnancy; Antiphospholipid Syndrome; Thrombophilia; Venous Thromboembolism (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

Los síndromes hemorrágicos y trombóticos del embarazo son importantes causas de morbilidad y mortalidad materna y fetal en todo el mundo. Una revisión de la Organización Mundial de Salud (OMS) sobre las causas de mortalidad materna reportadas por 115 países en el lapso del 2003 al 2009 (total 66 799 casos), encontró que el 73% de muertes fueron debidas a causas obstétricas directas y 27% secundarias a causas indirectas (por ejemplo, VIH/SIDA). Las causas obstétricas directas más frecuentes fueron las hemorragias (27%), trastornos hipertensivos (14%), septicemia (10,7%), abortos (7,9%) y enfermedad tromboembólica venosa (EDEV, 3%)⁽¹⁾.

En el Perú, en el lapso de 1958 a 1983, según un estudio en el Hospital Edgardo Rebagliati (154 casos) las infecciones fueron la primera causa de mortalidad debido a causas obstétricas directas (la mayoría, 25,3%, secundaria a aborto séptico y endometritis), seguidas de enfermedad hipertensiva (21,4%) y hemorragias (16,8%)⁽²⁾. Más recientemente, entre 2015 al 2019, la hemorragia posparto (HPP) fue la primera causa de muerte materna con el 23,1%, siendo desplazada al segundo lugar (18,3%) por las complicaciones del COVID-19 en el 2021⁽³⁾.

Esta revisión tiene como objetivo describir la evaluación diagnóstica y el tratamiento de las principales causas obstétricas y hematológicas de la HPP, describir las evidencias que esclarecen el rol de las trombofilias hereditarias y el síndrome antifosfolípido como factores predisponentes a EDEV y pérdidas fetales recurrentes, así como también los avances en la última década en cuanto a la intervención preventiva de estos problemas.

Otro objetivo de la revisión es poner de relieve la importancia del trabajo colaborativo multidisciplinario de obstetras, hematólogos, anestesiólogos, transfusionistas y neonatólogos a fin de optimizar los resultados del tratamiento de estas complicaciones —potencialmente letales— para la madre y el feto.

BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

Fueron utilizadas las palabras claves: hemorragias y embarazo, trombocitopenias y embarazo, coagulopatías,

síndrome antifosfolípido, pérdidas fetales, tromboembolia venosa embarazo. Se procedió a la búsqueda electrónica en PubMed, Up To Date, Scielo, así como publicaciones en las revistas oficiales de las sociedades de Hematología y Ginecología-Obstetricia. Se seleccionaron estudios aleatorizados, revisiones sistemáticas, reporte de casos, series y algunos estudios retrospectivos. También se revisaron artículos obtenidos de referencias bibliográficas de artículos de revisión recientes.

DESARROLLO DEL TEMA

Las complicaciones hemorrágicas en la gestante pueden resultar de causas primariamente obstétricas como la hemorragia posparto, o condiciones hematológicas tales como la coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Von Willebrand y trombocitopenias severas de etiología inmune o microangiopática.

Hemorragia posparto

La hemorragia posparto (HPP) es la causa más común de hemorragias en la práctica obstétrica. Se define como la pérdida de sangre igual o mayor de 1000 ml asociada con signos o síntomas de hipovolemia, independiente del tipo de parto⁽⁴⁾. Las consecuencias de la HPP pueden ser anemia severa, el shock hipovolémico, histerectomía, falla orgánica múltiple y muerte⁽⁵⁾.

La HPP pueden ser primaria o temprana, la que ocurre dentro de las primeras 24 horas posparto; o secundaria o tardía, la que ocurre después de las 24 horas y hasta las 12 semanas posparto^(4,5). La causa más común de HPP primaria es la atonía uterina (70% de los casos); con menor frecuencia puede resultar de laceraciones del canal del parto, la retención de placenta, el espectro de placenta accreta, la inversión uterina, rotura uterina, coagulopatías adquiridas o trombocitopenias severas⁽⁴⁻⁶⁾.

La HPP secundaria o tardía puede deberse a la subinvolución del sitio placentario, retención de restos placentarios, endometritis y coagulopatías hereditarias como la enfermedad de Von Willebrand o, raramente, hemofilias tipo A o B⁽⁴⁻⁶⁾.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de la atonía uterina son el trabajo de parto prolongado o precipitado, sobre distensión uterina debido a embarazo múltiple, polihidramnios, macrosomía fetal, corioamnionitis, fibroides uterinos, uso prolongado de oxitocina. Los factores de riesgo de laceraciones del canal vaginal son el parto instrumentado y el trabajo de parto precipitado, y de la rotura uterina la cirugía uterina previa (i.e. cesárea o miomectomía), la distocia de hombros, hiperdinamia o versión cefálica externa⁽⁴⁻⁶⁾.

Shock hipovolémico en HPP

No existe una metodología objetiva para cuantificar el volumen de sangre perdido, sin embargo, el consenso es estimar la pérdida de sangre a través del monitoreo de las funciones vitales, estableciendo tres grados de shock hipovolémico⁽⁷⁾:

El shock hipovolémico (SH) leve, que es la pérdida de sangre de 1000 a 1500 ml (16% - 25% del volumen en una mujer de 50 a 70 kg), con frecuencia cardíaca de 90 a 100 lpm, la presión arterial sistólica de 80- 90 mmHg, palidez leve y frialdad, sensorio normal.

El SH moderado, que es la pérdida de sangre entre 1500 a 2000 ml (26%- 35%), con frecuencia cardíaca de 101 a 120 lpm, la presión arterial sistólica 70 - 79 mm Hg, presencia de palidez, frialdad, sudoración y agitación.

El SH severo, que es la pérdida mayor de 2000 ml de sangre (>35%), la frecuencia cardíaca es > 120 lpm, presión arterial sistólica < 70 mm Hg, presencia de palidez, frialdad, sudoración, llenado capilar mayor de 3 segundos, y compromiso del sensorio (letargia o inconciencia).

El índice de choque (IC) es un parámetro que también se utiliza para detectar el shock hipovolémico en etapas tempranas. Se obtiene dividiendo la frecuencia cardíaca por la presión arterial sistólica de la paciente. En obstetricia, el IC normal es 0,7 a 0,9; un índice de choque $\geq 1,0$ indica pérdida sanguínea importante, predice la necesidad de transfusión masiva de componentes sanguíneos y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad⁽⁸⁾.

Prevención de HPP

Durante el embarazo, se debe identificar a las pacientes con riesgo de HPP,

por ejemplo, aquellas con cesárea o hemorragia puerperal previas, o inserción anormal de la placenta. Además, se debe consultar con el hematólogo para la evaluación y manejo de anemias, trombocitopenias o sospecha de coagulopatías. Se debe tener disponibilidad de laboratorio, sangre, sala de partos/operaciones, y equipo médico-quirúrgico.

Al inicio del trabajo de parto se debe obtener un hemograma, electrolitos, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y fibrinógeno. En los partos vaginales y por cesárea, el tratamiento activo de la tercera etapa del parto se hace con oxitocina 10 UI por vía intramuscular y la tracción sostenida del cordón umbilical^(4,5,7). Si la oxitocina no estuviera disponible, se debe usar ergometrina/metilergometrina a 200 µg IM/EV (contraindicado en pacientes hipertensas) o misoprostol (400–600 µg VO) o carbeto-cina 100 µg por vía EV^(5,7).

Tratamiento de la HPP

El tratamiento incluye las siguientes acciones divididas en medidas iniciales, primera línea de tratamiento de la atonía uterina, segunda y tercera línea de tratamiento. En las medidas iniciales se aplica: masaje uterino bimanual, exploración uterina manual y evacuación de tejido retenido y de coágulos. Se administra líquidos intravenosos, preferiblemente cristaloides, para restaurar el volumen plasmático.

En la primera línea de tratamiento de la atonía uterina se debe utilizar oxitocina intravenosa. Si la atonía y hemorragia persisten, usar ergometrina 200 µg vía intramuscular o misoprostol 800 µg vía sublingual^(4,5,7). Administrar ácido tranexámico (ATx, agente antifibrinolítico) a 1 gr en 10 ml (100 mg/ml) por vía endovenosa a razón de 1ml/min dentro de las 3 horas del parto vaginal o cesárea^(5-7,9,10). No existe evidencia que el ATx después de 3 horas posparto sea beneficioso^(5,10). Si la hemorragia continuara más allá de 30 minutos, o si después de haber cesado se reiniciara dentro de 24 horas de la primera dosis, puede administrarse una segunda dosis de ATx⁽⁶⁾.

En la segunda línea de tratamiento; realizar el taponamiento intrauterino con balón de Bakri, el catéter Foley o un

condón-catéter^(6,11). Finalmente, en la tercera línea de tratamiento realizar la embolización de la arteria uterina⁽¹²⁾. Si el sangrado persistiera, se recomiendan tratamientos quirúrgicos conservadores, por ejemplo, suturas compresivas (de B-Lynch, de Hayman o de Cho), o la ligadura de la arteria uterina o hipogástrica. Si esto no diera resultados, se recomienda la histerectomía total o subtotal⁽⁴⁻⁶⁾.

El soporte hematológico⁽¹³⁾ consiste en: a) Transfusión de plaquetas si la paciente tiene $<75 \times 10^9/L$ (mantenerlas $> 50 \times 10^9/L$); b) Infusión de plasma fresco congelado (PFC) 15 ml/kg o más si TP y TTP prolongados $\geq 1,5$ sobre el valor control o, si TP y TTP no disponibles, después de transfusión de 4 unidades glóbulos rojos; c) Mantener el fibrinógeno ≥ 2 g/L usando PFC o crioprecipitado (provee factor VIII, factor von Willebrand, fibrinógeno, factor XIII); y d) Si hemorragia persistiera, considerar uso cauteloso de factor VII recombinante 60 µ/kg, pues conlleva riesgo de trombosis.

Cesada la hemorragia, se recomienda iniciar tromboprofilaxis por 10 días⁽¹³⁾. El algoritmo de manejo de HPP en el Instituto Nacional Materno Infantil se presenta en la figura 1.

Coagulación intravascular diseminada

La coagulación intravascular diseminada (CID) puede ser factor desencadenante o agravante de HPP. Es un síndrome trombo-hemorrágico que resulta de la producción aumentada y/o la liberación, por tejido necrótico o restos placentarios, del factor tisular (FT), el cual activa el factor VII y la cascada de la coagulación. El proceso puede resultar en sangrado y/o formación de micro trombos de fibrina y plaquetas que obstruyen los vasos pequeños y medianos y causan disfunción de órganos⁽¹⁴⁾.

Las causas subyacentes de CID pueden ser infecciones severas de cualquier etiología, cáncer (i.e adenocarcinomas, leucemia promielocítica), trauma, tumores vasculares y causas obstétricas (por ejemplo, desprendimiento abrupto de placenta (DAP)), síndrome preeclampsia/HELLP, feto muerto, y embolismo de líquido amniótico^(14,15).

Las manifestaciones clínicas son variables: a) La forma subclínica se caracteriza por pruebas de coagulación anormales solamente; b) la forma hiperfibrinolítica en la cual predomina el sangrado —como en el DAP, septicemia y trauma—; y c) la forma trombótica, está asociada con disfunción de órganos y/o púrpura *fulminans*.

El CID debe sospecharse en presencia de uno o más factores subyacentes relevantes esquistocitos en el frotis de sangre y pruebas de coagulación seriadas anormales, estos últimos hallazgos corresponden a (plaquetopenia, prolongación del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado, hipofibrinógenemia y elevación de productos de degradación de fibrina y dímeros-D)^(14,15). Recientemente se ha propuesto un método diagnóstico cuantitativo específico para el embarazo que toma en cuenta los cambios hemostáticos propios del embarazo, el cual ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad en DAP⁽¹⁶⁾.

El tratamiento eficaz de las causas subyacentes, por lo general resulta en mejoría o resolución de la coagulopatía. El soporte hematológico está indicado en presencia de sangrado activo o riesgo de sangrado alto con la siguiente estrategia: transfusión de plaquetas (mantener plaquetas $> 50\ 000/\mu L$), crioprecipitado (provee fibrinógeno, factor VIII, factor von Willebrand), y plasma fresco. Si hay evidencia de trombosis, considerar uso de heparina y otros anticoagulantes (antitrombina, trombomodulina)^(15,16).

Enfermedad de von Willebrand

La enfermedad de von Willebrand (EVW) es la más común de las coagulopatías hereditarias; afecta ambos sexos y tiene una prevalencia de 1 en 1000 personas⁽¹⁷⁾. Resulta de la deficiencia parcial (EVW tipo 1), total (tipo 3) o disfunción (tipo 2) del factor von Willebrand. Este tiene como función mediar la adhesión de las plaquetas al endotelio lesionado y estabilizar el factor VIII⁽¹⁸⁾.

La EVW debe sospecharse en mujeres con historia personal o familiar de menorragias, hemorragia posparto, equimosis, epistaxis y sangrado posquirúrgico⁽¹⁹⁾. Estos casos deben consultar-

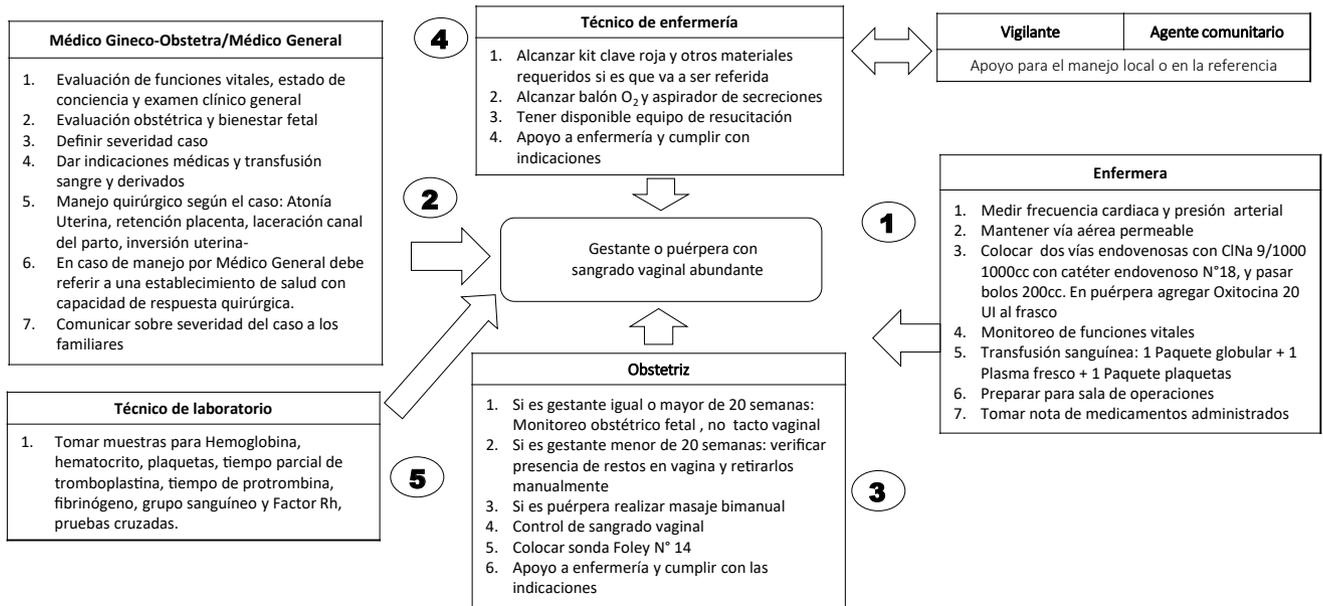


Figura 1. Manejo inmediato de la hemorragia obstétrica y shock hipovolémico*.

*Guías de practica clínica y de procedimientos en Obstetricia y Perinatología. Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima 2018

se con el hematólogo para diagnóstico y tratamiento. Una revisión sistemática de 16 estudios de cohortes y 76 casos reportados de mujeres embarazadas con EVW (n = 811 partos) reveló una incidencia de 34% de HPP (20).

Pautas de manejo

Las recomendaciones de manejo de la gestante con EVW, propuestas por varios grupos de expertos internacionales están resumidas en la Tabla 1 (21,22).

Trombocitopenias

En un estudio que incluyó 7500 gestantes, se observó trombocitopenia en 9,9% de mujeres con embarazos normales y en 11,9 % de mujeres con complicaciones relacionadas con el embarazo (23). Las causas más frecuentes son la trombocitopenia gestacional (TG) con 70 a 80% de casos, caracterizada por ser asintomática y con plaquetas usualmente > 100 x 10⁹/L; preeclampsia/HELLP (20%), trombocitopenia inmune (3 a 4 %) y otras causas (1%). Este último grupo incluye las infecciones, trombocitopenias hereditarias y las microangiopatías trombóticas (24).

Con excepción de la TG, las otras trombocitopenias son causas potenciales de morbilidad y mortalidad materna y fetal significativas (24-26). Se sugiere con-

sultar con el hematólogo todos los casos de pacientes con plaquetas < 100 x 10⁶/L.

Trombocitopenia inmune (TI)

Es la causa mas frecuente de trombocitopenia severa (conteo de plaquetas < 50 x 10⁹/L) en el primer o segundo trimestre del embarazo, y se observa en 1/1,000 a 10,000 embarazos. Las pacientes con plaquetas < 50 x 10⁹/L en el tercer trimestre tienen riesgo de HPP (27). La tabla 2 muestra líneas de manejo actualizadas (28-30). Ambos tratamientos de primera línea, corticoesteroides o inmunoglobulina endovenosa (IGEV), son eficaces y tienen baja toxicidad en madre y el feto (31).

Microangiopatías trombóticas en el embarazo

Las microangiopatías trombóticas o anemias hemolíticas microangiopáticas se caracterizan por trombocitopenia, anemia hemolítica y trombosis microvascular; y resultan en daño de órganos. El análisis de laboratorio revela plaquetopenia (<100 x 10⁹/L), anemia hemolítica no inmune (Hb<10 g/dL y prueba de Coombs negativa), deshidrogenasa láctica (DHL) > 1,5 niveles normales (debido a necrosis tisular y hemólisis) y disfunción hepática y renal (24-25). El frotis de

sangre típicamente muestra eritrocitos fragmentados (esquistocitos) (Figura 2).

En la gestante, las microangiopatías trombóticas (MATs) pueden ser: a) MATs específicas del embarazo, en pacientes con preeclampsia/síndrome HELLP, e hígado graso agudo del embarazo (HGAE); o b) MATs no específicas del embarazo como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT, presente en 1 de 20 000 mujeres, mayormente debuta en 2da mitad del embarazo) y síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa, presente en 1 de 25 000 gestantes, 80% se manifiesta en posparto) (24,25, 32,33). La tabla 2 muestra características clínicas y diagnósticas de las MATs. La tabla 3 muestra líneas de tratamiento de PTT y SUHa.

Preeclampsia y síndrome HELLP

El síndrome HELLP (*Hemolysis Elevated Liver function tests Low Platelets*) es una forma severa de preeclampsia que típicamente se presenta en el tercer trimestre con dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho, nauseas o vómitos. Los hallazgos de laboratorio incluyen anemia hemolítica microangiopática, DHL > 600 IU/L, conteo de plaquetas < 100 x 10⁹/L, bilirrubina total > 1,2 mg/dL y AST > 70 IU/L (34).

Tabla 1. Pautas de manejo de la Enfermedad de von Willebrand ^(18,21,22) y trombocitopenia inmune (TI) ⁽²⁸⁻³²⁾ en la mujer embarazada .

Enfermedad de von Willebrand
<ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo más frecuente del FVW y actividad del Factor VIII en 3er trimestre: la meta es lograr y mantener (posparto) actividad de FVW 0,50 – 1,50 IU/ml
<ul style="list-style-type: none"> • En preparación para anestesia neuroaxial (espinal o epidural) y parto (vaginal o cesárea): concentrados de FVW derivados del plasma o recombinante (50- 60 IU/Kg), continuar x 3 días postparto
<ul style="list-style-type: none"> • Si concentrados de FVW no disponibles: crioprecipitado (fracción de plasma rico en factor VIII, FVW, fibrinógeno y factor XIII), i.e. 8 unidades (bolsas) c/8 hr
<ul style="list-style-type: none"> • En EVW tipo 1, considerar desmopresina (DDAVP, libera FVW de depósitos en endotelio) para anestesia neuroaxial; dosis 0,3 µg/kg (max 20 µ) EV o vía spray nasal (150 µg/spray)
<ul style="list-style-type: none"> • Posparto, usar agente antifibrinolítico, ácido tranexámico 25 mg/kg (1000- 1300 mg), VO o EV, 3 veces/día, por 10-14 días, o por más tiempo si sangrado profuso persistiera
Trombocitopenia Inmune (TI) ⁽²⁸⁻³²⁾
<ul style="list-style-type: none"> • Evitar el uso de drogas antiplaquetarias (aspirina, ibuprofeno) durante el embarazo y puerperio
<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear plaquetas más frecuentemente a partir de la 32-34 semana de gestación
<ul style="list-style-type: none"> • Basar decisión sobre el tipo de parto en consideraciones puramente obstétricas. El uso de fórceps alto y ventosas está contraindicado (riesgo de hemorragia intracraneal en el feto).
<ul style="list-style-type: none"> • Manejo expectante en pacientes con plaquetas de 20-30 x10⁹/L y sin evidencia de sangrado
<ul style="list-style-type: none"> • Estos pacientes requieren tratamiento- en preparación para el parto y anestesia neuroaxial: meta es lograr cuenta de plaquetas > 50 x 10⁹/L para el parto (vaginal o cesárea), y 70- 80 X 10⁹/L para anestesia neuroaxial.
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento (Rx)1a. línea: corticoesteroides (i.e. prednisona 0,25- 0,5 mg/Kg x 3 semanas máx.) o inmunoglobulina endovenosa (IGEV, 1 g/kg/d x 2). Preferir IGEV si se requiere respuesta más rápida.
<ul style="list-style-type: none"> • Rx 2a línea (pacientes refractarios): a) Corticoesteroides + IGEV vs. b) Esplenectomía (en 2do trimestre preferible)
<ul style="list-style-type: none"> • Rx 3ª. línea: a) Anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) es efectivo; riesgo de depleción linfocitos B e infecciones en neonato; vs. b) Agonistas de la trombopoyetina (i.e. elthrombopag, romiplastina), limitada experiencia en el embarazo; considerarlos en casos excepcionales (FDA).
<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicaciones y Precauciones: Vincristina, vinblastina, micofenolato y danazol están contraindicados en el embarazo- son teratogénicos. Evitar uso prolongado de corticoesteroides, riesgo de hipertensión e hiperglicemia en la gestante.

Las complicaciones maternas más frecuentes son la coagulación intravascular diseminada, el desprendimiento prematuro de placenta, la insuficiencia renal aguda y el sangrado ⁽³⁵⁾. En una cohorte de 295 casos, se observó 10 casos de muerte materna y la tasa de mortalidad perinatal fue de 226 en 1000 ⁽³⁶⁾.

En cuanto a la patogenia, un estudio de laboratorio que utilizó el suero de pacientes con HELLP y el anticuerpo monoclonal anti-C5 (eculizumab), demostró hiperactivación del complemento por la vía alternativa en 23 mujeres embarazadas con el síndrome HELLP clásico y atípico; ello no se observó en gestantes sin HELLP ni en los controles. Esto sugiere una patogenia similar a la del síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa). Consecuentemente, similar a la experiencia con SUHa, eculizumab sería una opción de tratamiento en pacientes con HELLP ⁽³⁷⁾.

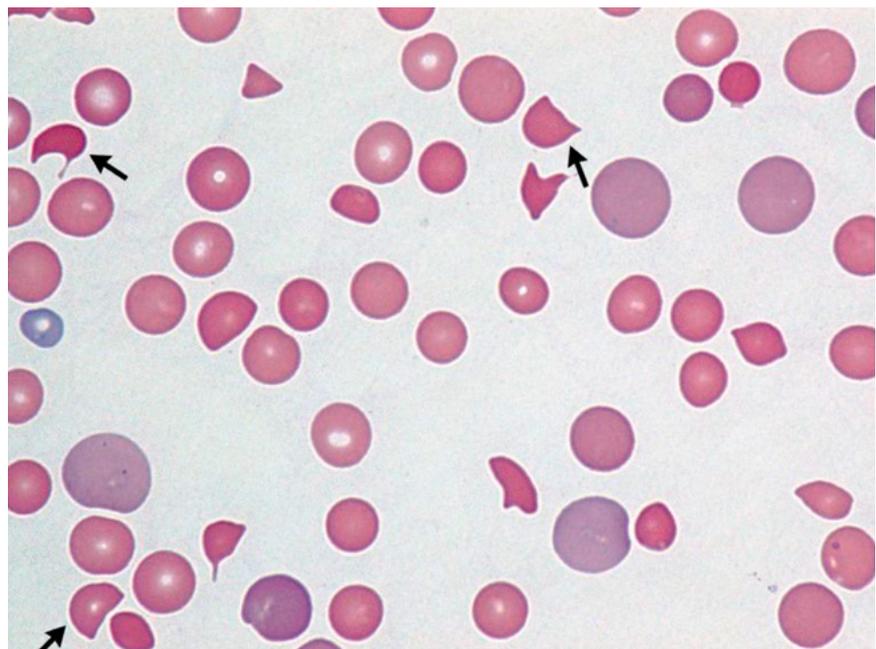


Figura 2. Frotis de sangre característico de microangiopatías trombóticas (o anemias hemolíticas microangiopáticas), muestra policromasia (hematíes grandes color púrpura, indican hemólisis) y esquistocitos (hematíes fragmentados, flechas).

Tabla 2. Características Clínicas y de Laboratorio de las Microangiopáticas Trombóticas del Embarazo

Característica	Preeclampsia / HELLP	Hígado Graso Agudo del Embarazo	Purpura Trombocitopénica Trombótica	Síndrome Urémico Hemolítico Atípico
Estadio embarazo al diagnóstico	20+ semanas; posparto inmediato	3er trimestre o posparto inmediato	Cualquier trimestre o posparto	Más común en posparto
Trombocitopenia	Leve >100 000/ Moderada <100 000	Moderada	Severa < 20 000 a 50 000/mL	Moderada < 100 000/mL
Compromiso renal, creatinina ≥ 2 mg/dL	Leve	Leve o Moderada	Leve	Severo
Compromiso hepático, \uparrow ALT	Negativo/Leve	Severo	Raro	Raro
Síntomas neurológicos	Cefalea, convulsiones (raro)	Encefalopatía hepática	Frecuente: parestias, afasia	Raro
Anemia hemolítica microangiopática	Leve	Leve	Moderada o severa	Leve o moderada
Coagulopatía	Rara en PEC/ 10% pts. con HELLP	Frecuente, severa	Rara	Rara
Característica diagnóstica clave	Hipertensión, proteinuria	Transaminasas elevadas, insuficiencia hepática aguda, hipoglicemia	ADAMTS 13 < 10 % + anticuerpos anti-ADAMTS 13 en forma adquirida	Análisis ADN, ADAMTS 13 normal o ~ 30 %

Tabla modificada de artículo de Cines y colaboradores (25)

Hígado graso agudo del embarazo (HGAE)

Ocurre en 1 de cada 7000 a 20 000 embarazos y se caracteriza por compromiso hepatocelular severo. La hipoglicemia y la coagulopatía severa debido a insuficiencia hepática son manifestaciones características de HGAE. Los factores de riesgo incluyen embarazos múltiples, obesidad y feto de sexo masculino con deficiencia hereditaria de oxidación de ácidos grasos (24,25, 35).

Pautas de manejo de preeclampsia/HELLP y HGAE

El tratamiento de elección es la inducción del parto y soporte transfusional. En preeclampsia/HELLP el parto resulta en rápida mejoría y resolución dentro de 48 horas. Si esto no ocurre, considerar posibilidad de PTT o SUHa. En HGAE la mejoría posparto es más lenta (25,34).

Se ha reportado que la dexametasona (10 mg EV c/12 h) produce mejoría de la hemólisis, plaquetopenia y la disfunción hepática (38). Una revisión Cochrane de 11 estudios que comparó dexametasona vs placebo (n = 550 pacientes) confirmó el efecto beneficioso sobre las plaquetas, pero no demostró ningún impacto positivo en la morbi-mortalidad materna y perinatal (39).

Complicaciones trombóticas: pérdidas fetales y enfermedad tromboembólica

Rol de las trombofilias en complicaciones trombóticas

Las trombofilias son síndromes o condiciones adquiridas o heredadas que predisponen a trombosis. En el embarazo, las trombofilias son factores predisponentes a ETEV, pérdidas fetales y complicaciones de insuficiencia placentaria. Las trombofilias adquiridas son el síndrome antifosfolípido, el cáncer, deficiencias adquiridas de las proteínas anticoagulantes naturales, síndromes mieloproliferativos, hemoglobinuria paroxística nocturna, y ciertas quimioterapias (40).

Las trombofilias hereditarias (TH) resultan de mutaciones hipo funcionantes de los genes que codifican las proteínas anticoagulantes naturales (antitrombina [AT], proteína C [PC] y proteína S [PS]); o mutaciones hiperfuncionantes del factor V (Factor V Leyden [FVL]), o la protrombina (Protrombina G20201 A/G [PGM]). También son trombofilias la elevación de factores procoagulantes VII, VIII, IX y FVW e hiperhomocisteinemia (41,42).

El FVL y la PGM son más prevalentes en poblaciones de origen europeo con

ETEV (7-10% y 5 %, respectivamente), mientras que las deficiencias de PC y PS predominan en pacientes con ETEV del Japón, Taiwán, Tailandia y Brasil (43). En Latinoamérica, el FVL se detectó en 3-4% de pacientes con ETEV en Brasil y Argentina y 0,85 % de mestizos mexicanos (44).

Pérdidas fetales recurrentes

Las pérdidas fetales recurrentes (PFR) se definen como dos o más pérdidas fetales antes de las semana 20 del último periodo menstrual y ocurre en 1- 2% de parejas que tratan de concebir. Las alteraciones cromosomiales estructurales en los padres son la principal causa de PFR antes de la semana 10 de gestación y las trombofilias son la causa más frecuente después de la semana 10. En aproximadamente el 50% de los casos, no se logra identificar causa ni factor de riesgo (45).

Trombofilias y pérdidas fetales recurrentes

El síndrome antifosfolípido y las trombofilias hereditarias son importantes factores de riesgo de PFR. En un metaanálisis de 1974 casos de PFR, el síndrome antifosfolípido fue la causa subyacente aparente en 10 y 17% de los casos. Asimismo, en 643 mujeres con PFR, se demostraron el FVL y la PGM en un promedio de 8,5 % y 3 %, respectivamente, y

Tabla 3. Líneas de manejo de Purpura Trombocitopénica Trombótica y Síndrome Urémico Hemolítico Atípico en la mujer embarazada ^(24,25,32,33)

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)
PTT adquirido
Recambio plasmático (RP) con plasma fresco es esencial (suministra ADAMTS13 y remueve anticuerpos); ↓ mortalidad de 80 a 10%, posibilita continuación del embarazo y optimiza resultados perinatales
Además, corticoesteroides (i.e. Prednisona 1 mg/kg/d): ↓ anticuerpos.
Casos refractarios o muy severos: considerar Anti- CD 30 (Rituximab)
Evaluar respuesta al tratamiento c/día para ajustar intensidad de tratamiento: plaquetas, DHL y actividad de ADAMTS13
Usar infusión de plasma si RP no estuviera disponible y transferir paciente a centro hospitalario especializado para RP.
Soporte hematológico con transfusiones; usar plaquetas con cautela (riesgo de trombosis en estos pacientes)
PTT hereditario
Infusión de plasma fresco (10-15 ml/kg) cada 1- 2 semanas, continuar por 4- 6 semanas posparto; no están indicados RP ni corticoesteroides
Considerar inducción del parto a las 36-37 semanas
Síndrome Urémico Hemolítico Atípico (SUHa) ^(21,22)
Soporte hematológico (transfusiones) y renal; diálisis renal necesaria en 80% de pacientes
Tratamiento de elección: Anticuerpo monoclonal anti- C5 (Eculizumab), bloquea formación del “complejo de ataque” de la membrana, es efectivo y seguro en embarazo.

las deficiencias de las proteínas C y S (n = 250 pacientes) en un promedio de 2,7 % de las pacientes ⁽⁴⁶⁾.

Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por trombosis arterial o venosa y/o complicaciones obstétricas, mediados por anticuerpos antifosfolípidos. En la población general su incidencia es de 5 por 100 000 personas por año ⁽⁴⁷⁾. Las mujeres embarazadas con SAF tienen riesgo de sufrir preeclampsia, abortos y pérdidas fetales, trombosis, parto prematuro y mortalidad perinatal ⁽⁴⁸⁾.

Diagnóstico de SAF

Requiere de por lo menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio ⁽⁴⁷⁾. Dentro de los criterios clínicos están a) Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o microvascular; b) Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal a partir de las 10ª semana de la gestación, o uno o más nacimientos prematuros antes de la semana 34 de gestación debido a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria; y c) Tres o más abortos espontáneos antes de la 10ª semana de gestación.

Dentro de los criterios de laboratorio se tiene la positividad de 1 o más de las

siguientes tres pruebas, realizadas en 2 o más ocasiones, separadas por al menos 12 semanas: a) Anticoagulante lúpico (AL); b) Anticardiolipina IgG o IgM; c) Anti-β2 glicoproteína 1 IgG y/o IgM.

El riesgo de complicaciones obstétricas es mayor cuando hay historia de trombosis previa, doble o triple positividad de los anticuerpos antifosfolípidos o positividad a título elevado del AL⁽⁴⁸⁾.

Prevención del SAF obstétrico

Los expertos internacionales recomiendan descartar SAF en mujeres gestantes con PFR ^(42,47). Si se confirma el diagnóstico, se recomienda iniciar el manejo preventivo con dosis bajas de aspirina (ASA, 81 mg) preconcepcional, a la cual debe añadirse la heparina de bajo peso molecular (HBPM, 40 mg SC, d/día) en cuanto el embarazo es confirmado. El tratamiento debe continuarse por 12 semanas posparto ⁽⁴⁹⁾.

En la experiencia europea con 1000 gestantes con SAF, el tratamiento combinado (HBPM + ASA) resultó en una tasa de nacidos vivos de 85%, superior a la tasa de 49,6% observada cuando las gestantes no recibieron ningún tratamiento ⁽⁵⁰⁾. Un metaanálisis de 5 estudios en 1295 pacientes que comparó HBPM + ASA versus ASA sola, estimó tasas de na-

cidos vivos de 89% versus 70%, respectivamente ⁽⁵¹⁾.

Trombofilias hereditarias y pérdidas fetales recurrentes

La demostración de asociaciones de THs con PFR ⁽⁴⁶⁾, generaron la hipótesis del uso profiláctico de heparina como un medio de prevención eficaz. Sin embargo, un metaanálisis de 8 estudios prospectivos y aleatorizados en 483 gestantes portadoras de THs, no demostró una reducción de pérdidas fetales tempranas ni tardías en las mujeres que recibieron tromboprofilaxis con HBPM +/- aspirina comparadas con las mujeres que no recibieron tratamiento ⁽⁵²⁾.

Basadas en esta evidencia, las sociedades obstétricas internacionales actualmente no recomiendan investigar THs en mujeres con PFR, ya que los resultados no tendrían implicancias terapéuticas.

Enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo

Prevalencia en el embarazo

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una causa importante de morbimortalidad en países desarrollados, con una incidencia reportada de 199 en 100 000 años-mujer en los Estados

Unidos (Minnesota) en una población mayoritariamente caucásica⁽⁵³⁾.

En el Perú, se han reportado casos de ETEV en dos mujeres embarazadas^(54,55), pero carecemos de datos sobre su prevalencia en gestantes de la población general. En México, se ha estimado una incidencia de 500 mil casos por año en la población general⁽⁵⁶⁾. La gestante tiene un riesgo 4 a 5 veces más elevado de ETEV que la no gestante. La ETEV puede manifestarse como trombosis de venas profundas (TVP), lo cual ocurre en 75-80% de casos, como tromboembolia pulmonar (TEP) o ambos. La pierna izquierda y las venas iliofemorales están comprometidas en 85% y 72% de casos de TVP, respectivamente⁽⁵⁷⁾. Mientras que 2/3 de TVP ocurren durante el embarazo, la mayoría de TEP ocurren en el posparto⁽⁵³⁾.

Factores de riesgo

El embarazo es una condición protrombótica de causa multifactorial, entre las causas tenemos el estasis del retorno venoso, el incremento fisiológico de los factores procoagulantes, y la disminución de las proteínas anticoagulantes y la fibrinólisis (cambios destinados a disminuir la HPP); a su vez, el daño del endotelio vascular pélvico y uterino durante el parto o la cesárea actúa como factor precipitante⁽⁵⁵⁾. Otros factores de riesgo son la historia previa de trombosis, las trombofilias hereditarias o adquiridas, edad mayor de 35 años, obesidad, operación cesárea de emergencia, preeclampsia, infecciones puerperales y HPP⁽⁵⁸⁾.

Rol de trombofilias en ETEV del embarazo

En un metaanálisis de 36 estudios observacionales en mujeres embarazadas con TH (n = 41 297), el riesgo absoluto de ETEV anteparto/posparto en gestantes con deficiencias de AT, PC y PS fue, respectivamente, de 7,3/11,1; 3,2/5,4; y 0,9/4,2. En mujeres homocigotas de FVL el riesgo fue de 2,8/8,8 y en heterocigotas compuestas de FVL y PGM el riesgo fue <3 %; el riesgo asociado con el SAF fue de 15,8⁽⁵⁹⁾.

Diagnóstico y manejo de ETEV del embarazo

Típicamente, TVP se manifiesta con eritema, edema, dolor y signo de Hoffman de la extremidad compro-

metida. La ultrasonografía Doppler de compresión, por lo general, confirma el diagnóstico (especificidad 94 a 97%)^(60,61). En casos con resultados inciertos, el venograma por resonancia magnética es útil. Si se confirma TVP, debe iniciarse anticoagulación con heparina; estudios imagenológicos pulmonares ya no son necesarios, pues los resultados no alterarían el plan de tratamiento⁽⁶⁰⁾.

La TEP es una de las principales causas de muerte materna en países desarrollados. El cuadro clínico incluye disnea, dolor torácico, tos, hemoptisis, diaforesis, mareos; en casos severos, hipotensión y síncope⁽⁶²⁾. El abordaje diagnóstico inicial de TEP se basa en la evaluación clínica utilizando uno de los modelos de predicción clínica y los niveles de dímeros-D (< 500 ng/ml vs 1000 ng/ml), para determinar la probabilidad de TEP y la necesidad de imagenología pulmonar, como gammagrafía V/P o la angiografía pulmonar tomográfica computarizada (AP-TC)⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Estas pruebas tienen tasas de falsos negativos de solo 0,5 %⁽⁶⁰⁻⁶²⁾, pero ambas pruebas conllevan el riesgo de irradiación de la madre y el feto y no son accesibles en hospitales no especializados. Por estas razones, es buena práctica restringir su uso en lo posible.

El algoritmo YEARS ha sido evaluado prospectivamente en 498 gestantes con sospecha clínica de TEP. Su uso permitió evitar el uso de la AP-TC en un 65% (48/74) de pacientes en el 1er trimestre, en 46% (89/193) de pacientes en el 2do trimestre y 32 % (74/231) de pacientes en el 3er trimestre⁽⁶⁵⁾.

Sobre el manejo de ETEV, recomendamos revisar los artículos de Middeldorp y Khan, y sus colaboradores^(60,62), así como las guías de la Sociedad Americana de Hematología⁽⁶⁶⁾.

Descarte de trombofilias y prevención de ETEV en el embarazo

Las sociedades norteamericanas de Hematología y Obstetricia recomiendan descartar el SAF y las trombofilias hereditarias en mujeres gestantes con historia personal y/o familiar de ETEV y ofrecer trombopprofilaxis en ciertas situaciones^(63,65). Se recomienda

no realizar esta evaluación al tiempo del diagnóstico de ETEV, ni durante los tres meses iniciales de terapia anticoagulante⁽³⁹⁾. La tabla 4 muestra las recomendaciones de la Sociedad de Hematología Americana (SHA) sobre trombopprofilaxis en el embarazo y el posparto en diferentes escenarios clínicos⁽⁶⁶⁾.

Anticoagulación durante el embarazo, puerperio y lactancia

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) es el anticoagulante de elección porque no atraviesa la placenta y tiene baja toxicidad en la madre. Debe ser discontinuada 12-24 horas antes de anestesia epidural o el parto y no reiniciarla hasta después de 4 horas de la remoción del catéter epidural⁽⁶⁶⁾.

La warfarina (*coumadina*) está contraindicada en el primer trimestre del embarazo por ser teratogénica; en el 2do y 3er trimestre, su uso conlleva un riesgo significativo de sangrado y muerte fetal⁽⁶⁷⁾. Sobre los anticoagulantes orales directos, actualmente no hay suficientes evidencias para contraindicar su uso durante el embarazo⁽⁶⁸⁾. En cuanto a la lactancia materna, las heparinas y la warfarina son consideradas seguras^(60,66). Los anticoagulantes directos no son seguros; se recomienda no usarlos en madres que dan de lactar⁽⁶⁹⁾.

CONCLUSIONES

La HPP es la causa más frecuente de morbimortalidad materna en el mundo, su principal causa es la atonía uterina. La identificación temprana de pacientes en riesgo y el pronto inicio de tratamiento con oxitocina, ácido tranexámico y el manejo quirúrgico conservador son efectivos en la mayoría de las pacientes. Se revisa el diagnóstico y manejo de algunas de las condiciones hematológicas que pueden causar o agravar la HPP. Se revisa el rol del SAF y las TH en PFR y ETEV del embarazo. Se recomienda descartar SAF en gestantes con PFR y THs en gestantes con historia personal o familiar de ETEV, con el objetivo de implementar la trombopprofilaxis.

Agradecimientos

Al Dr. José Pacheco-Romero por la revisión de los temas de gineco-obste-

tricia incluidos en la revisión y sus valiosas sugerencias para mejorar su contenido y presentación. A la Filial Sur de la

Sociedad Peruana de Hematología por la invitación a participar en la sesión académica sobre «Problemas Hemato-

lógicos en la Mujer Embarazada» cuyos temas son parcialmente revisados en este artículo.

Tabla 4. Prevención de tromboembolismo en mujeres gestantes con trombofilias hereditarias de acuerdo a guías de la Sociedad Americana de Hematología⁽⁶⁶⁾

Escenario clínico	Manejo ante parto	Manejo posparto
Trombofilia de bajo riesgo ^a sin trombosis venosa previa.	Solo seguimiento sin terapia anticoagulante	Solo seguimiento sin terapia anticoagulante
Trombofilia de bajo riesgo ^a con antecedente de TVP en familiar de primer grado	Seguimiento, sin terapia anticoagulante	Seguimiento sin terapia anticoagulante. Dosis profiláctica ^c de heparinas en deficiencia proteína C o S si Hx familiar TVP positiva (recomendación fuerte).
Trombofilia de bajo riesgo ^a con antecedente de un solo episodio previo de TVP no provocado o asociado a factor hormonal (i.e. embarazo, contraceptivos), no recibe anticoagulante actual	Dosis profiláctica de heparina si Hx previa de TVP no provocado o asociado a factor hormonal (recomendación fuerte)	Continuar dosis profiláctica ^c de heparinas (recomendación fuerte).
Trombofilia de alto riesgo ^b sin antecedente de TVP.	Dosis profiláctica de heparina bajo peso molecular (HBPM, enoxaparina): 40 mg c/24 hr por vía subcutánea (SC) en factor V Leyden homocigotas y deficiencia antitrombina (AT) e Hx familiar positiva	Continuar dosis profiláctica de heparinas en Factor V Leyden homocigotas (recomendación condicional) y AT con Hx. familiar TVP positiva (recomendación fuerte)
Trombofilia de alto riesgo ^b con episodio previo de TVP no provocado o asociado a hormonas o familiar de primer grado con trombosis	Dosis profiláctica de HBPM (recomendación fuerte).	Dosis profiláctica de HBPM (recomendación fuerte). Dosis profiláctica de HBPM en deficiencia de AT e Hx. familiar positivo – aun si antecedente personal negativo (recomendación fuerte).
Cualquier trombofilia con 2 o más episodios de TVP no provocados o asociados con factor hormonal, sin tratamiento anticoagulante actualmente.	Dosis profiláctica de HBPM (recomendación fuerte).	Dosis profiláctica de HBPM (recomendación fuerte).
Cualquier trombofilia con 2 o más episodios de TVP, recibiendo tratamiento anticoagulante actualmente	Dosis ajustada de HBPM: 1 mg/Kg cada 12 horas por vía subcutánea.	Usar heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso, fondaparinux o daparinoide como agentes seguros (recomendación fuerte).
Trombofilias combinadas	Dosis profiláctica HBPM (recomendación condicional).	Dosis profiláctica HBPM en homocigosidad Factor V Leyden o mutación del gen de protrombina G20210A (recomendación condicional).

TVP, trombosis venosa profunda; Hx: Historia; a Trombofilia de bajo riesgo: FVL heterocigota, PGM heterocigota, deficiencia de proteína C y deficiencia de proteína S; b Trombofilias de alto riesgo: Factor V de Leyden (FVL) homocigota, Protrombina G20210A (PGM) homocigota, combinación de FVL + PGM heterocigotos y deficiencia de antitrombina (AT); c Dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular (HBPM, enoxaparina) 40 mg c/12 hr SC

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels JD, et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. *Lancet Global Health*. 2014;2(6): e323-e333. DOI:10.1016/S2214-109X(14)70227-X
- Pacheco-Romero J, Huaman M, Valdivia E, Palomino C. Mortalidad Materna en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, I.P.S.S. Experiencia de 25 Años. *Rev Soc Peruana Ginecol Obstet* 2015; 35(8): 13–21. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v35i584>
- Ministerio de Salud. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Boletín Epidemiológico del Perú SE 13-2022 [Internet]. Lima; 2022 [citado el 10 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epi/public/uploads/boletin/boletin_202213_29_163118_3.pdf[PL1]
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4): e168-e186. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002351.
- Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasaukaitia D, et al. FIGO Safe Motherhood and Newborn Health Committee. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet*. 2022;157(Suppl. 1): 3-50. DOI: 10.1002/ijgo.14116
- Bienstock J, Eke A y Hueppchen N. Postpartum Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2021; 384:1635-45. DOI: 10.1056/NEJMra151324
- Federación Latinoamericana de Obstetricia y Ginecología. Hemorragia postparto. ¿Dónde estamos y hacia dónde vamos? 2018 [Internet]. [citado el 10 de julio de 2022]. Disponible en: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2018/09/Hemorragia-Postparto-17OCTUBRE.pdf>
- Guerrero-De León MC, Escárcega-Ramos LR, González-Días OA, Palomares-Leal A, Gutiérrez-Aguirre CH. Utilidad del índice de choque como valor predictivo para el requerimiento de trasfusión en hemorragia obstétrica. *Ginecol Obstet Mex*. 2018; 86(10): 665-674. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i10.2346>.
- World Health Organization. WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage [Internet]. Suiza; 2017 [citado el 11 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259374/9789241550154-eng.pdf>
- Hemani M, Parihar K, Gervais N, Morais M. Tranexamic Acid Use in the Postpartum Period Since the WOMAN Trial: A Retrospective Chart Review.

- J Obstet and Gynaecol Canada. 2022; 44 (3): 279-285.e2. DOI: 10.1016/j.jogc.2021.10.014.
11. Tindell K, Garfinkel R, Abu-Haydar E, Ahn R, Burke TF, Conn K et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage in resource-poor settings: a systematic review. *BJOG*. 2013; 12 (1): 5-14. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03454.x.
 12. Mahankali SS. Interventional radiology: a disruptive innovation which is transforming management of post-partum haemorrhage. *J Obstet Anaesth Crit Care*. 2017; 7: 65-68. DOI: 10.4103/joacc.JOACC_47_17
 13. Collins P, Abdul-Kadir R, Thachil J. Management of coagulopathy associated with postpartum haemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1): 205-210. DOI: 10.1111/jth.13174
 14. Adelborg K, Larsen JB y Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br J Haematol*. 2020; 192: 803-18. DOI: 10.1111/bjh.17172.
 15. Levi M, Scully M: How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018;131(8):845-54 DOI: 10.1182/blood-2017-10-8040
 16. Ravinovich A, Abdul-Kadir R, Thachil J, Iba T, Otham M, Eres O. DIC in obstetrics: Diagnostic score, highlights in management, and international registry-communication from the DIC and Women's Health SSCs of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2019; 17: 1562-66. DOI: 10.1111/jth.14523.
 17. Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillcrap D, James P. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):213-216. DOI:10.1111/j.1538-7836.2009.03661.x
 18. Sharma R y Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2017; 130 (22): 2386- 91. DOI:10.1182/blood-2017-05-782029
 19. Lipe BC, Dumas MA, Ornstein DL. Von Willebrand disease in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011; 25(2): 335-58. DOI: 10.1016/j.hoc.2011.01.006
 20. Punt MC, Waning MI, Mauser- Bunschoten EP, Kruij MJHA, Eikenboom J, Niewenhuizen L, y col. Maternal and neonatal complications in relation to postpartum management in women with von Willebrand disease: a systematic review. *Blood Rev*. 2020; 39: 100633. DOI: 10.1016/j.blre.2019
 21. Connel NT, Flood VH, Brignardelo-Peterson R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, y col. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021;5(1):301-325. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003264
 22. Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Turdó K, Arizó A, Woods AI, Casais P, y col. Evaluation of the clinical safety of desmopressin during pregnancy in women with a low plasmatic von Willebrand factor level and bleeding history. *Thromb Res* 2007; 120 (3): 381-90. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.09.004.
 23. Reese J, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudson EJ, Terrel DR, et al. Platelet counts during pregnancy. *N Engl J Med*. 2018;379(1):32-43. DOI:10.1056/NEJMoa1802897
 24. Fogerty AM. Thrombocytopenia in Pregnancy: Approach to Diagnosis and Management. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(3):256-263. DOI:10.1055/s-0040-1708842
 25. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):144-151. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.144
 26. Eslick R & McLintock C. Managing ITP and Thrombocytopenia in pregnancy. *Platelets*. 2020; 31(3): 300-306. DOI: 10.1080/09537104.2019.1640870
 27. Care A, Pavord S, Knight M, Alfirevic Z. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. *Brit J Obst Gynaecol*. 2018; 125; 604-12. DOI: 10.1111/1471-0528.14697
 28. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *American Society of Hematology. Blood*. 2011; 117:4190-207. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984.
 29. Provan D, Arnold DM, Bussell JB, Chong BH, y col. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 3718- 59. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
 30. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(3):e181-193. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003100.
 31. Sun D, Shehata N, Ye XY, Gregorovich S, De France B, Arnold DM, et al. Corticosteroids compared with intravenous immune globulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2016; 128 (10): 1329- 1335. DOI: 10.1182/blood-2016-04-710285
 32. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndrome of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Amer Soc Hematol Education Program*. 2017: 644-48. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.644. 34.
 33. Fakhouri F, Scully MA, Provot F, Blasco M, Coppo P, Noris M, et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*. 2020; 136(19): 2103-17. DOI: 10.1182/blood.2020005221
 34. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6 Pt 1):1373-1384. DOI:10.1016/s0002-9378(99)70022-0
 35. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2020; 135 (6): e237- e260. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891.
 36. Reubinof BE y Schenker JG. HELLP syndrome--a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count--complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 36(2): 95-102. DOI: 10.1016/0020-7292(91)90762-t.
 37. Vaught AJ, Gavriilaki E, Hueppchen N, Blakemore K, Yuan X, Seifert SM, et al. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: a link to atypical hemolytic uremic syndrome. *Exp Hematol*. 2016;44(05):390-39. DOI: 10.1016/j.exphem.2016.01.005.
 38. Wallace K, Martin JN Jr, Tam Tam K, Wallukat G, Dechend R, Lamarca B, et al. Seeking the mechanism (s) of action of corticosteroids in HELLP syndrome: SMASH study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208(05): 380 e.1- 380e.8. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.01.049
 39. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD008148. DOI: 10.1002/14651858.CD008148.pub2.
 40. Nicolaides A, Hull RD, Fareed J, Camerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Thrombophilia. *Clin App Thromb Hemost*. 2013;19: 177-87. DOI: https://doi.org/10.1177%2F1076029612474840m
 41. Weitz JI, Middeldorp S, Geerts W, and Heit JA. Thrombophilia and New Anticoagulant Drugs. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;424-438. DOI:10.1182/asheducation-2004.1.424
 42. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombol*. 2016; 41: 154- 164. DOI: 10.1007/s11239-015-1316-1
 43. Zakai NA, McClure LA. Racial differences in venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2015; 114 (5): 901-9. DOI: 10.1160/TH15-04-0330
 44. Tang L, Yu Hu Y. Ethnic diversity in the genetics of venous thromboembolism *Thromb Haemost*. 2015;114 (5): 901-9. DOI: 10.1160/TH15-04-0330.
 45. Bender AR, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018; 2018 (2): hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004
 46. Van Dyjk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020; 26 (3): 356-6763. DOI: 10.1093/humupd/dmz048.
 47. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, y col. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
 48. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer Oliveras R, Saez-Comet L, Leikou E, Mekinian A, y col. The European registry on obstetric antiphospholipid syndrome (EUROAPS): a survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2019; 18: 406-14. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.12.006.
 49. Walter JA, Klein Haneveld MJ, Lely AT, Bloemkamp KWM, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(10):102901. DOI:10.1016/j.autrev.2021.102901
 50. Caliz Caliz R, Diaz del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M y col. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte II: síndrome antifosfolípido obstétrico y situaciones especiales. *Reumatol Clin*. 2020; 16 (2): 133- 148. DOI: 10.1016/j.reuma.2018.11.004
 51. Hamulyak EN, Scheres LJJ, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy to prevent recurrent pregnancy loss in antiphospholipid syndrome- What is the evidence? *J Thromb Haemost*. 2021;19(5):1174-1185. DOI:10.1111/jth.15290
 52. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petróff D, Schleubner E, y col. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 2016;127(13):1650-1655. DOI:10.1182/blood-2015-12-626739
 53. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Peterson TM, Bailey

- KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum. A 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 697-706. DOI: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006.
54. Ramirez-Calderon F, Vásquez-Alva R, Lazo-Gordillo DE, Zamora-Chavez SC. Trombosis Venosa profunda de miembro inferior en gestante del primer trimestre. Reporte de caso. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2018;64(3):473-78. DOI: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2114>
55. Córdova-Castaneda MA y Martos-Salcedo JO. Tratamiento trombolítico exitoso de tromboembolismo pulmonar masivo en una gestante. *Rev Peruana Cardiol [Internet].* 2013 [citado el 10 de julio de 2022]; 39 (2): 149-56. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/rpc/v39n2/a4.pdf>
56. Silva-Reina P. Enfermedad Tromboembólica en el Embarazo. *Rev Mex Anestesiol* 2020; 43(1); 41-47. DOI: <https://doi.org/10.35366/cma201g>.
57. Greer IA. Pregnancy Complicated by Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2015; 373 (6): 540- 7. DOI: 10.1056/NEJMcp1407434.
58. Ewins K and Ni' Ainlee F. VTE assessment in pregnancy. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4: 183-192. DOI: 10.1002/rth2.12290
59. Croles FN, Nasserinejad K, Dubekot JJ, Kruij MJHA, Meijer K, et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and Bayesian meta-analysis. *BMJ.* 2017; 359:1-12 DOI: 10.1136/bmj.j4452
60. Middeldorp S and Ganzevoort W. How I treat venous thromboembolism in pregnancy. *Blood.* 2020; 136 (19): 2133-42. DOI: 10.1182/blood.2019000963.
61. Cohen SL, Feizullayeva C, McCandlish JA, Sanelli PC, McGinn T, Brenner B, Alex C Spyropoulos AC. Comparison of international societal guidelines for the diagnosis of suspected pulmonary embolism during pregnancy. *Lancet Haematol.* 2020; 7: e247-58. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30250-9
62. Kahn SR, de Wit K. Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2022; 387 (1): 45-57. DOI: 10.1056/NEJMcp2116489.
63. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-Dimer. *Ann Intern Med.* 2001; 135 (2): 98- 107. DOI: 10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010.
64. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with D-dimer adjusted to clinical probability. *N Engl J Med.* 2019; 381:2125-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1909159
65. Vander Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainlee F, van Bommel T, Bertoletti L, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2019; 380:1139-1149. DOI: 10.1056/NEJMoa1813865.
66. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger M, James AH. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood.* 2018; 2 (22): 3317-59. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024802.
67. American College of Obstetricians and Gynecologists. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018; 132 (1): e18-e34. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002703
68. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005; 106: 401-07. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0626.
69. Safety of DOAC – Beyer-Westerdorf J, Tittel L, Bistervels I, et al. Safety of direct oral anticoagulants exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (12): e884- e898. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30327-6.