



Uso de tromboelastografía y tromboelastometría para la transfusión racional y oportuna de hemoderivados en hemorragia obstétrica

RESUMEN

La hemorragia obstétrica es la principal causa de mortalidad materna en todo el mundo, se estima en 143,000 muertes anuales. La tromboelastografía es una herramienta para medir dinámica y globalmente las propiedades viscoelásticas de la sangre. Aporta valiosa información del estado de coagulación y permite el inicio temprano de la terapia transfusional, dirigida a remediar trastornos específicos de la coagulación, como la disminución de factores o la alteración plaquetaria. El propósito de esta revisión es evaluar la evidencia relacionada con la utilidad de estas herramientas en el control de la hemorragia obstétrica y la atención temprana a la coagulopatía asociada.

Palabras clave: hemorragia obstétrica, tromboelastografía, tromboelastometría.

Use of thromboelastography and thromboelastometry for the rational and opportune transfusion of hemoderivatives in obstetric hemorrhage

ABSTRACT

Obstetric hemorrhage is the leading cause of maternal mortality, responsible of 143,000 deaths every year. Thromboelastography is a tool that allows measuring the viscoelastic, dynamic and global properties of the blood, offering valuable information of coagulation alterations and help to guide early goal directed transfusional therapy. The purpose of this review is to evaluate the evidence of this tool in obstetric hemorrhage and the management of the associated coagulopathy.

Key words: obstetric hemorrhage, thromboelastography, thromboelastometry.

Ángel Augusto Pérez-Calatayud¹
Jesus Carlos Briones-Garduño²
Michelle Lilly Rojas-Arellano³

¹ Medicina crítica, Fundación Médica Sur, Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva.

² Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia.

³ Residente de Ginecología y Obstetricia Hospital General de México Eduardo Liceaga, México DF.

Recibido: mayo 2015

Aceptado: junio 2015

Correspondencia

Dr. Ángel Augusto Pérez Calatayud
Fundación Médica Sur
Puente de Piedra 150
14050 México DF
gmemiinv@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Pérez-Calatayud AA, Briones-Garduño JC, Rojas-Arellano ML. Uso de tromboelastografía y tromboelastometría para la transfusión racional y oportuna de hemoderivados en hemorragia obstétrica. Ginecol Obstet Mex 2015;83:569-577.

ANTECEDENTES

La tromboelastografía es un método para medir las propiedades viscoelásticas de la sangre de una manera dinámica y global y guiar el tratamiento de la coagulopatía en la cabecera del enfermo.¹⁻³ La tromboelastografía y tromboelastometría permiten detectar con precisión el defecto subyacente en la coagulación. Así, facilitan el tratamiento de los trastornos adquiridos de la coagulación.

El propósito de este artículo es revisar la evidencia relacionada con la aplicación de estas herramientas para el tratamiento temprano de la coagulopatía asociada en pacientes con hemorragia obstétrica.

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud define a la hemorragia obstétrica como la pérdida superior a 500 mL de sangre transvaginal en las primeras 24 h de postparto, o mayor a 1000 mL de sangre en el postquirúrgico de cesárea.^{4,5} Se estima que 1.7% de todas las mujeres con parto vaginal o cesárea tendrán hemorragia obstétrica, con volumen de pérdida mayor de 1000 mL de sangre; dos terceras partes de esas pacientes no tienen factores de riesgo identificables. La hemorragia obstétrica es la principal causa de mortalidad materna en todo el mundo, se estima que es responsable de 143,000 muertes anuales y contribuye significativamente a la morbilidad materna; es una de las principales razones de admisión de pacientes obstétricas a las unidades de cuidados intensivos y causa de histerectomía posparto.⁶⁻⁸ La necesidad de transfusión de concentrados eritrocitarios ocurre en menos de 1% de las mujeres con parto vaginal y en 1-7% después de cesárea. La identificación oportuna y el tratamiento temprano evitan entre 80 y 90% de la morbilidad y mortalidad materna.⁴

Cambios hemostáticos durante el embarazo y puerperio

Durante el embarazo existen cambios fisiológicos cardiovasculares caracterizados por un estado hiperdinámico. El gasto cardíaco se incrementa más del doble hacia la octava semana de gestación; al término de la misma, con el inicio del trabajo de parto aumenta hasta 13% y se incrementa incluso 34% con cada contracción.

El volumen sanguíneo total se incrementa en 40%; el volumen eritrocitario total aumenta en una proporción menor al volumen plasmático. Al término del embarazo se encuentra entre 20-35% por encima de las concentraciones no gestacionales; entre 250 a 500 mL. El volumen plasmático aumenta, en promedio, 50% y en 40% la volemia total; esto produce hemodilución, disminución del hematocrito y menor concentración de hemoglobina. En los casos de anemia aguda por hemorragia, la paciente embarazada es capaz de tolerar pérdidas hemáticas de 1,000 mL sin experimentar cambios hemodinámicos importantes.⁹

Las concentraciones de factores de coagulación se incrementan durante el embarazo, incluidos el factor de Von Willebrand, los factores VII, VIII, fibrinógeno y factor IX.¹⁰ También se ha demostrado aumento en las concentraciones de los fragmentos de protrombina 1 y 2, complejo trombina-antitrombina y la fibrina soluble.¹¹⁻¹³ Los inhibidores naturales de la coagulación, como la proteína S, disminuyen y el sistema fibrinolítico es influido negativamente por el incremento del inhibidor del plasminógeno activado (PAI) y el inhibidor de la fibrinólisis de la trombina activada (TAFI). En general, estos cambios dan lugar a un estado de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis, como protección contra la pérdida excesiva de sangre durante el parto.



Las concentraciones de fibrinógeno se incrementan significativamente a partir de la semana 28 de gestación, y se duplican en relación con las de las mujeres no gestantes, y permanecen elevadas hasta el primer día de puerperio. Este aumento en las concentraciones de fibrinógeno se debe al incremento en su síntesis ocasionado por los cambios hormonales, particularmente la elevación de las concentraciones de estrógenos. Cualquier alteración en el equilibrio de todos estos cambios hemostáticos puede influir en el curso de la hemorragia obstétrica.¹⁰

En el Cuadro 1 se enlistan los valores de referencia de laboratorio para las principales pruebas de coagulación durante el embarazo normal y el puerperio.¹¹

Etiología de la coagulopatía en la hemorragia obstétrica

Las alteraciones primarias de la coagulación no se identifican como causa de hemorragia obstétrica, excepto en mujeres con tratamiento anticoagulante o antecedentes conocidos de discrasias sanguíneas. Otras causas que han estado independientemente asociadas con un riesgo significativo de hemorragia obstétrica severa incluyen: bajas concentraciones de fibrinógeno, factor XI, o plaquetas CD42b, incremento de plaquetas CD41a TRAP inducidas, enfermedad de Von Willebrand y grupo sanguíneo O. La

coexistencia de dos o más factores de riesgo independientes entre sí muestra una razón de momios de 16.4 veces más riesgo de hemorragia obstétrica severa.^{7,14}

En cambio, existen múltiples causas de coagulopatía secundaria. La hipotermia provoca disfunción plaquetaria grave y bloqueo enzimático de las reacciones fisiológicas de la coagulación. En la acidosis, el valor del pH sanguíneo es el factor pronóstico más importante de coagulopatía, con disminución de la actividad del FVIIa, del complejo FT/FVIIa y Xa/Va cuando el pH se aproxima a 7, donde la actividad enzimática de los factores de coagulación disminuye en 90%. La dilución de los factores de la coagulación secundaria a la reanimación con cristaloides y la coagulopatía por consumo juegan un papel importante. La politrasfusión implica riesgo de coagulopatía. Siempre que el aporte de hemoderivados sea abundante se debe tener en cuenta la dificultad para la entrega de oxígeno a los tejidos, hipotermia, intoxicación por citrato: disminución de calcio, hipercalciemia, acidosis e hiperglucemia.¹

La disminución de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno a 100 mg/dL altera la hemostasia, siempre después de la pérdida de 150% del volumen sanguíneo; posteriormente disminuyen las concentraciones de otras proteínas lábiles de la hemostasia al 25% de

Cuadro 1. Análisis de laboratorio durante el embarazo normal y 8 semanas posparto

Análisis	10-15 sdg	20-22 sdg	28-30 sdg	38-40 sdg	8 sem posparto
TTPa (s)	25-38	28-39	27-39	27-37	29-46
INR	0.5-1.3	0.5-1.1	0.5-1.1	0.5-1.0	0.5-1.2
Plaquetas	170-417	154-554	158-438	152-390	208-512
AT kIU/L	0.81-1.21	0.82-1.22	0.84-1.23	0.84-1.34	0.90-1.27
D-D mg/L	0.1-3.0	0.1-3.2	0.2-3.2	0.3-5.6	0.1-3.2
Fibrinógeno mg/L	0.4-49.6	0.0-56.4	0.0-48.4	1.8-48.1	0.2-15.1

TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activado; INR: relación normalizada internacional; AT: antitrombina; D-D: dímero D; sdg: semanas de gestación.

su actividad, cuando se ha perdido aproximadamente 200% del volumen circulante. La prolongación del TTPa y TP a 1.5 veces de su valor basal correlaciona con mayor riesgo de coagulopatía clínicamente evidente. El efecto de los coloides y cristaloides en la dilución de los factores de la coagulación depende del volumen sustituido al recambio. Con el primer volumen se recambia 65-75% de la sangre y disminuyen los factores de proteínas de la coagulación al 30%; con el segundo y tercer volumen se recambia 85-95 y 95-99% con dilución de las proteínas de 15 y 5% de la concentración original de proteínas plasmáticas.^{4,15} La hemodilución con hidroxietil almidón puede conducir a la sobreestimación de las concentraciones de fibrinógeno en 120%, en comparación con la hemodilución cuando se usa una solución salina isotónica o albúmina. También está demostrado que el hidroxietil almidón disminuye la firmeza del coágulo a base de fibrina. La hiperfibrinólisis se asocia con estado de choque y embolismo de líquido amniótico.^{6,16,17}

Principios de la tromboelastografía y tromboelastometría

La tromboelastografía permite medir dinámica y globalmente las propiedades viscoelásticas de la sangre. La muestra para el tromboelastograma es de sangre total y el registro de los cambios se efectúa con un dispositivo electrónico con un programa que esquematiza en una curva los resultados y expresa en números absolutos los parámetros a evaluar. Los valores convencionales de las diferentes fases de una tromboelastografía son:^{1,18} (Figura 1)

R: tiempo de reacción (minutos). Intervalo entre el inicio de la coagulación y el alcance de la amplitud de 2 mm en la tromboelastografía. Es la velocidad de la generación de tromboplastina y refleja la función del sistema intrínseco, sobre todo la actividad de los factores XII, XI y VIII. Se

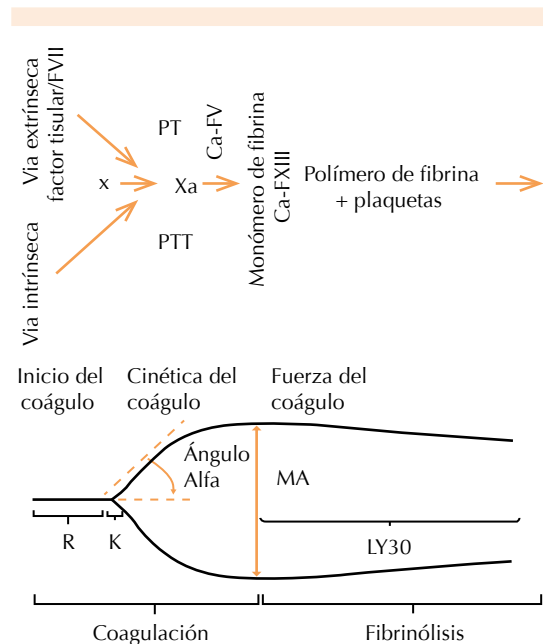


Figura 1. Curva tromboelastográfica.

prolonga por deficiencias en los factores de la coagulación y por consumo de anticoagulantes (warfarina, heparinas). El acortamiento indica hipercoagulabilidad de cualquier origen. Su valor normal es de 4-8 min.

R + K: tiempo de coagulación (minutos). Intervalo entre el inicio de la coagulación hasta que la amplitud de la tromboelastografía es de 20 mm. Mide la velocidad de formación de un coágulo. Refleja la función del sistema intrínseco, las plaquetas y el fibrinógeno. En esta fase se alcanza el mayor aumento en la función plaquetaria y en la actividad del fibrinógeno, y se prolonga en caso de deficiencia de factores de coagulación o por consumo de antiagregantes plaquetarios. La función plaquetaria se acorta cuando se incrementa la función plaquetaria; su duración es de 1-4 minutos.

Ángulo alfa: es el ángulo formado por el brazo de R y la pendiente de K; es decir, la velocidad



de formación de un coágulo sólido. Indica la calidad del fibrinógeno y de las plaquetas. Aumenta en caso de hiperagregabilidad plaquetaria e hiperfibrinogemia y se reduce en casos de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios; su valor normal es de 47-74 grados.

MA (máxima amplitud en mm): es la amplitud más grande del coágulo y una función de su elasticidad. Aumenta cuando mejora la calidad de las plaquetas, del fibrinógeno y del factor XIII. Evalúa la máxima medida del trombo y depende, fundamentalmente, de la interacción de la fibrina con las plaquetas; su valor normal es de 55-73 mm.

A60: es la amplitud a los 60 minutos de la máxima amplitud (mm).

LY30 (índice de lisis del coágulo (%), A60/MA): es una medida en porcentaje que indica la proporción del coágulo que ha presentado fibrinólisis en un tiempo determinado, en este caso 30 minutos. Su valor normal es de 0-8%, y cuando se encuentran valores mayores de 8% es necesario pensar en estados de hiperfibrinólisis primaria o secundaria.

IC (índice de coagulación): es un derivado de una ecuación lineal que considera todas las variables de la tromboelastografía expresadas en un número positivo o negativo, por debajo de cero indica hipocoagulabilidad y por encima hipercoagulabilidad. Su valor normal va de -2 a +2.

G. Firmeza del coágulo: parte de la máxima amplitud, producto de la siguiente fórmula: $5.000 \text{ MA}/(100-\text{MA})$, su valor se expresa en números absolutos y es muy sensible a cambios de la máxima amplitud.

F. Lisis del coágulo: mide en minutos el intervalo desde la máxima amplitud hasta una amplitud 0 en la tromboelastografía y representa la actividad fibrinolítica.

Los límites de las variables anteriores durante el embarazo de evolución normal por semanas de gestación se señalan en el Cuadro 2.¹¹

La tromboelastometría se basa en los mismos principios que la tromboelastografía, pero su mecanismo es un pin de plástico que gira fijo sobre un eje de acero que se sumerge en una taza. El movimiento del pin se convierte en una señal óptica y se transfiere a una pantalla gráfica. El trazo resultante del TEM es muy parecido al de la tromboelastografía, con resultados en 5 parámetros: **(Figura 2)**

Tiempo de coagulación (CT): tiempo desde el inicio de la medición hasta el inicio de la coagulación (segundos).

Tiempo de formación del coágulo (CFT): tiempo desde el inicio de la coagulación hasta la formación de un coágulo firme de 20 mm (segundos).

Ángulo alfa: ángulo entre la mitad de la línea de trazo de la tromboelastometría y la línea tangencial al desarrollo del "cuerpo" de la tromboelastometría (grados).

Máxima firmeza del coágulo (MCF): firmeza del coágulo (mm).

Máxima lisis (ML): reducción de la firmeza del coágulo en relación con su máxima firmeza (%).³

Utilidad clínica de la tromboelastografía y tromboelastometría en hemorragia obstétrica

Estos estudios ofrecen valiosa información del estado de coagulación y permiten que la terapia transfusional pueda iniciarse de manera temprana y dirigirla a trastornos específicos de la coagulación, como la disminución de factores o la alteración plaquetaria (número y/o función).^{1,19}

Cuadro 2. Valores en la tromboelastografía durante el embarazo de evolución normal

Tromboelastografía	10-15 SDG	20-22 SDG	28-30 SDG	38-40 SDG
R, min	6.9 (3.7-13.2)	7.3 (2.8-11.1)	7.2 (3.2-12.4)	8 (5.7-13.7)
K, min	1.7 (0.9-4.5)	1.9 (0.9-2.9)	1.8 (1.2-4.3)	2.6 (1.6-5.4)
Ángulo alfa	66.2 (41.8-79.3)	63.1 (50.9-78.1)	65.2 (42-73.3)	62.2 (45.9-72.2)
MA, mm	66.7 (61.3-82.8)	66.6 (46.3-76.3)	68.2 (58-77.7)	68 (62.5-76.2)
LY30, %	0.5 (0.0-3.3)	0.1 (0.0-5.6)	0.1 (0.0-3.5)	0.0 (0.0-3.1)

R: tiempo de reacción; K: tiempo de amplitud hasta 20 m; MA: amplitud máxima; LY30: Porcentaje de lisis a los 30min. SDG: semanas de gestación.

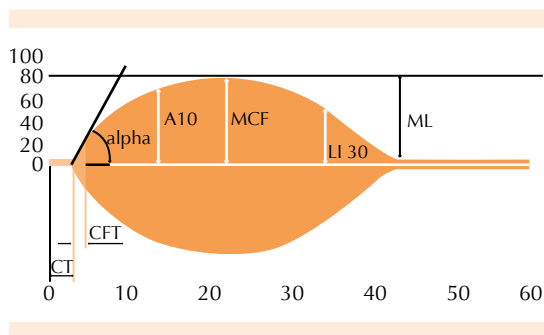


Figura 2. CT =Tiempo de coagulación. Alpha=Ángulo alfa. CFT=Tiempo de formación del coágulo. MCF =firmeza máxima del coágulo. A10= amplitud 10 minutos después de CT. LI30= índice de lisis 30 minutos después de CT; ML= lisis máxima.

La principal utilidad de la tromboelastografía es la integración de las pruebas de coagulación convencionales con la función plaquetaria y así dar una idea más global de la fisiología de la hemostasia. Según los patrones de tromboelastografía y tromboelastometría, es posible identificar con precisión el defecto subyacente en la coagulación, lo que permite tener una idea clara de la fase alterada y, de esta manera, facilita la decisión del tratamiento, mejora la indicación de productos sanguíneos dirigidos a la alteración específica encontrada.

Así mismo, Collins²⁰ reportó como resultado de sus investigaciones que la utilidad clínica del fibrinógeno, como biomarcador para progresión hacia hemorragia obstétrica, se ve limitada

por su baja disponibilidad, por el tiempo de obtención del resultado a partir de la toma de la muestra (60 minutos) y que la tromboelastometría ofrece una opción a este problema ya 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 5 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 15mm tienen una alta proporción de pérdidas hemáticas mayores a 2500 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 10mm. Algunos otros de los estudios comercialmente disponibles de tromboelastografía y ROTEM, utilizados para el diagnóstico de diferentes coagulopatías se presentan en el Cuadro 3. 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.⁶ En la Figura 3 se observan patrones alterados de la tromboelastografía según su etiología.^{1,3} Malvino ofrece algoritmos para el tratamiento de los trastornos de la coagulación en la hemorragia obstétrica basados en el uso



Cuadro 3. Pruebas de coagulación basadas en tromboelastografía y ROTEM comercialmente disponibles

Pruebas basadas en tromboelastografía			Pruebas basadas en ROTEM			Uso diagnóstico
Prueba	Activador	Modificaciones adicionales	Prueba	Activador	Modificaciones adicionales	
Caolín activado	Caolín		NATEM			Prueba sensible que mide la coagulación sin añadir activador, no aplicable en emergencias
			INTEM	Ácido elágico		Defectos en la vía intrínseca de la coagulación; anticoagulación con heparina
			EXTEM	Factor tisular recombinante		Defectos en la vía extrínseca de la coagulación; deficiencia del complejo de protrombina; deficiencia de plaquetas (en paralelo con FIBTEM)
Tromboelastografía						Defectos en las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación; evaluación más rápida que utilizando caolín activado solo
Fibrinógeno funcional	Factor tisular	Abciximab	FIBTEM	Factor tisular recombinante	Citocalasina D	Defectos de la coagulación basados en fibrina; deficiencia de fibrina/fibrinógeno
Caolín activado + Heparinasa	Caolín	Heparinasa	APTEM	Factor tisular recombinante	Aprotinina	Hiperfibrinólisis (en comparación con Extem)
			HEPTEM	Ácido elágico	Heparinasa	Desequilibrio heparina/protamina (en conjunto con INTEM o caolín activado tromboelastografía)

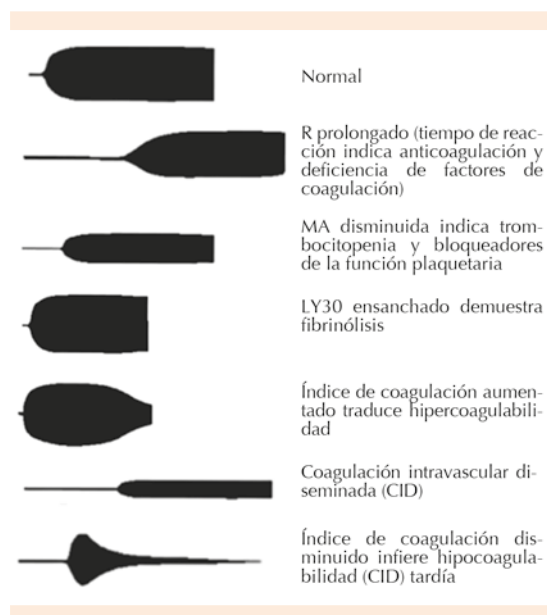


Figura 3. Patrones de la tromboelastografía.

de la tromboelastografía, que se representan en el Cuadro 4.²¹

Otros usos de la tromboelastografía y tromboelastometría

La trombocitopenia es el trastorno hematológico más prevalente durante el embarazo y una contraindicación para la anestesia neuroaxial. La tromboelastografía es una herramienta de fácil y rápido acceso para evaluar la coagulación. Es una práctica común solicitar analgesia obstétrica durante la labor de parto sin indagar si las pacientes están recibiendo algún régimen trombotrópico. Es importante averiguarlo porque puede haber factores de riesgo para trombosis, antecedentes personales patológicos e hipercoagulabilidad inherente al embarazo, la mayoría de ellas tratadas con alguna heparina de bajo peso molecular lo que

Cuadro 4. Tratamiento de las coagulopatías en hemorragia obstétrica basado en los parámetros de tromboelastografía

Tromboelastografía	Valores normales	Tratamiento
R (min)	4-8 min	11-14min = 2U de PFC >14 min = 2U de PFC y evaluar fibrinógeno Fibrinógeno < 1.5 g/dL = 10U de crioprecipitados Fibrinógeno > 1.5 g/dL = 2U de PFC
MA (mm)	55-73	40-47mm = 1 grupo de plaquetas < 40 mm = 2 grupos de plaquetas
G		3.3 a 4.4 = 1 grupo de plaquetas < 3.3 = 2 grupos de plaquetas
LY30 (%) + IC	0-8% IC +2 a -2	>7.5% con IC <1.0 = 1-2 gramos de ácido tranexámico (fibrinólisis primaria) > 7.5% con IC >3.0 = evaluar heparina (fibrinólisis secundaria)

R: tiempo de reacción; MA: amplitud máxima; G: rigidez del coagulo; LY30: porcentaje de lisis a los 30 min; IC: índice de coagulación. VN: valor normal. PFC: plasma fresco congelado.

genera una preocupación justificada en los anestesiólogos, respecto a su administración por el riesgo de formación de un hematoma neuroaxial. Backe y Lyons²² utilizaron la tromboelastografía para evaluar periódicamente el estado de coagulación en embarazadas que recibieron dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular, influyendo así en la administración anestésica y en el tratamiento quirúrgico de las pacientes, con resultados seguros. Las guías de atención médica de embarazadas con tratamiento anticoagulante recomiendan la reducción en las dosis de la heparina de bajo peso molecular previo a la inducción del trabajo de parto, pero no toman en cuenta a las pacientes que llegan a las salas de urgencias con un trabajo de parto ya establecido o con alguna urgencia obstétrica.²² Así mismo se ha demostrado que la tromboelastografía puede ayudar a medir la dosis adecuada de heparina de bajo peso molecular para cada paciente, minimizando el riesgo de sobredosis o infradosis y puede utilizarse para determinar la anticoagulación residual en las pacientes antes de realizar algún procedimiento invasivo.²³

CONCLUSIÓN

La tromboelastografía y tromboelastometría ofrecen valiosa información de la situación de la coagulación en pacientes obstétricas en estado crítico y permiten el inicio temprano de la terapia trasfusional dirigida a los trastornos

específicos. Es necesario encontrar herramientas que optimicen la toma de decisiones en pacientes obstétricas en estado crítico, particularmente en el caso de la hemorragia obstétrica puesto que el tiempo es un factor decisivo en su pronóstico y morbilidad, de ahí que la tromboelastografía y tromboelastometría sean alternativas adecuadas.

REFERENCIAS

- Gálvez CK, Cortes LLC. Tromboelastografía: nuevos conceptos en la fisiología de la hemostasia y su correlación con la coagulopatía asociada al trauma. *Rev Colomb Anestesiol* 2012;40:224-230.
- Jackson GNB, Ashpole KJ, Yentis SM. The tromboelastography vs the ROTEM Thromboelastography/thromboelastometry systems. *Anaesthesia* 2009;64:212-5.
- Raffan-Sanabria F, Amaya W, Manrique-Peñuela F. Tromboelastografía como guía de decisión para terapia transfusional. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2009;32:67-71.
- COMEGO. Guía de práctica clínica. Tratamiento y soporte transfusional en la mujer con hemorragia obstétrica. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77:S87-S128.
- Rizvi F, Mackey R, Barrett T, McKenna P, Geary M. Successful reduction of massive postpartum haemorrhage by use of guidelines and staff education. *BJOG* 2004;111:495-498.
- Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *British Journal of Anaesthesia* 2012;109:851-863.
- Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, Rossignol M, Mantz J, Nicolas-Robin A, et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med* 2011;37:1816-1825.



8. Zhang WH, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Macfarlane A, Group M-B. Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey. *BJOG* 2005;112:89-96.
9. Rivera-Flores J. Transfusión sanguínea en la paciente embarazada. *Rev Mex Anestesiol* 2006;29:S237-S240.
10. 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.
11. Karlsson O, Sporrang T, Hillarp A, Jeppsson A, Hellgren M. Prospective longitudinal study of Thromboelastography and Standard Hemostatic Laboratory Tests in Healthy Women During Normal Pregnancy. *Anesthesia & Analgesia* 2012;115:890-98.
12. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:153-168.
13. Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S, Tengborn L, Hellgren M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Tromb Haemost* 1999;81:527-31.
14. Chauleur C, Cochery-Nouvelón E, Mercier E, Aya G, Fabro-Peray P, Mismetti P, et al. Some hemostasis variables at the end of the population distributions are risk factors for severe postpartum hemorrhages. *J Thromb Haemost* 2008;6:2067-74.
15. Tinmouth AT, McIntyre LA, Fowler RA. Blood conservation strategies to reduce the need for red blood cell transfusion in critically ill patients. *CMAJ* 2008;178:49-57.
16. Adam S, Karger R, Kretschmer V. Influence of different hydroxyethyl starch (HES) formulations on fibrinogen measurement in HES-diluted plasma. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:454-460.
17. Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloidal plasma expanders. *Transfusion* 2010;50:2571-2576.
18. Vig S, Chitolie A, Bevan DH, Halliday A, Dormandy J. Tromboelastography: a reliable test. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:555-561.
19. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2007;5:289-295.
20. 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.
21. Malvino E. Coagulopatías hemorrágicas adquiridas durante el embarazo y el puerperio. En: *Obstetricia crítica*. Tomo V. Buenos Aires, 2013;29-35.
22. Backe SK, Lyons GR. High-dose tinzaparina in pregnancy and the need for urgent delivery. *Br J Anesth* 2002;89:331-334.
23. Della Rocca G, Dogareschi T, Cecconet T, Buttera S, Spasiano A, Nadbath P, et al. Coagulation assessment in normal pregnancy: thrombelastography with citrated non activated samples. *Edizioni Minerva Medica* 2012;78: 1357-1364.