

III - Sangrado Crítico en Obstetricia

COORDINADOR: CARLOS FONDEVILA¹

PARTICIPANTES: JOSÉ GOLUBICKI², EDUARDO MALVINO², LILIANA VOTO³,
LILIANA SALCEDO³, ELIDA DI CIACCIO⁴, OSCAR TORRES⁴, MARTÍN BUFFA⁵ Y
MARÍA CELESIA⁵

SAH¹; SATI²; SOGIBA³; AAHIH⁴; AAARBA⁵

Introducción

El sangrado obstétrico masivo se presenta en 5-15% de todos los partos. La mayoría de las maternidades y centros de salud dedicados al cuidado de la embarazada tienen protocolos preestablecidos para el manejo de esta emergencia. A pesar de estas precauciones, el sangrado con riesgo para la vida se observa en hasta 7 por cada mil partos y la hemorragia es responsable de hasta un tercio de las muertes maternas, siendo la primera causa de muerte materna en el mundo y la tercera en países desarrollados.

El sangrado crítico puede aparecer en cualquier momento durante la gestación, siendo más frecuente y grave aquél que ocurre intraparto o inmediatamente posparto. Se define como una pérdida estimada mayor a 500 mL para un parto vaginal o mayor a 1000 mL para una cesárea. Sin embargo, el deterioro hemodinámico suele aparecer más tardíamente y resulta difícil estimar con exactitud la pérdida sanguínea en el momento del parto, por lo que se han publicado otras definiciones de sangrado crítico obstétrico que resultan de uso práctico. (Tabla 1).

Algunas de estas definiciones fueron tomadas directamente de aquellas que definen al sangrado masivo en general. Otras definiciones, en cambio, pusieron el énfasis en la cantidad y en la velocidad de instalación de la hemorragia así como en la aparición de signos de falla hemodinámica.

Las causas de sangrado obstétrico pueden ser orgánicas o hemostáticas. Las primeras se explican por

la falta de tono uterino después del parto, el trauma al útero o al canal de parto o la retención uterina de tejidos o coágulos. Requieren de una solución primariamente obstétrica o quirúrgica.

El sangrado de causa hemostática se debe ya sea a la incapacidad para formar cantidades adecuadas de trombina (por ejemplo, en la coagulopatía dilucional que sigue a la resucitación del sangrado masivo) o bien a la formación de trombina endovascular seguida de la activación de la coagulación y el consumo, por ejemplo en caso de CID (CID).

Idealmente, los factores de riesgo para sangrado deben identificarse anteparto, utilizando todos los métodos de imagen disponibles así como un enfoque multidisciplinario. Recursos como la ecografía y la RNM (Resonancia Nuclear Magnética) permiten el diagnóstico prenatal de una placentación anómala. La anticipación del sangrado permite tomar distintas medidas de soporte quirúrgicas, transfusionales y aún la colocación preventiva de un catéter-balón, en las arterias uterinas. Sin embargo, en hasta el 60% de las pacientes que requirieron una histerectomía por sangrado inmanejable, el sangrado fue no-anticipable ya que muchos factores de riesgo sólo aparecen durante el parto.

En la actualidad, se considera que el manejo usual del sangrado obstétrico masivo ha sido subestándar y distintas revisiones han identificado las causas. Debido a los cambios fisiológicos durante el embarazo, los signos de hipovolemia sólo aparecen cuando ya se ha perdido 30% de la volemia. En pocos minutos puede perderse gran parte de la volemia restante debido a que el flujo sanguíneo de las arterias uterinas aumenta 10 veces hacia el término.

Por otra parte, la pérdida conjunta de sangre y líquido amniótico así como la posibilidad de un sangrado oculto o retenido, hacen que la estimación visual de las pérdidas vaginales pueda no guardar relación con la magnitud de la hipovolemia. Finalmente, la falta de un protocolo institucional y la poca comunicación entre especialistas coadyuvan para que, en la atención de estas emergencias complejas, pocas veces participen los médicos más experimentados o un equipo multidisciplinario de obstetra-hematólogo-anestesiata.

TABLA 1. Diferentes definiciones de sangrado masivo en obstetricia

- Pérdida (brusca) > 1500 mL
- Pérdida > 150 ml/min por más de 20 minutos
- Pérdida de más del 50% de la volemia en < 3horas
- Descenso del hematocrito >10 puntos
- Descenso de la hemoglobina > 4g/dL
- Requerimiento transfusional agudo mayor a cuatro unidades
- Sangrado activo y continuado que amenace la estabilidad hemodinámica de la paciente (usualmente mayor, pero no excluyente, a 1000-1500 mL)

El resultado usual de esta suma de falencias será el obstetra realizando en soledad una histerectomía como último recurso. En ocasiones, con la esperanza de alcanzar una mejor condición hemodinámica o de la hemostasia, la cirugía se demora hasta que ya es demasiado tarde. Antes que la falta de habilidad quirúrgica o el mal manejo médico del sangrado, es la reticencia a proceder con la histerectomía la principal causa prevenible de muerte materna asociada a sangrado refractario. Cualquier sangrado de causa orgánica, localizado y suficientemente prolongado, desembocará en un sangrado difuso, de causa hemostática, debido al agotamiento de factores por consumo o a la dilución por la transfusión masiva o al desarrollo de una CID por hipoperfusión tisular, shock persistente, acidosis e hipotermia. En estas condiciones, el soporte transfusional sostenido ya no bastará para detener el sangrado ni logrará mejorar el laboratorio y la cirugía usualmente fracasará, apareciendo un sangrado difuso, dentro del campo operatorio y a distancia de él (sangrado por mucosas, punciones, etc.).

El tratamiento inicial del sangrado obstétrico masivo ha consistido en restablecer el tono uterino, reemplazar la pérdida de volumen intravascular y de sangre y restablecer la hemostasia, reparando toda causa orgánica de sangrado y diagnosticando y tratando una coagulación alterada. (Tabla 2).

La cirugía incluye la reparación del tracto genital, la remoción de restos retenidos y el empleo de diferentes medios físicos para detener el sangrado del lecho placentario. La terapéutica debe instituirse lo antes posible recordando que el sangrado sostenido lleva a una coagulopatía muy difícil de revertir. Ante el fracaso del tratamiento conservador, las alternativas terapéuticas incluyen la ligadura arterial, las

suturas compresivas, la embolización selectiva y aún la histerectomía.

En ocasiones, y a pesar de haberse adoptado todas las provisiones ya enunciadas, el sangrado se vuelve pertinaz, no se logra la estabilidad hemodinámica o la estabilidad de la hemostasia o se han agotado las reservas del banco de sangre. Este sangrado postparto refractario o intratable, cuya causa ya no es solucionable quirúrgicamente, puede ocurrir en distintos escenarios (Tabla 3).

La conducta tradicional ante esta emergencia fue realizar una histerectomía con fines hemostáticos o, en centros con rápida disponibilidad, una embolización. En ocasiones, la histerectomía no fue suficiente y el sangrado persistió. Por otra parte, una alternativa que asegurase la fertilidad futura sería bienvenida.

Indicaciones - Condiciones de uso

Recientemente, el rFVIIa recombinante se mostró como un agente hemostático eficaz en trauma de guerra y trauma mayor, en situaciones de sangrado crítico persistente y luego del fracaso del tratamiento sustitutivo convencional.

En relación con el uso de rFVIIa en sangrado obstétrico, se encontraron 37 publicaciones a partir de 2001. Estas publicaciones comprenden tres revisiones (incluyeron 13, 39 y 91 casos), cinco series (entre 8 y 26 casos) y una cantidad de reportes de uno a cuatro pacientes (tres publicaciones duplican información sobre 6 pacientes). Una de las revisiones se refiere a 25 casos que habían sido ingresados al sitio de internet www.haemostasis.com y que resultan difíciles de analizar ya que muchos nunca fueron publicados.

TABLA 2. Tratamiento inicial del sangrado obstétrico masivo

Soporte hemodinámico	Restaurar tono uterino	Asegurar la hemostasia
<ul style="list-style-type: none"> - Restaurar volemia - Corregir anemia - Prevenir hipoperfusión, hipoxia y acidosis - Corregir hipotermia 	<ul style="list-style-type: none"> - Uterotónicos - Compresión bimanual - Suturas compresivas - Ligaduras arteriales - Embolización - Histerectomía "hemostática" 	<ul style="list-style-type: none"> - Identificar y tratar todas las fuentes orgánicas - Hemostasia mecánica (balón uterino, taponamiento con gasas) - Hemocomponentes (PFC, crioprecipitados o plaquetas) ante perfil hemostático de riesgo o presencia de sangrado difuso o coagulopático. Siempre que sea posible, guiar la sustitución por el coagulograma. - En la extrema urgencia, mientras se procesa la muestra, 6 U plaq +1000 mL PFC + 10U crioprecipitados

TABLA 3. Distintos escenarios en los que puede aparecer un sangrado refractario o intratable

-
- Atonía uterina persistente
 - Paciente politransfundida
 - Fracaso del soporte hemostático habitual
 - Sangrado orgánico que devino en coagulopático
 - Sangrado post histerectomía
-

En todos los casos, el rFVIIa se utilizó ante un sangrado persistente y refractario a todas las conductas quirúrgicas disponibles, al soporte hemostático convencional y a la inducción local de hemostasia. El timing o momento de uso del rFVIIa ha sido muy variable, ubicándose en algún lugar entre un uso relativamente temprano (después de la transfusión de relativamente pocas unidades de hemocomponentes) hasta el uso como último recurso ("last ditch"), después de transfundir grandes cantidades de productos sanguíneos y aún después de la histerectomía. El rFVIIa se utilizó en diferentes escenarios incluyendo sangrado persistente post-histerectomía, sangrado asociado a atonía uterina (intentando evitar la cirugía) y también para estabilizar a una paciente crítica permitiendo ganar tiempo para realizar más tarde una embolización,

En 98 casos fue posible obtener datos individuales. Comprendían 35 sangrados post-atonía uterina, 16 sangrados vinculados a anomalías de la placenta, 16 sangrados asociados a trauma del canal del parto, 10 con evidencia de coagulopatía o CID, 7 sangrados asociados a síndrome HeLLp, 5 roturas uterinas, 5 casos de retención de restos placentarios y otras causas aisladas.

La Tabla 4 resume la información principal contenida en estas publicaciones. La mediana de la dosis empleada fue de 90 mcg/kg, siendo suficiente, en general, una única aplicación. El 88% respondió antes de los 30 minutos. El resultado fue satisfactorio en más del 75% de los casos, observándose una respuesta parcial en otro 20%. En algunos de estos casos con respuesta parcial, el enlentecimiento del sangrado permitió ganar tiempo a fin de implementar una embolización.

Varias publicaciones aportaron información de la hemostasia previa al uso de rFVIIa. La Tabla 4 muestra los valores mínimos con los que se obtuvo respuesta. Si bien parece ser necesario un mínimo perfil hemostático para que la droga actúe, en sangrado obstétrico se han observado resultados positivos partiendo de valores mucho menores a los recomendados en otras situaciones. Controlar la acidosis y mante-

TABLA 4. Principales características del uso de rFVIIa en 58 casos de sangrado crítico en obstetricia

1. DOSIS UTILIZADAS
Rango 17-120 mcg/kg
Dosis media 86 mcg/kg - Mediana 90 mcg/kg
Nº de dosis: 1 a 19 (x 1.5)
Dosis única en > 80% de los casos
Respuesta en > 95% de los casos
88% rápida respuesta: < 30 min (10 min a 3 hs)
2. MINIMOS VALORES DE LABORATORIO con los que se observó respuesta
TP 10%
RIN 2.50
Plaquetas $22 \times 10^9/L$
Fibrinógeno 0.60 g/L
pH ≥ 7.2

ner un pH lo más cercano posible a 7.2 (siempre > a 7.1) parece un prerequisite fundamental para que la droga actúe.

La atonía uterina causa hasta el 75% de los sangrados posparto y es la causa individual más frecuentemente publicada asociada al uso de rFVIIa en sangrado obstétrico. En al menos el 50% de los casos publicados, el rFVIIa fue utilizado como salvataje o "último recurso" ante sangrado persistente post-histerectomía de emergencia. En esta situación, evitar la histerectomía preservando la fertilidad futura hubiera resultado de importancia supina.

De las publicaciones también surge que el rFVIIa fue utilizado antes de la histerectomía en 16 mujeres con atonía post parto y sangrado persistente luego de la utilización de uterotónicos, la revisión del útero, la compresión bimanual, la realización de un taponaje con gasas y la transfusión de hemocomponentes. En los 16 casos cesó el sangrado y se evitó la histerectomía. En 13 casos, fue suficiente una dosis única de rFVIIa que osciló entre 20 y 120 mcg/kg.

Efectos adversos

La mayoría de los estudios clínicos y de los reportes de casos no encontró un mayor riesgo trombótico. En relación con su uso en sangrado crítico en general (que incluye casos obstétricos), se observó un 0.8% de complicaciones trombóticas. En la mayoría de los casos existían fuentes alternativas de trombosis o el evento se produjo alejado del momento de la infusión. Un caso de CID ha sido publicado.

En lo referente al uso en obstetricia, los eventos trombóticos publicados asociados al rFVIIa han sido pocos, aún habiendo sido utilizado para tratar sangrado asociado a CID, embolismo amniótico o síndrome HeLLp. Se ha reportado un caso de trombosis ovárica bilateral a las 2 semanas de su uso, un caso de trombosis esplénica, un caso de trombosis de la arteria braquial y un embolismo pulmonar 17 horas luego de la infusión del rFVIIa.

En algunos casos, las pacientes presentaban otras causas de trombofilia, congénitas o adquiridas. La base de datos de la FDA publicó (a noviembre de 2006 e incluyendo el uso obstétrico) 185 eventos trombóticos (la mayoría en no hemofílicos) con un 55% de eventos arteriales (ACV o IAM), un 40% de tromboembolismo venoso (TEV) y un 5% de oclusión de dispositivos endovasculares. La mitad de los eventos ocurrió en las 24 horas siguientes a la infusión (incluyendo 40% de eventos dentro de las 2 horas).

Algunas guías de uso del rFVIIa, en sangrado posparto masivo, recomiendan que, basándose en la opinión de expertos, dentro de las 24 horas de cesada la hemorragia, se considere comenzar la profilaxis del tromboembolismo venoso con heparinas de bajo peso molecular.

Contraindicaciones

La Tabla 5 enumera las contraindicaciones absolutas y relativas citadas más frecuentemente en las revisiones que tratan del uso de rFVIIa en sangrado crítico, en general. Sin embargo, la situación en obstetricia parece algo diferente y muchas de esas consideraciones parecen más un ejercicio teórico. Ante la emergencia con riesgo de muerte inminente que constitu-

ye el sangrado obstétrico crítico, en una paciente joven y usualmente sana, toda contraindicación motivada por un riesgo trombótico potencial y no inmediato, parece trivial.

Se desaconseja el uso fútil, esto es su utilización cuando: 1.- no se han seguido los pasos previamente enumerados; 2.- ante la presencia de una lesión orgánica; 3.- presencia de coagulopatía no tratada; 4.- presencia de acidosis; 5.- la causa de sangrado no es reversible en el corto plazo y 6.- se utiliza como último recurso en la paciente considerada insalvable o in extremis. El uso en este último caso, no modificó la evolución general ni la mortalidad a pesar de haberse observado una reducción del sangrado.

Recomendaciones propuestas y recomendaciones del Comité de Expertos

La evidencia respecto del uso de rFVIIa en sangrado obstétrico es aún limitada y se están desarrollando algoritmos en este sentido. El timing o momento de uso tampoco está claramente establecido. Algunas guías desarrolladas para el sangrado obstétrico masivo sugieren el uso de rFVIIa cuando el sangrado excede 1.5 volemias. Una auditoría reciente en cirugía cardíaca y trauma mostró una tendencia al uso más precoz, lo cual sugiere una curva de aprendizaje. Mientras la auditoría inicial mostró que el rFVIIa se usó luego de un consumo promedio de hemocomponentes de 67.6 unidades, en la segunda auditoría la espera se había acortado a 37.2 unidades.

Recientemente se han publicado recomendaciones europeas para el uso de r-FVIIa en sangrado crítico en obstetricia (Tabla 6). Dado que la calidad de la evidencia publicada alcanza sólo a un nivel V (series de casos, estudios no controlados u opinión de expertos), la recomendación que surge es grado E.

La embolización angiográfica debe ser todavía el procedimiento preferido, en especial en casos de sangrado localizado. En caso de no estar disponible, y antes de procederse a una histerectomía, se puede considerar el uso de r-FVIIa debido a su rápida acción, esperando los resultados antes de proceder a una histerectomía.

Puede considerarse el uso de rFVIIa ANTES de realizar una histerectomía con fines hemostáticos cuando:

- el sangrado persiste después de haber extremado una adecuada hemostasia quirúrgica.
- no se obtuvo respuesta al tratamiento convencional.

TABLA 5. Contraindicaciones para el uso de rFVIIa

<p>ABSOLUTAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Historia de alergia a proteínas de hámster, ratón o bovinas - Prótesis valvular cardíaca o dispositivo endovascular - Historia menor a 3 meses de evento arterial o venoso o de PTCA, stent, IAM o ACV - Paciente sin chance terapéutica según criterio clínico del equipo tratante <p>RELATIVAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tendencia trombótica conocida - Enfermedad arterial periférica severa - Enfermedad arterioesclerótica difusa - Antecedentes coronarios - Diabetes - Evidencia de CID o sepsis - Isquemia clínica o Púrpura fulminans

TABLA 6a. Recomendaciones Europeas para el uso de rFVIIa en sangrado obstétrico masivo

- rFVIIa no es la primera línea de tratamiento
- rFVIIa no debería reemplazar y/o demorar ni la cirugía ni ningún otro procedimiento (ligadura, embolización) que permita controlar la fuente del sangrado ni la transferencia a un centro terciario.
- EN PRIMER LUGAR, deberá intentarse el control de la hemorragia por los métodos convencionales que correspondieran.
- SIEMPRE QUE SEA POSIBLE, se deberán corregir todos aquellos factores que puedan interferir con una coagulación normal (bajo hematocrito, acidosis, hipotermia, hipocalcemia) así como revertir toda coagulopatía.
- El uso de rFVIIa no deberá reemplazar al uso de hemocomponentes (GRD, PFC, crioprecipitados, plaquetas) y sólo deberá considerarse luego del fracaso del soporte convencional
- rFVIIa sólo será efectivo una vez que el sangrado proveniente de un vaso dañado haya sido detenido
- Considerar el empleo de rFVIIa si el sangrado persiste luego de haberse cumplido los pasos anteriores.

- existe un fuerte mandato para preservar el útero.
- no existe una clara indicación obstétrica para efectuar la histerectomía.

Puede considerarse el uso de rFVIIa POST histerectomía cuando:

- el sangrado es de tipo coagulopático o difuso.
- el laboratorio es compatible con consumo.
- no ha habido respuesta al soporte médico-quirúrgico convencional.
- existe imposibilidad o tardanza para implementar una embolización.
- la paciente esté inestable o no pueda ser trasladada.

Aún reconociendo la ausencia de guías de recomendación específicas para obstetricia, se sugiere un perfil mínimo consistente en: Hto > 24%, plaquetas > 20x10⁹/L y fibrinógeno > 0.6 g/l.

- El esquema sugerido consiste en una dosis inicial de entre 90-120 mcg/kg administrada como un bolo endovenoso en 3 a 5 minutos. En caso de sangrado persistente, repetir una segunda dosis a los 20-30 minutos. No se justifica una tercera dosis: en ese caso, progresar a cirugía.
- Ante la falta de experiencia en nuestro país, se deberá informar al paciente o a su familia de que el uso en esta condición representa una indicación

TABLA 6b. Guías de uso del rFVIIa en sangrado posparto grave del Hospital Universitario de Helsinki

- Considerar el uso de rFVIIa cuando la paciente haya perdido alrededor de 1.5 veces su volemia.
- La cirugía y la ligadura arterial resultan preferibles en caso de sangrado profuso local.
- Si, como resultado de una hemorragia intratable, se considera la posibilidad de una histerectomía, administrar previamente rFVIIa (en casos donde no hay una indicación obvia, como anomalías de la placentación).
- Si, como consecuencia de un sangrado local incontrolable (por ej., laceración de cuello o vagina), se planea una embolización arterial selectiva, NO administrar rFVIIa como regla general.
- Si la embolización se planea como consecuencia de un sangrado incontrolable pero difuso o poco definido, administrar primero r-FVIIa. Considerar, en caso necesario, una segunda dosis a los 30 minutos. La embolización puede volverse innecesaria.
- Si el sangrado incontrolado continúa y la embolización se demora, administrar r-FVIIa.
- Antes de la administración del rFVIIa deberán intentarse alcanzar los siguientes niveles: Hb > 7 g/dl, TT 40% o RIN <1.5, APTT <1.5 N, plaquetas > 50x10⁹/L, fibrinógeno > 1 g/L
- En caso de poca o ninguna respuesta a la administración de rFVIIa, descartar causa arterial local de sangrado. Posteriormente considerar una segunda dosis a los 30 minutos.
- En caso de sangrado severo prolongado, administrar una 3ra dosis dentro de las dos horas.

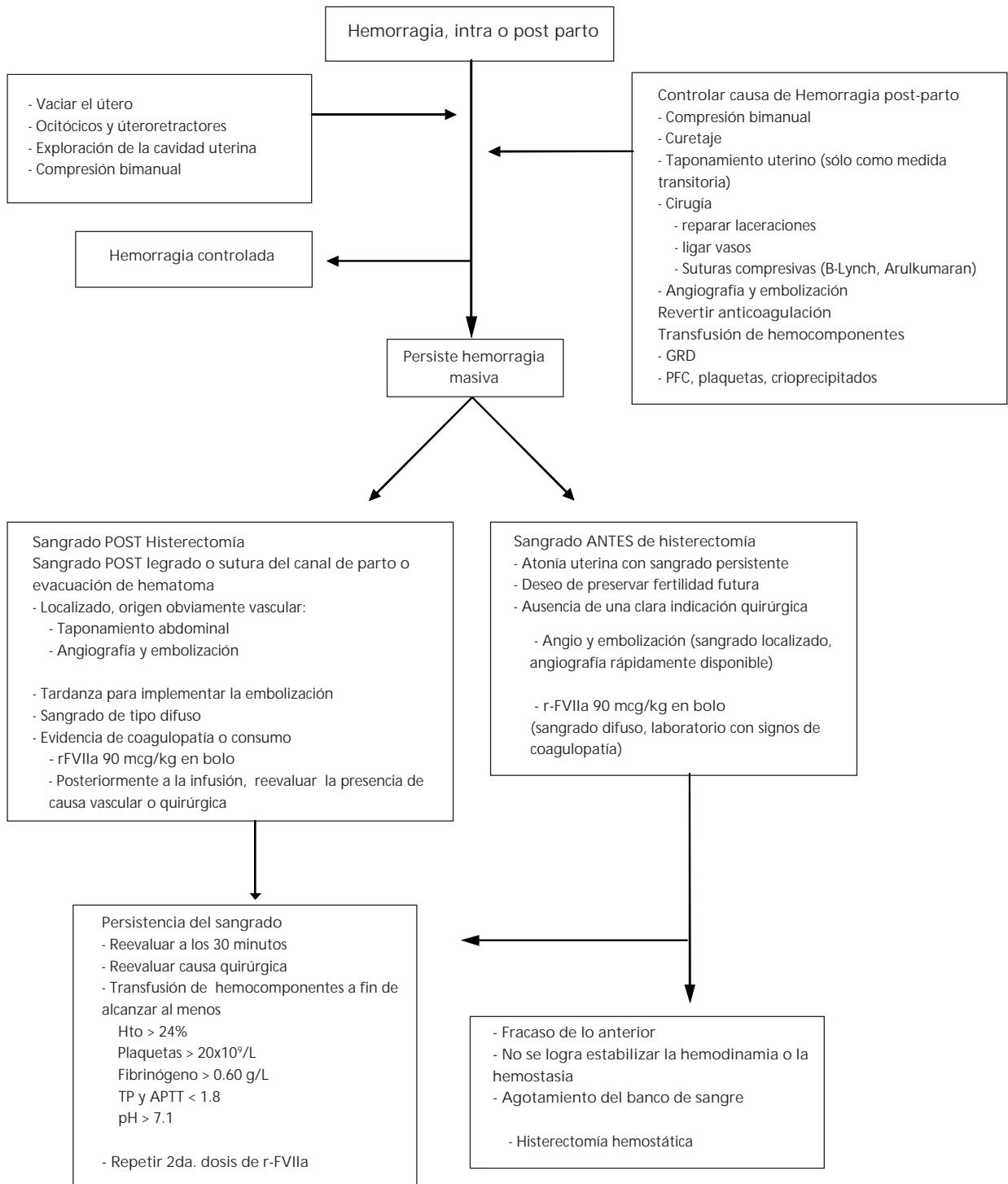
Dentro de las 24 horas del cese del sangrado, considerar la profilaxis del TVP/TEP con Heparina de bajo peso molecular

off label o sea no aprobada, basada en la publicación de casos y en guías internacionales y que existe un riesgo trombótico que si bien parece muy escaso, no es inexistente. Se debería obtener el consentimiento informado (CI) del paciente o el familiar, aunque se reconoce que el CI es poco práctico en la emergencia obstétrica.

Monitoreo y control luego de la administración

No se requiere el monitoreo de laboratorio. Después de la administración, se ha observado un acortamiento del Tiempo de Protrombina (aún en no respondedores) y del APTT. No hay correlación entre el PT o el APTT y la eficacia clínica. El cese del sangrado es el único monitoreo de la eficacia. La dosificación debe basarse en la gravedad de la hemorragia y en la respuesta clínica obtenida.

Algoritmo propuesto por el Comité de Expertos



Niveles de evidencia y de recomendación de la bibliografía consultada

Autor	Cita	Tipo de estudio	Número de pacientes	Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación*
Boehlen F	BJOG 2004	Revisión	13	IV / E
Baudo F	Haematologica Reports 2005	Revisión	39	IV / E
Franchini M	BJOG 2007	Revisión	91	IV / E
Breborowicz GH	Arch Perinatal Med 2002	Serie de casos	8	V / E
Segal S	Acta Obstet Gynecol Scand 2004	Serie de casos	10	V / E
Ahonen J	Br J Anaesth 2005	Serie de casos	12	V / E
Sobieszczyk S	Acta Obstet Gynecol 2006	Base de datos de internet	25	V / E
Ahonen J	Acta Anaesthesiol Scand 2007	Serie de casos	26	V / E
Moscardo F	Br J Haematol 2001	Reporte de caso	1	V / E
Brueckner S	Blood 2001	Reporte de caso	1	V / E
Zupancic S	Acta Haematol 2002	Reporte de caso	1	V / E
Bowmeester FW	Obstet Gynecol 2003	Reporte de caso	1	V / E
Kretzschmar M	Anaesthesist 2003	Reporte de caso	1	V / E
Price G	Anaesth 2004	Reporte de caso	1	V / E
Merchant SH	Obstet Gynecol 2004	Reporte de caso	3	V / E
Brice A	Ann Fr Anesth Reanim 2004	Reporte de caso	2	V / E
Lim Y	Int J Gynaecol Obstet 2004	Reporte de caso	1	V / E
Dart BW	J Trauma 2004	Reporte de caso	1	V / E
Gidiri M	J Obstet Gynecol 2004	Reporte de caso	1	V / E
Mayo A	Vox Sang 2004	Reporte de caso	3	V / E
Tanchev S	Acta Obstet Gynecol Scand 2005	Reporte de caso	4	V / E
Shamsi T	J Pak Med Assoc 2005	Reporte de caso	3	V / E
Hollnberger H	Anesth Analg 2005	Reporte de caso	3	V / E
Holub Z	Ceska Gynekol 2005	Reporte de caso	1	V / E
Nowacka E	Anest Intens Ter 2005	Reporte de caso	1	V / E
Prieto Palomino MA	Blood Coagulation and Fibrinolysis 2006	Reporte de caso	3	V / E
Haynes J	Anesthesia 2006	Reporte de caso	4	V / E
Verre M	Minerva Ginecol 2006	Reporte de caso	1	V / E
Hellman I	Clin Appl Thromb Hemost 2006	Reporte de caso	1	V / E
Pepas LP	Obstet Gynecol 2006	Reporte de caso	1	V / E
Courtois L	J Gynecol Obstet Biol Reprod 2007	Reporte de caso	1	V / E

Bibliografía

- Ahonen J, Jokela R. Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage. *Br J Anaesth* 2005, 94: 592-595.
- Ahonen J, Jokela R, Korttila K. An open non-randomized study of recombinant activated factor VII in major postpartum haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 929-936.
- Alexander D. Policy for the provision and use of recombinant factor VIIa. Royal Brompton & Harefield NHS Trust. *Crit Care* 2005.
- Banks A, Norris A. Massive haemorrhage in pregnancy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain J* 2005, 5: 195-198.
- Baudo F, Caimi TM, Mostarda G, de Cataldo F, Morra E. Critical bleeding in pregnancy: a novel therapeutic approach to bleeding. *Haematologica Reports* 2005; 1(10): 38-42. <http://www.haematologicareports.org/2005/10/38.pdf>.
- Boehlen F, Morales M, Fontana P, Ricou B, Irion O, de Moerloose P. Prolonged treatment of massive post-partum haemorrhage with recombinant factor VIIa: case report and review of the literature. *BJOG* 2004, 111: 284-287.
- Bowmeester FW, Jonkhoff A, Verheijen R, van-Geijn H. Successful treatment of life-threatening postpartum haemorrhage with recombinant activated factor VII. *Obstet Gynecol* 2003, 101: 1174-1176.
- Breborowicz GH, Sobieszczyk S, Szymankiewicz M. Efficacy of recombinant activated factor VII (rFVIIa Novoseven) in prenatal medicine. *Arch Perinatal Med* 2002, 8: 21-27.
- Brice A, Hilbert U, Roger-Christoph S y col. Recombinant activated factor VII as a life-saving therapy for severe postpartum haemorrhage unresponsive to conservative traditional management. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004, 23: 1084-1088.
- Brueckner S, Sedemund-Adid B, Malik E y col. Treatment of a post partum bleeding complication with recombinant factor VIIa. *Blood* 2001, 98: 80b (Abstract).

11. Clark AD, Gordon WC, Walker ID, Tait RC. Last-ditch use of recombinant factor VIIa in patients with massive hemorrhage is ineffective. *Vox Sanguinis* 2004, 86: 120-124.
12. Courtois L, Becher P, Miot S y col. Life-threatening postpartum hemorrhage and recombinant activated factor rFVIIa NovoSeven® use. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2007, 36: 78-82.
13. Dart BW, Cockerham WT, Torres C, Kipikasa JH, Marwell RA. A novel use of recombinant factor VIIa in HELLP syndrome associated with spontaneous hepatic rupture and abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 2004, 57: 171-174.
14. Franchini M, Lippi G, Franchi M. The use of recombinant activated factor VII in obstetric and gynaecological haemorrhage. *BJOG* 2007; 114: 8-15.
15. Boehlen F, Morales MA, Fontana P, Ricou B, Irion O, de Moerloose P. Prolonged treatment of massive postpartum haemorrhage with recombinant factor VIIa: case report and review of the literature. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2004; 111: 284-287.
16. Gidiri M, Noble W, Rafique Z, Patil K, Lindow SW. Cesarean section for placenta praevia complicated by postpartum haemorrhage managed successfully with recombinant activated human coagulation Factor VII. *J Obstet Gynecol* 2004, 24: 925-926.
17. Haynes J, Laffan M y Plaat F. Use of recombinant activated factor VII in massive obstetric hemorrhage. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2006.
18. Hellman I, Wild C, Hojnacki B, Pollow K. Successful management of life-threatening bleeding after cesarean section with recombinant activated factor VII. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006, 12: 227-229.
19. Hollnberger H, Gruber E, Seelbach-Goebel B. Major postpartum hemorrhage and treatment with recombinant factor VIIa. *Anesth Analg* 2005, 101: 1886-1887.
20. Holub Z, Feyereisl J, Kabelik L, Rittstein T. Successful treatment of severe post-partum bleeding after caesarean section using recombinant activated factor VII. *Ceska Gynekol* 2005, 70: 144-148.
21. Karalapillai D, Popham P. Recombinant factor VII in massive postpartum haemorrhage. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2007;16: 29-34.
22. Kretzschmar M, Zahm DM, Remmier K, Pfeiffer L, Victor L, Schirmeister W. Pathophysiological and therapeutic aspects of amniotic fluid embolism (anaphylactoid syndrome of pregnancy): case report with lethal outcome and overview. *Anaesthesist* 2003, 52: 419-426.
23. Lim Y, Loo C, Fun W. Recombinant factor VIIa after amniotic fluid embolism and disseminated intravascular coagulation. *Int J Gynaecol Obstet* 2004, 87: 178-179
24. Macphail S & Talks K. Massive post-partum haemorrhage and management of disseminated intravascular coagulation. *Curr Obstet Gynaecology* 2004, 14: 123-31.
25. Macphail S, Fitzgerald J. Massive post-partum haemorrhage. *Curr Obstet Gynaecology* 2001, 14: 108-114.
26. Mayo A, Misgav M, Kluger Y et al. Recombinant activated factor VII (Novoseven): addition to replacement therapy in acute, uncontrolled and life-threatening bleeding. *Vox Sang* 2004, 87: 34-40.
27. Merchant SH, Mathew P, Vanderjagt T, Howdieshell T, Crookston K. Recombinant factor VIIa in management of spontaneous subcapsular liver hematoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004, 103: 1055-1058.
28. Michalska-Krzanowska G, Stasiak-Pikula E, Sajdak R. Recombinant activated factor VII – a new treatment for obstetric haemorrhage? *Anestezjologia Intensywna Terapija* 2003, 35: 110-112.
29. Moscardo F, Perez F, de la Rubia J y col. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VIIa. *Br J Haematol* 2001, 113: 174-176.
30. Nowacka E, Krawczynska-Wichrzycka R, Teliga-Czajkowska J y col. Recombinant factor VIIa for severe bleeding during caesarean section for quadruplet pregnancy. Case report. *Anest Intens Ter* 2005, 37: 259-262.
31. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006, 295: 203-208.
32. Pepas LP, Arir-Adib M, Kadir RA. Factor VIIa in puerperal hemorrhage with disseminated intravascular coagulation. *Obstet Gynecol* 2006, 108: 757-761.
33. Price G, Kaplan J, Skowronski G. Use of recombinant factor VIIa to treat life-threatening non-surgical bleeding in a post-partum patient. *Br J Anaesth* 2004, 93: 298-300.
34. Prieto Palomino MA, Chaparro MJS, Ruiz de Elvira MJZ, Curriel EB. Recombinant activated factor VII in the management of massive obstetric bleeding. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2006, 17: 226-227.
35. Segal S, Shemesh I, Blumenthal R y col. The use of recombinant factor VIIa in severe postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004, 83: 771-772.
36. Shamsi TS, Hossain N, Soomro N y col. Use of recombinant factor VIIa for massive postpartum hemorrhage: case series and review of literature. *J Pak Med Assoc* 2005, 55: 512-515.
37. Sobieszczyk S, Breborowicz G, Platikanov V, Tanchev S, Kessier CM. Recombinant factor VIIa in the management of postpartum bleeds: an audit of clinical use. *Acta Obstet Gynecol* 2006, 85: 1239-1247.
38. Tanchev S, Platikanov V, Karadimov D. Administration of recombinant factor VIIa for the treatment of massive bleeding due to uterine atonia in the post-placental period. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005, 84: 402-403.
39. Verre M, Bossio F, Mammone A, Piccirillo M, Tancioni F, Varano M. Use of recombinant activated factor VII in a case of severe postpartum haemorrhage. *Minerva Ginecol* 2006, 58: 81-84.
40. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – a European perspective. *Crit Care* 2006, 10: R120.
41. Zupancic Salek S, Sokolic V, Viskovic T, Sanjug J, Simic M, Kastelan M. Successful use of recombinant factor VIIa for massive bleeding after caesarean section due to HELLP syndrome. *Acta Haematol* 2002, 108: 162-163.