

# 7 Capítulo

## Obstetricia, anticoncepción y tratamiento hormonal sustitutivo

Francisco Javier Rodríguez Martorell, Montserrat Buixeda Pérez e Isabel Ramírez Polo

### PUNTOS CLAVE

- En la gestación se producen cambios en moléculas de la hemostasia que inducen un estado de hipercoagulabilidad transitorio que persiste hasta unas 6 semanas tras su finalización.
- El riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) debe ser evaluado en todas las gestantes en cada visita de control, ya que puede variar a lo largo del embarazo.
- El diagnóstico de un evento de ETEV se debe basar en métodos objetivos, seleccionando los de menor riesgo para el feto.
- Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son el fármaco de elección para la profilaxis y el tratamiento de la ETEV en la gestación.
- La coagulación intravascular diseminada (CID) se puede asociar a diferentes cuadros patológicos obstétricos y tiene una alta mortalidad.
- La hemorragia masiva posparto (HPP) requiere un abordaje diagnóstico y terapéutico intensivo y precoz mediante protocolos preestablecidos por un equipo multidisciplinario.

- La anticoncepción hormonal combinada (AHC) origina un riesgo de ETEV que debe ser valorado, aunque siempre menor al de la propia gestación.
- Los anticonceptivos con solo gestágenos (ASG) son seguros en mujeres con ETEV previa o trombofilia.
- La anticoncepción hormonal combinada (AHC) es una terapia útil para controlar el sangrado menstrual excesivo en mujeres con coagulopatías hemorrágicas congénitas.
- La terapia hormonal sustitutiva (THS) oral duplica el riesgo de ETEV; la transdérmica no parece aumentar este riesgo.

### HEMOSTASIA Y MUJER: PECULIARIDADES

La situación de la hemostasia en la mujer es peculiar, ya que tiene una serie de interrelaciones con su situación hormonal que favorecen o disminuyen el riesgo trombótico:

- Modificaciones hormonales a lo largo de la vida que inciden en la funcionalidad de la hemostasia.
- Modificaciones bioquímicas y hemodinámicas en la gestación que favorecen una situación protrombótica.

- Influencia de la hemostasia en la fertilidad y riesgo de ETEV de los tratamientos de fertilización *in vitro*.
- Uso de anticonceptivos hormonales o THS y riesgo de ETEV.

Es decir, en la mujer la hemostasia es más cambiante a lo largo de su vida, debido a que existen periodos (gestación) o tratamientos (anticoncepción hormonal, THS) particulares que inciden en un mayor riesgo trombótico y que requieren un conocimiento y manejo específicos. Por otra parte, algunas alteraciones de la hemostasia (alteraciones del fibrinógeno o del factor XIII, trombofilias, etc.) inciden en una peor fertilidad y algunos métodos de reproducción asistida requieren tratamientos del área de la hemostasia como soporte. Todo ello comporta una situación peculiar de la hemostasia en la mujer que debe ser conocida.

#### LA GESTACIÓN COMO ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD

Durante el embarazo se producen una serie de cambios fisiológicos (Figura 1) como consecuencia del aumento del nivel de

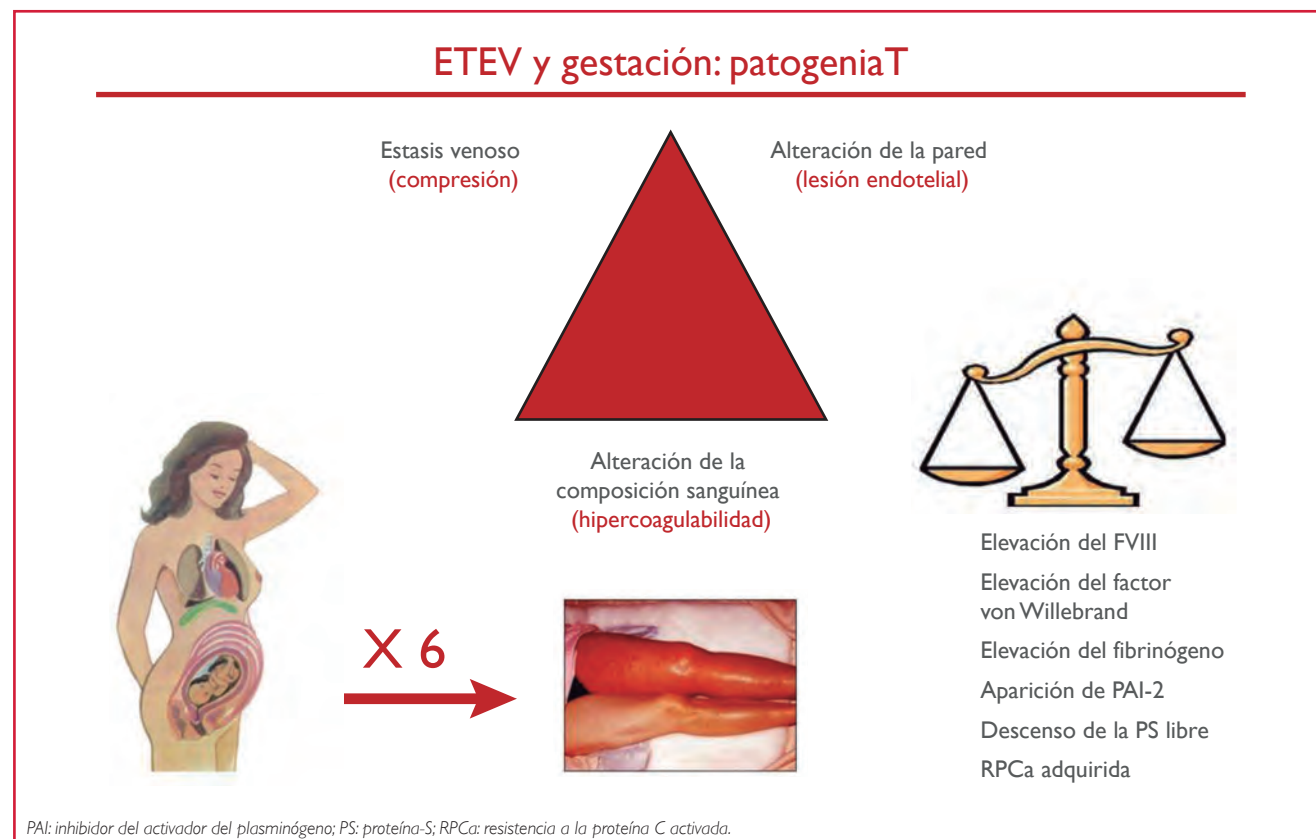
estrógenos y que inducen una situación transitoria de hipercoagulabilidad (1) con la finalidad de prevenir el sangrado posparto, y que persiste hasta unas 6 semanas después del parto.

Esto provoca un aumento del riesgo relativo de ETEV, que se estima en unas 4 a 6 veces comparado con el de una mujer de la misma edad no gestante (2,3) y que es mayor en el periodo alrededor del parto y durante las primeras 3 semanas del puerperio. Sin embargo, el riesgo absoluto es bajo y se ha estimado en 12,1 /10.000 embarazos para la trombosis venosa profunda (TVP) y 5,4 /10.000 embarazos para la embolia pulmonar (EP) (3).

#### ETEV GESTACIONAL: PROFILAXIS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

##### Factores de riesgo

La ETEV es una enfermedad compleja y multifactorial, en cuya aparición influyen tanto factores predisponentes genéticos como factores ambientales o individuales adquiridos del sujeto que pueden actuar como predisponentes o como desencadenantes (4) (Tabla 1) y tienen efecto sinérgico entre sí.



**Figura 1.** Cambios de moléculas de la hemostasia durante la gestación.

**Tabla I**  
**Factores de riesgo de TEV gestacional**

<b>Preexistentes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombofilia</li> <li>- Enfermedad sistémica subyacente</li> <li>- Edad &gt; 35 años</li> <li>- Obesidad (IMC &gt; 30)</li> <li>- Tabaquismo</li> <li>- Grandes venas varicosas</li> <li>- Paraplejía</li> </ul>
<b>Obstétricos</b>	<p><i>Preparto:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Embarazo gemelar</li> <li>- Preeclampsia</li> </ul> <p><i>Posparto:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cesárea</li> <li>- Parto prolongado (&gt; 24 horas)</li> <li>- Parto instrumentado medio o versión</li> <li>- Feto muerto</li> <li>- Parto pretérmino</li> <li>- Hemorragia posparto (&gt; 1 litro o transfusión)</li> </ul>
<b>De reciente aparición o transitorios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervenciones quirúrgicas</li> <li>- Fracturas</li> <li>- Hiperemesis deshidratación</li> <li>- FIV o síndrome de hiperestimulación ovárica</li> <li>- Reposo en cama &gt; 3 días</li> <li>- Infección sistémica activa</li> <li>- Viaje prolongado (&gt; 4 horas)</li> </ul>

*Traducida y simplificada de Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2015(12).  
IMC: índice de masa muscular; RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; Fiv: fertilización in vitro.*

Dos factores que debemos destacar son la trombofilia subyacente (que se estima existe hasta en el 50 % de los casos de ETEV gestacional) (5) y el antecedente personal de una ETEV previa, ya que el riesgo de recurrencia se establece en 2-12 % según las circunstancias del mismo (espontáneo, factor de riesgo transitorio, etc.) (6).

La confirmación de una trombofilia subyacente como factor de riesgo para la aparición de una ETEV gestacional se realizó en el clásico estudio TREATS de casos y controles (7), donde se estimó que el riesgo se quintuplicaba (riesgo relativo [RR] 5,4; intervalo de confianza [IC] 95 %: 3,47-8,39) con aumentos extremos de entre 3 y 34 veces, siendo una excepción la mutación MTHFR que carece de dicho riesgo. Estos resultados han sido validados recientemente, y se ha confirmado en un metaanálisis de 12 estudios de casos y controles (8) el aumento del riesgo entre 5,4 y 7,3 veces para las mutaciones del gen de la protrombina y del factor V Leiden, sin riesgo de la mutación MTHFR.

Respecto a la ETEV en una gestación previa, es uno de los factores de riesgo principales, estimándose en 6-9 % el riesgo de recurrencia en una gestación subsiguiente (9). Igual ocurre con una ETEV previa en relación con el uso de anticonceptivos hormonales (ACH), mientras que parece

carecer de riesgo de recurrencia una ETEV previa por una situación de riesgo transitoria ya inexistente (10).

Otros factores generales, como la inmovilización, la obesidad o el tabaco, también aumentan el riesgo de ETEV gestacional (11) y deben ser reevaluados de forma periódica a lo largo del embarazo. Respecto a los factores de riesgo de ETEV en el puerperio, la cesárea (especialmente urgente), la hemorragia posparto, la preeclampsia (especialmente si se asocia a retraso del crecimiento intrauterino), la infección posparto y la trombofilia subyacente parecen los principales (9).

## Profilaxis

En todas las gestantes se debe evaluar el riesgo de ETEV en cada una de las visitas de atención al embarazo (9,12,13). Las mujeres con un alto riesgo deberían recibir consejo preconcepcional.

Las medidas físicas de prevención de la ETEV gestacional comprenden una hidratación adecuada, ejercicio moderado (incluyendo movilizaciones de pies y tobillos) y el uso de medias de compresión (9,12,14).

Respecto a la profilaxis farmacológica (9,12-14), las HBPM son el fármaco de elección ya que no atraviesan la placenta, por lo que carecen de riesgo de hemorragia o malformaciones para el feto. Comparadas con la heparina no fraccionada (HNF), que es otra alternativa, tienen una vida media más larga (lo que permite usar una dosis única diaria), provocan menor desmineralización ósea y carecen prácticamente de riesgo de inducir una trombocitopenia inducida por heparina (TIH) (15), aunque sí que los anticuerpos desarrollados frente a la HNF tienen un alto riesgo de reacción cruzada con las HBPM.

La profilaxis farmacológica se debería utilizar en las gestantes que cumplen criterios del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) que se recogen en la tabla I. Las dosis profilácticas de las HBPM autorizadas en España se recogen en la Tabla II.

En cuanto a la actitud para el parto, se recomienda suspender la HBPM 24 horas antes, por lo que su programación es preferible, aunque este punto debe ser consensuado por el equipo (obstetra, anestesta y hematólogo) que atienda a la paciente (1). Con esta actitud, el riesgo de hemorragia posparto es inferior al 1 % (16).

En los casos de reacción alérgica a las HBPM (lo más frecuente es la reacción cutánea local, que desarrolla un 1-2 %) o de aparición de TIH, el danaparoi de o el fondaparinux son las alternativas disponibles (1,9), aunque ambas tienen una vida media prolongada que requiere precaución a la hora de programar el parto o la anestesia regional. En cuanto a los anticoagulantes orales directos, presentaron teratogenicidad en los estudios experimentales por lo que están contraindicados en la gestación (1).

## Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la ETEV gestacional es muy poco fiable porque la sintomatología es muy inespecífica (edemas en miembros inferiores, disnea) y puede ocurrir en un embarazo fisiológico (17). La extensión de una TVP proximal a las venas pélvicas puede originar dolor abdominal, también muy inespecífico. Por tanto, se requiere un alto grado de sospecha clínica y la realización precoz de test diagnósticos objetivos para confirmar o desechar el diagnóstico; la confirmación, sin embargo, solo se produce en un 10 % de los casos (18).

La determinación del nivel de dímeros D no se recomienda como test en la gestación, ya que se encuentran constitucionalmente elevados, sobre todo en el último trimestre y el puerperio (19).

El mejor método para el diagnóstico de la TVP es la eco-doppler venosa con compresión, teniendo en cuenta que la mayor parte afecta al territorio proximal (iliofemoral), especialmente del miembro inferior izquierdo (9,17,19). El valor predictivo negativo se sitúa en el 99,5% (20). En las gestantes con el test negativo pero con una alta sospecha clínica parece prudente repetir la eco-Doppler a los 3-7 días (17). En los casos en que se sospeche afectación iliofemoral y la eco-Doppler no sea diagnóstica, se puede considerar la resonancia magnética (RNM) abdominopélvica (9,19).

En cuanto a la EP, en primer lugar se debería hacer una radiografía de tórax para excluir otras posibles patologías (9,17,19), ya que la dosis que recibe el feto es menor de 0,1 mGy, muy por debajo del umbral de riesgo para inducir malformaciones. Otras pruebas preliminares deben incluir

**Tabla II**  
**Dosis sugeridas de HBPM durante la profilaxis en el embarazo**

Peso	Enoxaparina	Tinzaparina	Bemiparina	Dalteparina
< 50 kg	20 mg/día	3.500 U/día	2.500 U/día	2.500 U/día
50-90 kg	40 mg/día	4.500 U/día	3.500 U/día	5.000 U/día
91-130 kg	60 mg/día	7.000 U/día	5.000 U/día	7.500 U/día
131-170 kg	80 mg/día	9.000 U/día	7.500 U/día	10.000 U/día
> 170 kg	0,6 mg/kg/día	75 U/kg/día	75 U/kg/día	75 U/kg/día
Dosis profiláctica alta (intermedia) en mujeres de peso 50-90 kg	40 mg/12 h 1 mg/kg/24 h	4.500 U/12 h	3.500 U/12 h	5.000 U/12 h
Dosis terapéutica	1 mg/kg/12 h 1,5 mg/kg/24 h	175 U/24 h	115 U/kg/día	200 U/kg/día

Fuente: RCOG 2009/SEGO 2012. RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

la saturación arterial de oxígeno (aunque solo se detecta hipoxemia en el 10 % de los casos) y un electrocardiograma (ECG), que puede mostrar alteraciones hasta en un 40 % de los casos (21). Para el diagnóstico objetivo de la EP es preferible la angio-TC helicoidal sobre la gammagrafía de ventilación-perfusión, ya que tiene una mayor fiabilidad diagnóstica (22), sobre todo en los casos con alteraciones en la radiografía de tórax, aunque puede haber variaciones en los algoritmos según la disponibilidad local de técnicas. En las guías actuales de diagnóstico de EP (19) ya no se recomienda la realización de una eco-Doppler venosa de ambos miembros inferiores, salvo que existan síntomas sugestivos de TVP, ya que la rentabilidad diagnóstica es escasa en ausencia de ellos (21).

### Tratamiento

Obviamente el tratamiento de la ETEV gestacional es la anticoagulación y los fármacos de elección son las HBPM o, más raramente, la HNF (9,17,19,21), ya que no atraviesan la placenta ni se secretan en la leche materna. Las antivitaminas K (AVK) deben evitarse en el embarazo debido a que atraviesan la placenta y pueden causar malformaciones embrionarias, abortos y riesgo hemorrágico fetal (9). Igualmente, como ya se ha referido, los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) mostraron teratogenicidad en los estudios experimentales, por lo que también deben evitarse (1).

La duración del tratamiento es controvertida, aunque se recomienda mantener desde el diagnóstico hasta, al menos, 6 semanas tras la finalización de la gestación y siempre con un mínimo de 3 meses de duración (9,17,19,21,23). Las dosis terapéuticas de las HBPM autorizadas en España se recogen también en la Tabla II. No existe un consenso sobre la preferencia de usar un régimen de dosis única diaria o de dos dosis, ya que la tasa de recurrencia es similar (24), aunque en algunas guías se recomienda la dosis cada 12 horas por un posible menor riesgo de complicaciones hemorrágicas (1). Tampoco existe consenso acerca de si mantener una dosis fija ajustada al peso inicial durante todo el embarazo, si aumentar la dosis en función de las modificaciones de este o si ajustar la dosis según los niveles de actividad anti-Xa a las 4-6 horas de la administración subcutánea, para mantenerla en un rango de 0,6-1,0 unidades/ml si se administra dos veces al día, o superiores si se usa la dosis única diaria (9,13). Así, aunque la mujer gestante requiere dosis de HBPM un 25-30 % mayores de las habituales por el aumento de su aclaramiento renal, no se ha demostrado una mejor eficacia o seguridad clínicas con dicho ajuste (25).

Los datos respecto al uso terapéutico de fondaparinux son limitados y provienen de series de casos. Se ha utilizado en alergia grave a HBPM o en casos de TIH (9). Es necesario tener en cuenta su efecto prolongado (36 horas) cuando se programe el parto o una anestesia regional.

La fibrinólisis se reserva para los casos de EP masiva con inestabilidad hemodinámica o de TVP masiva con compromiso del miembro afectado (17,26). El riesgo hemorrágico parece similar al de pacientes no gestantes.

Por último, el filtro de la vena cava inferior puede tener un papel en caso de EP recurrente pese a una correcta anticoagulación, la contraindicación absoluta a la anticoagulación o en mujeres en las que la ETEV se ha producido en un momento previo cercano al parto (1 mes aproximadamente) ante la necesidad de suspender la anticoagulación de manera transitoria para el mismo (17,19,27).

### COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA DE CAUSA OBSTÉTRICA

#### Concepto

Es un síndrome clínico-patológico que puede manifestarse en diversas enfermedades asociadas a la gestación, consecuencia de una activación sistémica e incontrolada de la hemostasia y que conlleva la generación de coágulos de fibrina de forma extendida en la microcirculación, pudiendo originar un fallo multiorgánico. Del mismo modo, el consumo de plaquetas y de factores de la coagulación puede ocasionar un sangrado profuso e incontrolable.

#### Fisiopatología

Durante la gestación, existe una respuesta fisiológica adaptativa del sistema de coagulación, para minimizar el riesgo hemorrágico y donde la placenta tiene un papel clave. El trofoblasto desempeña dos funciones hemostáticas: permitir el flujo de sangre materna al espacio intervilloso y prevenir la formación de coágulos y, en segundo lugar, prevenir el sangrado en la interfase materno-fetal. Estos objetivos contrapuestos se llevan a cabo gracias a la capacidad del sincitiotrofoblasto de adquirir propiedades similares a la célula endotelial, como la expresión de factor tisular en su membrana, entre otras. Cualquier situación que rompa su integridad puede conllevar la liberación sistémica de gran cantidad de este potente mediador, que active la coagulación plasmática.

#### Epidemiología

La tasa de coagulación intravascular diseminada (CID) durante la gestación difiere según cohortes entre el 0,03% y el 0,32 % (28), pero se relaciona con más del 25 % de las

**Tabla III**

**Posibles causas obstétricas de CID**

Desprendimiento de placenta (DPPNI)
Hemorragia aguda periparto (HPP)
Preeclampsia-eclampsia-HELLP
Feto muerto retenido
Aborto séptico e infección intrauterina
Embolia de líquido amniótico
Hígado graso agudo del embarazo
HELLP: high elevated liver enzymes and low platelet count.

muertes maternas. Las complicaciones de la gestación asociadas a CID (29) se recogen en la tabla III. El desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta (DPPNI) y la hemorragia posparto (HPP) son las principales causas según algunos estudios (30).

## Diagnóstico

El reconocimiento precoz de esta complicación, así como identificar la condición clínica subyacente que la ha originado, es la clave para el éxito de su tratamiento.

El diagnóstico de CID debe incluir tanto la información clínica como estudios de laboratorio, teniendo en consideración que no existe un único test clínico ni de laboratorio lo suficientemente sensible ni específico para su diagnóstico. Por otro lado, el embarazo puede ser un factor limitante dado que los clásicos hallazgos de plaquetopenia, descenso del fibrinógeno, elevación de los dímeros D (DD) y alargamiento del tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se encuentran modificados en rango, de modo que los valores de normalidad no pueden extrapolarse a la población gestante. Del mismo modo, el score propuesto por la International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (31) no ha sido validado en este grupo de población (Tabla IV).

En la práctica debemos, primero, entender la CID como un proceso dinámico y, segundo, dado que las cifras de normalidad se hallan modificadas durante la gestación (siendo fisiológica una plaquetopenia, la elevación del fibrinógeno o un acortamiento de los tiempos de coagulación), los test de coagulación seriados serán de mayor rentabilidad y precisión diagnóstica.

Los datos respecto a utilidad de la tromboelastometría y tromboelastografía alientan a su utilidad en las coagulopatías obstétricas; sugieren que pueden tener un papel en el diagnóstico precoz de las alteraciones de coagulación e hiperfibrinólisis permitiendo una rápida intervención.

**Tabla IV**

**Score de la ISTH para diagnóstico de la CID**

Recuento de plaquetas: $> 100 = 0, 50-100 = 1; < 50 = 2$
PDF o dímero D: normal = 0, elevado = 1; muy elevado ( $> \times 5$ ) = 2
PT prolongado: $< 3 \text{ s} = 0, 3-6 \text{ s} = 1, > 6 \text{ s} = 2$
Fibrinógeno: $> 1 \text{ g/l} = 0, < 1 \text{ g/l} = 1$
Se considera diagnóstico si es $\geq 5$
Adaptada de Erez, 2017 (31).

## Tratamiento

Se fundamenta en dos principios básicos:

1. Tratar la causa que origina la CID, finalizando la gestación mediante la vía más segura para la madre.
2. Medidas de soporte adicionales, dirigidas a las alteraciones de la coagulación.

La terapia con componentes sanguíneos estará siempre indicada en pacientes con CID y sangrado activo. La transfusión profiláctica de plaquetas únicamente se recomienda si existe un alto riesgo de sangrado. Tampoco existe justificación para administrar factores de coagulación mediante plasma o complejo protrombínico (CCP) si no existe una hemorragia.

Un nivel de fibrinógeno inferior a 2 g/l debe corregirse con concentrado de fibrinógeno.

La resucitación hemostática precoz, a ser posible guiada mediante test viscoelásticos, es muy importante para disminuir la morbilidad de esta grave complicación.

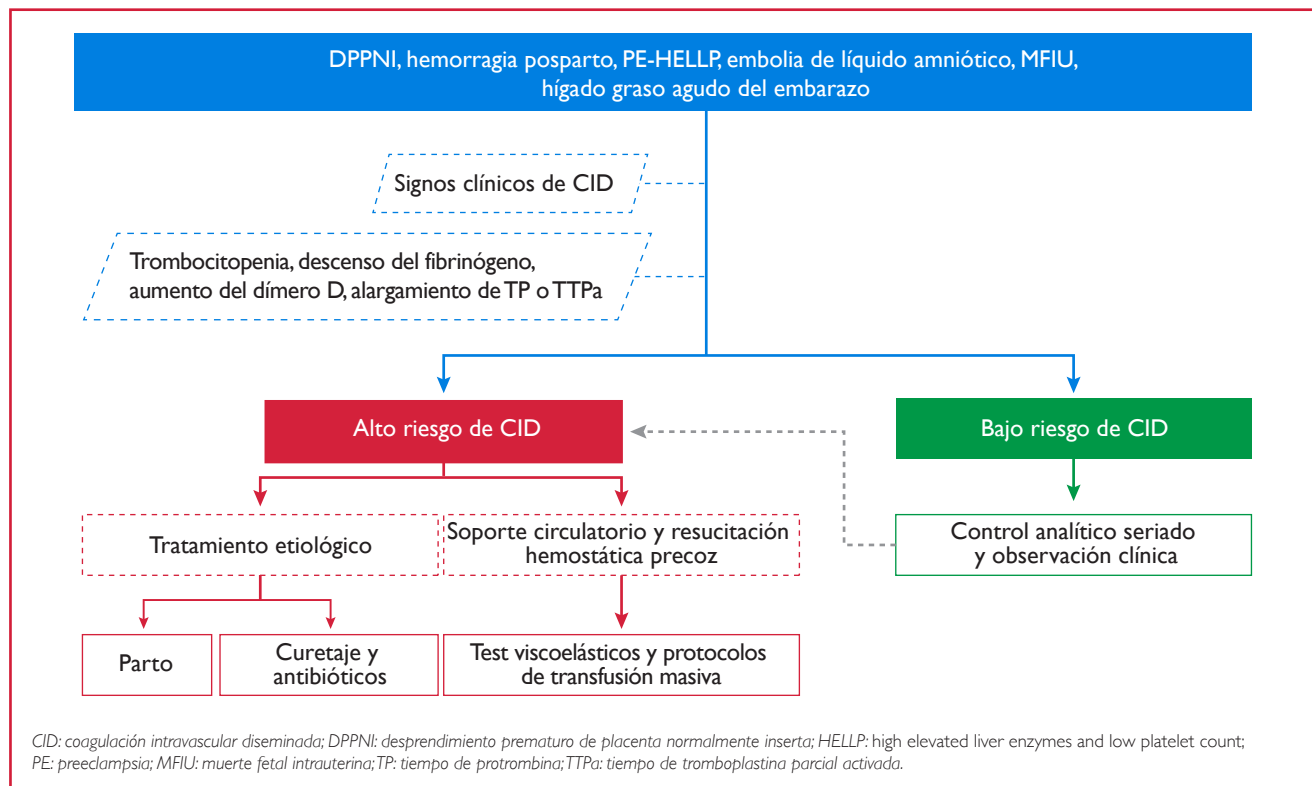
En el contexto de la CID obstétrica no existen supuestos para el uso de heparina terapéutica, pero sí de HBPM en CID no sangrantes con el fin de realizar profilaxis de la enfermedad tromboembólica (32).

Un algoritmo de manejo propuesto para la CID obstétrica se recoge en la figura 2.

## HEMORRAGIA CRÍTICA POSPARTO

### Concepto

La hemorragia posparto precoz (HPP) es la pérdida sanguínea acumulada superior a 1.000 ml, o cualquier pérdida sanguínea que se acompañe de signos y síntomas de hipovolemia en las primeras 24 horas tras el parto o la cesárea (33). Hablamos de hemorragia masiva o crítica cuando existe un sangrado activo mayor que amenaza la vida y causa como resultado una transfusión masiva. Esta definición es arbitraria y tiene escaso valor



**Figura 2.** Algoritmo de manejo de la CID en la mujer gestante.

clínico, pero resalta un hecho relevante: la reserva funcional de la paciente es un factor tan importante como la cuantía de la pérdida hemática en el concepto de hemorragia crítica.

del 100 % de progresión a HPP severa (34). La concurrencia de coagulopatía, hipotermia y acidosis (tríada letal) ensombrece el pronóstico. Recientemente se han añadido la hipoxia y la hiperglucemia como otros factores agravantes (35).

## Etiología y fisiopatología

El 70 % de las hemorragias posparto son causadas por atonía uterina, aunque hay otras posibles causas menos frecuentes (Tabla V). El trastorno de coagulación subyacente es debido a una disfunción endotelial (con hiperactividad de la proteína C, liberación de glicosamino-glicanos con función *heparin-like* y activación de la fibrinólisis) que se puede ver agravada por una coagulopatía dilucional, consecuencia de la pérdida masiva de sangre y perpetuada por la resucitación inicial con soluciones cristaloides y concentrados de hemáties. La coagulopatía de consumo, secundaria a una activación no regulada de la coagulación plasmática, es menos común, pero puede aparecer precozmente y empeorar el cuadro. Se manifiesta con un descenso marcado del fibrinógeno y las plaquetas. La hiperfibrinólisis se ha descrito como un factor contribuyente en la hemorragia obstétrica. Se ha demostrado que el descenso del fibrinógeno es un potente biomarcador de severidad y que valores inferiores a 2 g/l tienen un valor predictivo positivo

## Epidemiología

La tasa de transfusiones en Obstetricia se ha incrementado en países desarrollados, principalmente por el incremento de la incidencia de HPP. La práctica obstétrica actual justifica dicha tendencia: se objetiva un incremento de la tasa de inducciones, con el uso prolongado de oxitocina, así como de cesáreas, que aumentan el riesgo de anomalías de la placentación (placenta previa, placenta acreta) y de rotura uterina. Entre las pacientes que reciben transfusiones masivas, la etiología más común (27 %) es la placentación anómala.

## Diagnóstico

La identificación de factores de riesgo, especialmente la sospecha de anomalías de la placentación, nos permite desarrollar estrategias preventivas adecuadas, pero hay que destacar



**Tabla V**

**Causas de hemorragia posparto: las 4 T**

<b>Tono (70 %)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atonía uterina</li> <li>- Parto prolongado, precipitado o inducido</li> <li>- Multiparidad</li> <li>- Anormalidad anatómica</li> <li>- Corioanmionitis</li> </ul>
<b>Trauma (20 %)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desgarro o laceración</li> <li>- Rotura uterina</li> <li>- Inversión uterina</li> </ul>
<b>Tejido (10 %)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alumbramiento incompleto</li> <li>- Retención de coágulos</li> <li>- Acretismo</li> </ul>
<b>Trombina (1 %)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coagulopatía previa (von Willebrand, otras)</li> <li>- Embolia de líquido amniótico</li> <li>- Preeclampsia/HELLP</li> <li>- DPPNI</li> <li>- CID</li> <li>- Sepsis</li> </ul>

CID: coagulación intravascular diseminada; DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta; HELLP: high elevated liver enzymes and low platelet count.

que el 40 % de las HPP se desarrollan en mujeres de bajo riesgo; por lo tanto, la prevención debe ser universal para todas las gestantes.

Otro concepto clave es que la estimación visual infravalora la pérdida hemática en un 35-50 %, especialmente cuando el sangrado es masivo (36), o que la hemorragia puede ser oculta. Por otro lado, las modificaciones fisiológicas del embarazo hacen que la gestante no manifieste inestabilidad hemodinámica hasta que exista una pérdida del 30-50 % del volumen circulante. El uso de un *shock index* (ratio: frecuencia cardiaca/presión arterial sistólica) superior a 1,1 puede ser una forma objetiva de valorar el sangrado, independiente de la estimación visual.

## Tratamiento

La supervivencia sin secuelas de la HPP depende directamente de la instauración precoz del tratamiento (concepto de la "hora de oro"). Para ello son fundamentales la alarma precoz, la comunicación entre profesionales y el abordaje multidisciplinar, así como la existencia de protocolos de manejo de la hemorragia crítica en el centro.

Los pilares fundamentales del tratamiento son:

- *Tratamiento etiológico* de la causa del sangrado, mediante tratamiento médico secuencial con uterotónicos, si se sospecha una atonía, o tratamiento quirúrgico dirigido (legrado, taponamiento uterino con balón, suturas compresivas, ligaduras vasculares o histerectomía).

- *Resucitación hemostática*. La administración de hemoderivados es el tratamiento básico de la hemorragia crítica. Como terapia inicial de elección para la reposición de la volemia se recomiendan los cristaloideos, en lugar de coloides (ya que estos agravan la coagulopatía). El objetivo es asegurar la perfusión crítica de órganos vitales y no la normalización de las cifras de tensión arterial, hasta que se controle el sangrado ("reanimación hipotensiva"). Se deben usar calentadores para fluidos para prevenir la hipotermia.

Es controvertida la relación óptima de hemocomponentes (concentrados de hematíes, plasma fresco y plaquetas; 1:1:1 o inferior) en la hemorragia crítica, aunque se ha demostrado que la infusión de volúmenes elevados de plasma y plaquetas mejoran los resultados (37). Sin embargo, también es importante evitar transfusiones innecesarias que pueden conllevar mayor morbilidad asociada a la propia transfusión. Existe cada vez más evidencia de que la estrategia transfusional guiada por test viscoelásticos puede reducir la necesidad de hemocomponentes y mejorar la morbilidad en el paciente sangrante (38).

Múltiples estudios destacan el papel del fibrinógeno como predictor de la severidad de la HPP. Se recomienda tratamiento con concentrado de fibrinógeno (dosis inicial de 25-50 mg/kg) si la determinación plasmática por el método de Clauss es inferior a 2 g/l o el parámetro FIBTEM-MFC en ROTEM es inferior a 7 mm.

Los resultados del estudio WOMAN (39) han permitido demostrar que la administración de ácido tranexámico reduce la muerte debida a sangrado en mujeres con HPP sin efectos adversos. Dicha administración debe ser precoz, en las primeras 3 horas del inicio del sangrado. La dosis inicial es de 1 g en 10 minutos, seguida de una infusión endovenosa de 1 g cada 8 horas.

El empleo de factor VIIa recombinante no se recomienda como medida rutinaria, en la HPP, estando desaconsejado su uso en su ficha técnica.

El algoritmo terapéutico propuesto se recoge en la figura 3.

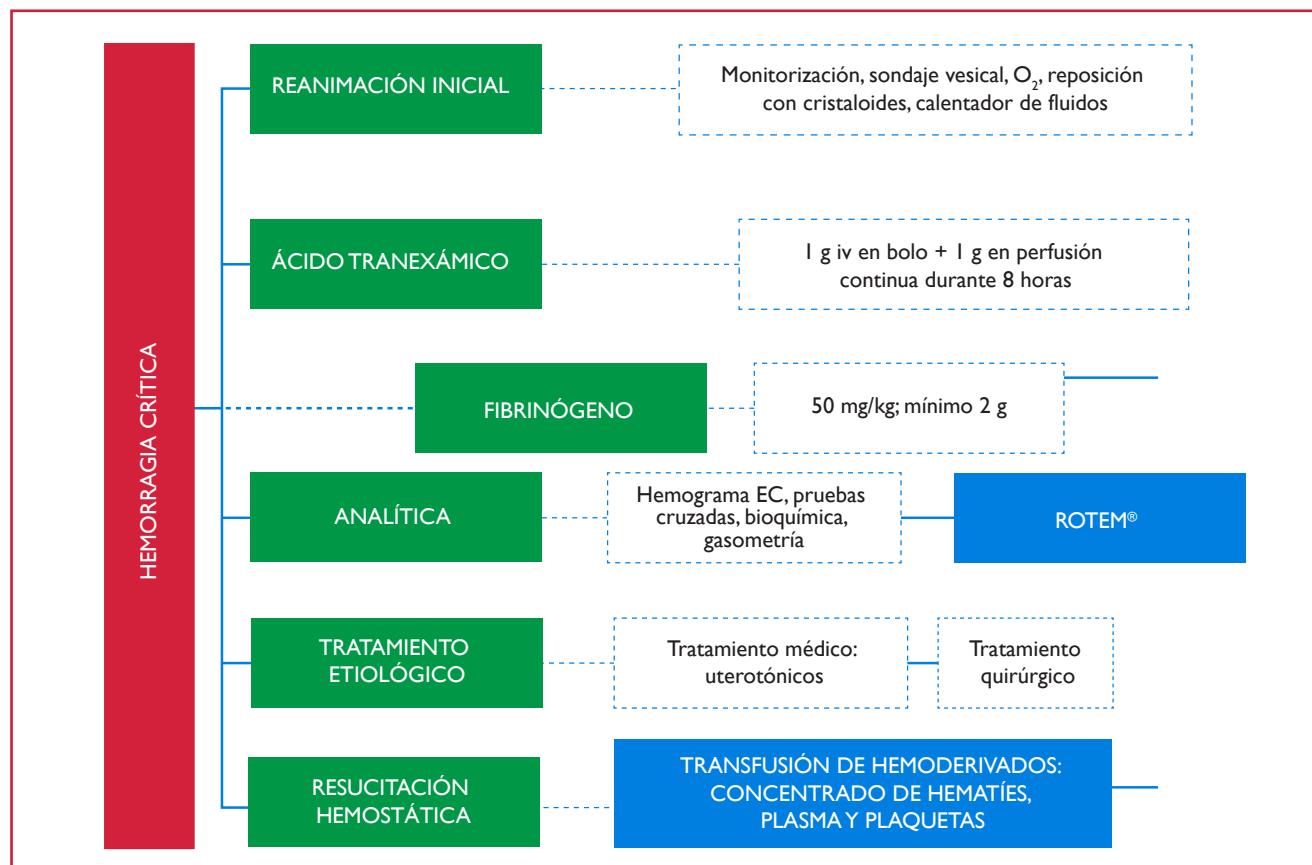
## ANTICONCEPCIÓN HORMONAL Y HEMOSTASIA

### Introducción

La hemostasia es un proceso fisiológico y dinámico, con una doble finalidad:

- Mantener la integridad del árbol vascular para impedir hemorragias.
- Mantener la sangre en estado líquido para que realice sus funciones.





**Figura 3.** Algoritmo de manejo de la hemorragia posparto precoz (HPP).

Los anticonceptivos hormonales (AH) inducen variaciones en las proteínas implicadas en la hemostasia, alterando este equilibrio dinámico.

Hay dos grandes grupos de patologías que afectan a la hemostasia en las que los AH pueden ser beneficiosos o contraproducentes:

- Diátesis hemorrágicas, donde pueden ser de utilidad.
- Situaciones de hipercoagulabilidad, donde deben limitarse por su riesgo de ETEV.

### **Tipos de anticonceptivos hormonales**

Los AH pueden estar compuestos (Figura 4) por estrógenos y gestágenos (E2+P) o anticonceptivos hormonales combinados (AHC) o únicamente por gestágenos: anticonceptivos solo gestágeno (ASG).

Los **estrógenos** que se usan en anticoncepción son:

- Sintéticos: etinil-estradiol (EE), que forma parte de la mayoría de los AHC.
- Naturales: 17- $\beta$ -estradiol y valerato de estradiol.

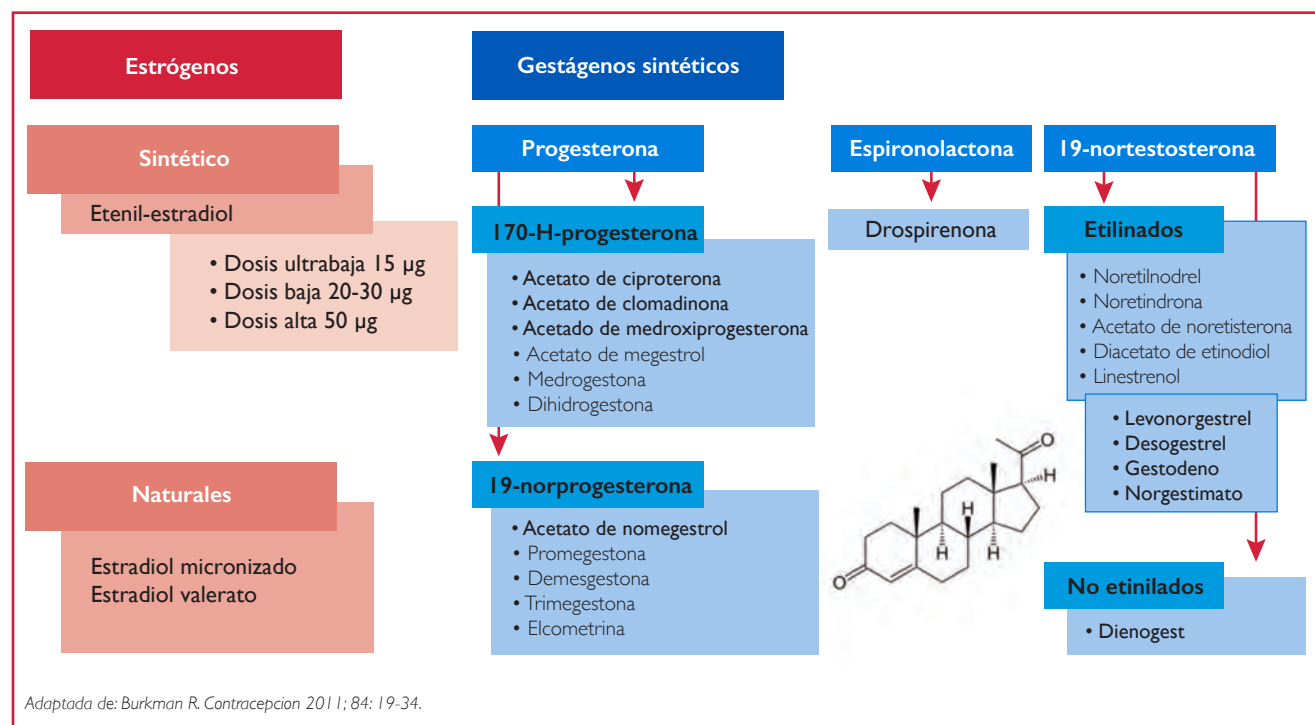
Los **gestágenos** pueden clasificarse en tres grandes grupos:

- Derivados de la 19-nortestosterona.
- Derivados de la progesterona.
- Derivados de la 17- $\alpha$ -espironolactona.

La actividad biológica de estos gestágenos es diferente y de ello se derivan sus efectos, muchos beneficiosos y otros perjudiciales.

*Anticoncepción hormonal combinada* (contienen estrógeno y gestágeno):

- *Oral (la píldora)*: con el objetivo de disminuir efectos adversos, estabilizar el sangrado y lograr un mejor cumplimiento se han comercializado diferentes formulaciones: preparados con 21 píldoras activas; 21 píldoras activas y 7 placebo; 24 píldoras activas y 4 placebo; y la píldora trimestral (84 activas, 7 con bajas dosis de EE). Hay preparados en los que no todas las píldoras tienen la misma cantidad de EE y gestágenos.
- *Anticoncepción combinada parenteral*:
  - Vaginal: anillo vaginal (3 semanas puesto y 1 de descanso).



**Figura 4.** Tipos de anticonceptivos hormonales.

- Transdérmica: parches, hay dos tipos comercializados (en ambos casos: 3 parches, 1 cada semana y 1 semana de descanso).

#### Anticoncepción solo gestágenos:

- Oral:
  - Minipíldora solo gestágenos, son 28 comprimidos en pauta continua.
  - Anticoncepción de urgencia: una sola dosis: levonorgestrel, acetato de ulipristal.
- Parenteral:
  - Inyectable trimestral de acetato de medroxiprogesterona.
  - Implante subdérmico de etonogestrel. Duración de 3 años.
  - DIU de levonorgestrel. Uno de mayor dosis y duración de 5 años y otro con menor cantidad hormonal y duración de 3 años.

- Factor von Willebrand.
- Factores II, VII, VIII, X y fibrinógeno.
- Descenso de anticoagulantes naturales (por acción de los estrógenos):
  - Descenso de proteína S libre.
  - Inducción de resistencia adquirida a la proteína C activada (RPCa).
  - Descenso de TFPI libre (inhibidor de la vía del factor tisular).
  - Mínimo descenso de AT (antitrombina) y PC (proteína C).
- Compensación parcial de lo anterior por aumento de la fibrinólisis por acción del progestágeno.

En general, podemos afirmar que los estrógenos son procoagulantes y los gestágenos son profibrinolíticos (40). Cuando hablamos de AHC, el balance será un estado neto procoagulante, dependiendo de la intensidad de la dosis de estrógeno y del tipo de gestágeno.

Estas modificaciones son provocadas por la acción directa de las hormonas sobre la síntesis de proteínas en el hepatocito o por la acción sobre sustancias como la SHBG (proteína transportadora de hormonas sexuales) o las glicosilceramidas (que actúan como cofactor de la acción anticoagulante de la PC-activada). El resultado es una elevación de los factores prohemostáticos y un descenso cuantitativo de anticoagulantes

## Efecto de los AH sobre la hemostasia

Los anticonceptivos hormonales (AH) inducen variaciones en algunas de las proteínas implicadas en la hemostasia (40):

- Elevación de factores prohemostáticos (por acción de los estrógenos):

naturales, compensado en parte por una mejoría de la fibrinolisis (41). El efecto más relevante parece la inducción de una resistencia a la acción anticoagulante de la proteína C activada, con mayor generación de trombina que favorece una situación de hipercoagulabilidad.

Como consecuencia de estos efectos, los AHC:

- al elevar los factores prohemostáticos, serán útiles en control de sangrados en las diátesis hemorrágicas,
- al disminuir los anticoagulantes naturales favorecerán las complicaciones trombóticas.

### AH en las diátesis hemorrágicas

#### **Patologías que afectan a la hemostasia primaria**

Se trata de trombopenias, enfermedad de von Willebrand (EvW) y trombopatías.

En ellas se favorece la hemorragia, por defecto o alteración en la formación del tapón plaquetario. La menometrorragia es una manifestación clínica muy frecuente, a veces la única (60-95 % en FvW) (42). Los estrógenos producen un descenso de los anticoagulantes naturales y un aumento de la adhesividad plaquetaria. Actúan por un mecanismo fisiopatológico disminuyendo el sangrado endometrial y etiológicamente aumentando la síntesis y liberación de factor von Willebrand (FvW). Los gestágenos son recomendables por su efecto atrófico sobre el endometrio, ya que disminuyen el sangrado menstrual.

Los AHC son recomendados para el tratamiento de estas patologías con grado B de evidencia por la American Society of Hematology, la Federación Mundial de Hemofilia y la Asociación de Ginecólogos Americanos (43-45).

#### **Patologías que afectan a la hemostasia secundaria**

Son alteraciones de la coagulación plasmática, hemofilias y déficit de otros factores (V, X, VII, II fundamentalmente).

Estos defectos se relacionan con una tendencia hemorrágica notoria. Las manifestaciones hemorrágicas pueden ocurrir en cualquier localización (hematomas retroperitoneales, musculares, de partes blandas, metrorragias etc.). Los estrógenos son tratamientos adyuvantes. Son una buena alternativa anticonceptiva, segura y eficaz, que actúa de manera fisiopatológica disminuyendo el sangrado, pero no actúan etiológicamente sobre la enfermedad. Los gestágenos son recomendables por su efecto sobre el endometrio ya que disminuyen el sangrado menstrual.

Se recomiendan ciclos de uso prolongado de AH para el tratamiento de sangrados menstruales anormales en las diátesis hemorrágicas (46).

### AH en situaciones de hipercoagulabilidad

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) es una enfermedad grave, pero muy poco frecuente en mujeres en edad reproductiva. El riesgo absoluto en mujeres no usuarias de AHC frente a usuarias sería, según el RCOG (47):

- Mujeres en edad reproductiva: 4-5/10.000 mujeres año.
- Usuarias de AHC: 9-10/10.000 mujeres año.
- Embarazo: 29,4/10.000 mujeres año.
- Posparto inmediato: 300-400/10.000 mujeres año.

Este riesgo es mayor en el primer año y después disminuye aun con uso continuado (40).

#### **Factores de riesgo (FR) asociados al incremento de la ETEV**

Los FR descritos son de tres tipos (Figura 5), y serán necesarios varios de ellos para que en un momento dado se sobrepase el umbral de trombosis (4).

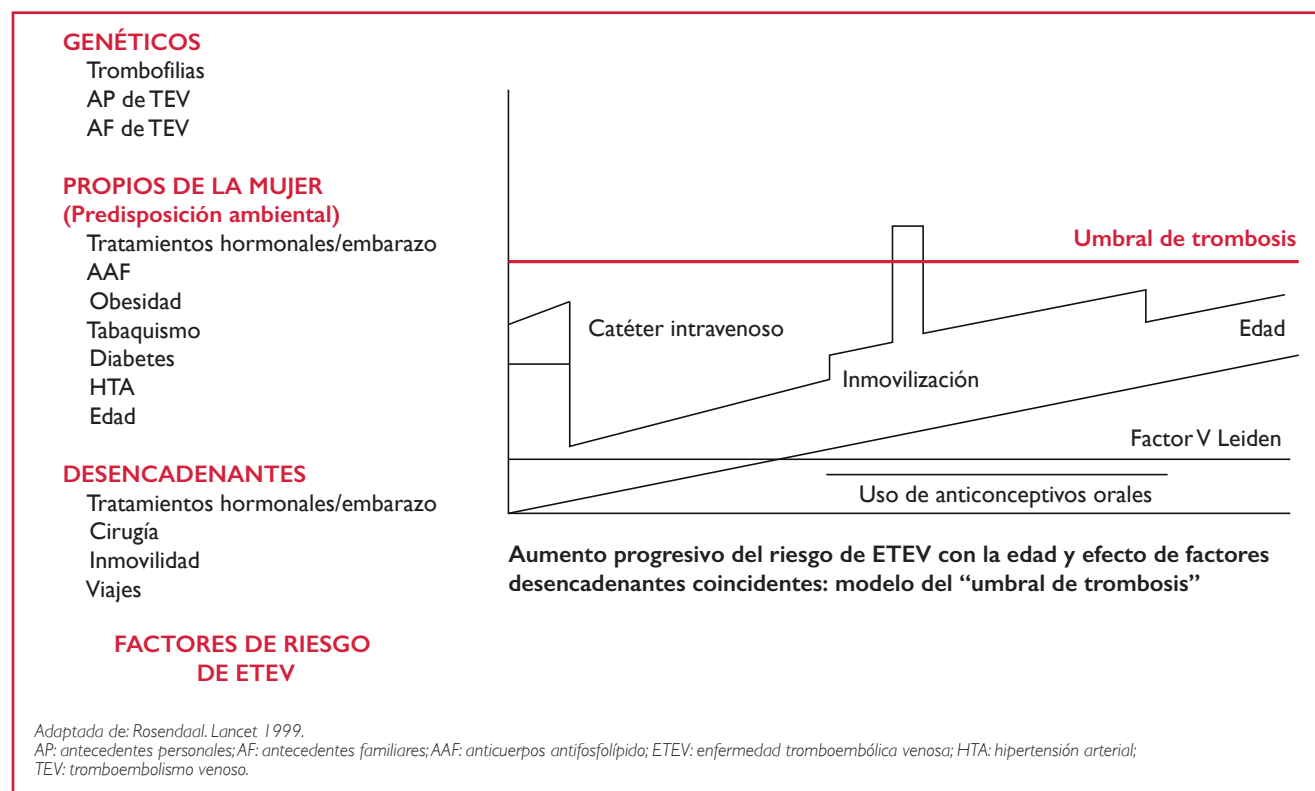
### Trombogenicidad de los AH

En el caso de la ETEV:

- Los AHC tienen un mayor perfil de riesgo trombótico que los ASG (48).
- La asociación AH-ETEV ha sido atribuida a la dosis de estrógeno. Por este motivo se ha ido reduciendo a lo largo de los años y esto ha originado la disminución del riesgo de eventos trombóticos. Más recientemente la discusión científica del riesgo de ETEV asociado al uso de AHC se ha focalizado en el tipo de gestágeno.

Si analizamos la bibliografía comprobamos que los, mal llamados, gestágenos de segunda generación (esto tiene más que ver con su aparición en el tiempo que con el grupo químico al que pertenecen), concretamente el levonorgestrel (LNG) y la noretisterona, contrarrestan mejor que el resto de los gestágenos el estado procoagulante inducido por el estrógeno (49,50). Actualmente sabemos que la diferencia en el riesgo de ETEV de los distintos AHC está en la distinta capacidad de los diferentes gestágenos de contrarrestar el efecto sobre la hemostasia del estrógeno.

En la actualidad existe una polémica, con debate tanto científico como social, acerca del riesgo de ETEV de las



**Figura 5.** Factores de riesgo de ETEV relacionada con el uso de anticonceptivos.

diferentes combinaciones de estrógenos con distintos tipos de gestágenos, así como por la vía de aplicación de estos preparados. La mayor parte de la literatura científica sobre este tema han sido estudios de casos y controles o de cohortes, casi todos retrospectivos, de calidad baja a moderada y con múltiples sesgos (metodológicos, inestabilidad estadística y falta de plausibilidad biológica) (51-53).

Desde 2012 han sido varios los metaanálisis que se han publicado sobre el tema (50,54-57) y comparan el riesgo de ETEV y trombosis arterial de las mujeres que usan AHC con las que no los usan y, dentro de las que usan AHC, el riesgo relativo de las distintas combinaciones. La conclusión es que el riesgo relativo estimado de usuarias frente a no usuarias es del doble; y de entre los preparados, los que contienen LNG y norgestimato son los de menor riesgo relativo. Pero el riesgo absoluto, que es lo que es realmente relevante, en mujeres en edad reproductiva es tan pequeño, que continua siendo bajo cuando se usan AHC y claramente inferior al del propio embarazo que tratamos de prevenir.

La Conferencia de Consenso de la Sociedad Española de Contracepción (SEC) (58) de 2011, concluyó que:

- La reducción de las dosis de estrógeno en los AHC disminuye el riesgo relativo de TEV. Para minimizar este riesgo se deben utilizar preparados con baja dosis (etinil-estradiol 35 microgramos o menos).

- Las diferentes combinaciones de anticonceptivos orales tienen un riesgo relativo diferente de ETEV. Este riesgo es menor para combinaciones con levonorgestrel, noretisterona y norgestromina frente al de dienogest, gestodeno, drospirenona o desogestrel. La relevancia clínica de estas diferencias tiene que valorarse en función de la baja incidencia de ETEV en mujeres sanas en edad fértil.
- El acetato de ciproterona tiene un aumento de riesgo relativo comparado con los anteriores y no tiene indicación de uso solo como anticonceptivo.
- Respecto a la vía de administración (píldora, anillo o parche), los datos son inconsistentes, lo que no permite emitir ninguna recomendación sobre si una tiene menor riesgo que otra.

Respecto al tromboembolismo arterial (TEA), se considera que globalmente, y en todo caso, es muy bajo y no se dispone de información suficiente que permita establecer diferencias entre los distintos preparados. Los factores de riesgo cardiovascular demostrados (estudio FRAMINGHAM) (59) son: tabaco, hipertensión arterial, obesidad, diabetes y dislipemias. Los cambios metabólicos inducidos por los AH sobre el metabolismo lipídico no tienen repercusión sobre una mujer sana. En general, los preparados disponibles en la actualidad no alteran el metabolismo lipídico de una mujer sana.

## Consejo anticonceptivo

El riesgo absoluto de ETEV en una mujer joven y sana es bajo, use o no AH. Los AH relacionados con la ETEV son los AHC, no teniendo prácticamente limitación los ASG. Para un consejo anticonceptivo adecuado lo único necesario es una buena historia clínica en la que recojamos los antecedentes personales y familiares, los factores de riesgo asociados a ETEV (trombofilia congénita, antecedentes personales o familiares de ETEV, obesidad, inmovilización, edad, tabaquismo) y otros factores de riesgo generales (como enfermedades cardíacas, pulmonares, etc.). Estos factores sí tienen un peso importante en la producción de ETEV (60); por esto es necesario e importante investigar, a través de la historia clínica, cuáles pueden estar presentes en aquellas mujeres que quieran iniciar un tratamiento AH con el fin de evitar su uso. Una vez detectados los posibles factores de riesgo, se deben seguir los criterios de elegibilidad de las guías (SEC, OMS) (Tablas VI-VIII) antes de seleccionar y recomendar un método anticonceptivo.

<b>Tabla VI</b> <b>Criterios de elegibilidad de un anticonceptivo.</b> <b>Categorías de la OMS/SEC</b>	
Categoría 1	Ninguna restricción en el uso
Categoría 2	Las ventajas superan a los riesgos
Categoría 3	Los riesgos superan a las ventajas
Categoría 4	No se debe usar

## TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA Y HEMOSTASIA

El uso de estrógenos en la terapia hormonal sustitutiva (THS) provoca un aumento del riesgo relativo de ETEV similar al de los AHC; sin embargo, al administrarse en mujeres de mayor edad hacen que el riesgo absoluto sea mayor; situándose entre 0,9-1,2 casos por cada 1.000 mujeres-año con tibolona u hormonoterapia transdérmica y los 2,6 casos por cada 1.000 mujeres-año con THS combinado (E2 + P) parenteral (61). El riesgo es mayor en el primer año de uso (*odds ratio* [OR] 4,0; IC 95 %: 2,9-5,7) que en los años siguientes (OR 2,1; IC 95 %: 1,3-3,8), desapareciendo a los 4 meses de la suspensión. En las mujeres con trombofilia subyacente, el riesgo se intensifica al actuar esta con efecto sinérgico.

Por otra parte, no se han evidenciado diferencias significativas en el riesgo causado por los que contienen solo E2

<b>Tabla VII</b> <b>Anticoncepción hormonal combinada.</b> <b>Riesgo cardiovascular:</b> <b>criterios de elegibilidad 3-4 de la SEC</b>	
Condición	Categoría
Edad > 35 años y > 15 cigarrillos/día	4
Edad > 35 años y < 15 cigarrillos/día	3
Edad > 35 años y sin fumar < 1 año	3
Edad > 35 años y sin fumar > 1 año	2
Obesidad IMC 35-39 kg/m <sup>2</sup>	3
Obesidad IMC > 40 kg/m <sup>2</sup>	4
Múltiples FRC (edad, HTA, perímetro cintura > 88)	3/4
HTA controlada	3
HTA no controlada < 159/99 mmHg	3
HTA no controlada > 160/100 mmHg	4
Historia personal de TEV/EP	4
TVP/EP actual	4
Cirugía mayor con inmovilización prolongada	4
Inmovilidad relacionada con la cirugía	3
Trombofilia conocida	4
Sospecha de trombofilia	3
Cardiopatía isquémica/valvulopatía complicada	4
Ictus (hemorrágico/isquémico)	3/4
Hiperlipemia	2/3
Valvulopatía complicada	4
Migraña con aura	4
Migraña sin aura < 35 años	2 (inicio) 3 (continuación)
Migraña sin aura > 35 años	3 (inicio) 4 (continuación)
Diabetes con neuropatía, retinopatía y nefropatía	3/4
Diabetes con otras enfermedades vasculares o duración > 20 años	3/4
<i>FRC: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; TVP/EP: trombosis venosa profunda /embolia pulmonar.</i>	

**Tabla VIII**  
**Anticoncepción “solo gestágenos”. Riesgo cardiovascular:**  
**criterios de elegibilidad 3-4 de la SEC**

Condición	Categoría			
	I = inicio		C = continuación	
	Minipíldora	AMP	Implante subcutáneo	DIU-LNG
Múltiples factores de riesgo cardiovascular (edad, tabaco, diabetes e hipertensión)	3	3	3	2
Hipertensión arterial $\geq$ 160/100	2	3	2	2
Hipertensión arterial con enfermedad vascular	2	3	2	2
TVP-EP actual	3	3	3	3
TVP-EP actual anticoagulada	2	2	2	2
Cardiopatía isquémica	2 (I) 3 (C)	3	2 (I) 3 (C)	2 (I) 3 (C)
Accidente cerebrovascular	2 (I) 3 (C)	3	2 (I) 3 (C)	2
Migraña con aura a cualquier edad	2 (I) 3 (C)	2(I) 3(C)	2 (I) 3 (C)	2 (I) 3 (C)
Diabetes con enfermedad vascular o de mas de 20 años de duración	2	3	2	2

AMP: acetato de medroxiprogesterona; DIU: dispositivo intrauterino; LNG: levonorgestrel; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar.

frente a los que combinan E2 + P. Donde sí se ha encontrado una diferencia es con la administración por la vía transdérmica, que no parece incrementar el riesgo trombótico, lo que se ha atribuido a que no provocarían cambios de síntesis de moléculas hemostáticas al evitarse el paso de los estrógenos por la circulación hepática (62), frente a un aumento de entre 2 y 4 veces cuando se administran por vía oral. Por esta razón en las guías se contraindica la administración de THS oral en las mujeres con una trombofilia o un evento trombótico previo, pero se aconseja evaluar el beneficio/riesgo de usar THS transdérmica si los síntomas climatéricos son importantes (63-65). De igual manera, se aconseja utilizar la vía transdérmica en mujeres obesas (63).

Por otra parte, respecto a la composición del preparado, se recomienda el uso de progesterona micronizada o didrogesterona en productos combinados (E2 + P) en las mujeres con útero conservado (63).

En cuanto al uso de SERM (moduladores selectivos de los receptores estrogénicos), con la finalidad de prevenir la osteoporosis posmenopáusica (no de tratar los síntomas climatéricos), el raloxifeno induce una duplicación del riesgo de ETEV (66), lo que se atribuye a que tienen un efecto estrogénico sobre la hemostasia, por lo que no se recomienda su uso si la mujer tiene antecedentes personales de trombosis.

Respecto a los fitoestrógenos, no hay estudios epidemiológicos, pero las pruebas de laboratorio no muestran datos de inducción de hipercoagulabilidad (67). No se suelen usar, sin embargo, cuando los estrógenos están contraindicados.

## BIBLIOGRAFÍA

- Chaireti R, Bremme K. Risk factors, treatment and prevention of venous thromboembolism during pregnancy and postpartum. In: Embolic Diseases-Unusual Therapies and Challenges, Chap 2. Intech Open Science 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5772/67709>
- James A. Pregnancy, contraception and venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism). Vascular Medicine 2017;22:166-9.
- Chan WS, Rey E, Kent NE on behalf of the VTE in Pregnancy Guideline Working Group. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2014;36:527-53.
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999;353:1167-73.
- Nelson SM, Greer IA. Thrombophilia and the risk for venous thrombo-embolism during pregnancy, delivery and puerperium. Obstet Gynecol Clin N Am 2006;33:413-27.
- James AH. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. Am J Med 2007;120:s26-s34.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombosis Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Br J Haematol 2006;132:171-96.
- Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou M, Zintzaras E. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk. European J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;191:106-11.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,



- 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2): e691S-e736S.
10. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of clot in this pregnancy study group. N Engl J Med 2000;343:1439-444.
11. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. J Am Coll Cardiol 2010;56:1-7.
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top guideline No. 37a. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium 2015.
13. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thrombo-embolism. J Thromb Thrombolysis 2016;41:92-128.
14. Guimicheva B, Czaprynska J, Aya R. The prevention of pregnancy-related venous thromboembolism. Br J Haematol 2015; 168:163-74.
15. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med 1994;332:1330-5.
16. 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;106:401-7.
17. Greer IA. Pregnancy complicated by venous thrombosis. N Engl J Med 2015;373:540-7.
18. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. Arch Intern Med 2002;162:1170-5.
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top guideline No. 37b. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. 2015. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37b/>
20. Chan WS, Spencer FA, Lee AY, Chuniyal S, Douketis JD, Marc Rodger, et al. Safety of withholding anticoagulation in pregnant women with suspected deep vein thrombosis following negative serial compression ultrasound and iliac vein imaging. CMAJ 2013;185: E194-E200.
21. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Pulmonary thrombo-embolism in pregnancy: diagnosis and management. Breathe 2015;11:282-9.
22. Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ, Brennan DJ, Collins CD, Skehan SJ, et al. Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. AJR Am J Roentgenol 2009;193:1223-7.
23. Khan F, Vaillancourt C, Bourjeily G. Diagnosis and management of deep vein thrombosis in pregnancy. BMJ 2017;357:j2344. DOI: 10.1136/bmj.j2344
24. Voke J, Keidan J, Pavord S, Spencer HN, Hunt BJ, on behalf of the British Society of Haematology Obstetric Haematology Group. The management of antenatal venous thromboembolism in the UK and Ireland: a prospective multicentre observational study. Br J Haematol 2007;139:545-8.
25. McDonnell BP, Glennon K, McTiernan A, O'Connor HD, Kirkham C, Kevane B, et al. Adjustment of therapeutic LMWH to achieve specific target anti-FXa activity does not affect outcomes in pregnant patients with venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2017;43:105-11.
26. Te Raa GD, Ribbert LSM, Snijder RJ, Biesma DH. Treatment options in massive pulmonary embolism during pregnancy; a case-report and review of literature. Thromb Res 2009;124:1-5.
27. Harris SA, Velineni R, Davies AH. Inferior vena cava filters in pregnancy: a systematic review. J Vasc Interv Radiol 2016;27:354-60.
28. Rattray DD, O'Connell CM, Baskett TF. Acute disseminated intra-vascular coagulation in obstetrics: a tertiary centre population review (1980 to 2009). J Obstet Gynaecol Can 2012;34:341-7.
29. Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated Intravascular Coagulation Syndromes in Obstetrics. Obstet Gynecol 2015;126: 999-1001
30. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol 2015;213:452-63.
31. Erez O. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy. Clinical phenotypes and diagnostic scores Thromb Res 2017;15 (Suppl.1):S56-S60
32. Levi M. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2009;145:24-33.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin no. 183: Postpartum Hemorrhage. Obstet Gynecol 2017;130:e168-e186.
34. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. J Thromb Haemost 2007;5:266-73.
35. Maegele M, Schochl H, Cohen MJ. An update on the coagulopathy of trauma. Shock 2014;41(Suppl 1):21-5.
36. Stafford I, Dildy G, Clark S, Belfort M. Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2008;199:519.e1-7.
37. Llau JV, Acosta FJ, Escolar G, Fernández-Mondéjard E, Guasche E, Marco P, et al. Documento multidisciplinar de consenso sobre el manejo de la hemorragia masiva (documento HEMOMAS). Medicina Intensiva 2015; 39: 483-504.
38. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM. Thromboelastograph (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2015:8CD007871.
39. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017;389: 2105-16.
40. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. J Thromb Haemost 2003;1:1371-80.
41. Hoffman M, Monroe DM 3<sup>rd</sup>. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost 2001;85: 958-65.
42. Kujovich JL. Von Willebrand's disease and menorrhagia: prevalence, diagnosis, and management. Am J Hematol 2005;79:220-8.



43. American Society of Hematology. Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of von Willebrand Disease; 2012.
44. Kadir RA, James AH. Reproductive health in women with bleeding disorders. World Federation of Hemophilia (WFH), 2009.
45. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion. Von Willebrand disease in women. Number 451, 2015.
46. Kuhl H, Birkhäuser M, Mueck A, Neulen J, Thaler C, Kiesel L, Braendle W. Long-cycle treatment in oral contraception. *Ther Umsch* 2009;66:101-8.
47. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top guideline No. 40. Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception; 2010.
48. Martínez F, Avecilla A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007;12:97-106.
49. Kemmeren IM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:1-7.
50. Martínez F, Ramírez I, Pérez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17:7-29.
51. FDA Office of Surveillance and Epidemiology. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints. CHC-CVD final report 111022v2. FDA ; 2011. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf>
52. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen A, Agger C. Hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a national follow up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
53. Van Hylckama V, Helmerhorst F, Vandenbroucke J, Doggen C, Rosendaal F. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
54. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013;122(2 Pt 1):380-9.
55. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015;350:h2135.
56. De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis (Review). The Cochrane Collaboration; 2014.
57. Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C, Boccia A, Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2012;35:191-205.
58. Conferencia de Consenso de la SEC 2011. Actualización en el manejo clínico de la AH, Intrauterina y de Urgencia. Madrid: Grupo editorial Entheos; 2012.
59. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories of American Heart Association. *Circulation* 1998;97:1837-47.
60. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thrombo-embolism: a guideline. *Fertil Steril* 2017;107:43-51.
61. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe G, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-31.
62. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population based study. *J Thromb Haemost* 2010;8:979-86.
63. Tremollieres F, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al. EMAS position statement: managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011;69:190-3.
64. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top guideline No. 19. Venous thrombo-embolism and hormone replacement therapy; 2011.
65. American College of Obstetricians and Gynaecologists. Committee Opinion No. 556. Postmenopausal estrogen therapy: route of administration and risk of venous thromboembolism. *Obstet Gynecol* 2013;121:887-90.
66. Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99:338-42.
67. Trifiletti A, Gaudio A, Lasco A, Atteritano M, Scamardi R, Pizzoleo MA, et al. Haemostatic effects of phytoestrogen genistein in postmenopausal women. *Thromb Res* 2008;123:231-5.