

Capítulo 17

Hemorragia posparto primaria: aspectos recientes acerca de los medicamentos y terapia transfusional

Gladis Adriana Vélez Alvarez

Medica Gineco-obstetra, Magíster en salud publica

Profesora asociada, Directora de Nacer/SSR

Facultad de Medicina,

Universidad de Antioquia

Introducción

De acuerdo a las estimaciones más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), UNICEF, UNFPA y el Banco Mundial, entre el año 2000 y 2017, la razón de mortalidad materna (RMM) se redujo en el mundo en un 38 %, pasando de 342 a 211 por 100.000 nacidos vivos, para un promedio anual de reducción del 2 %. Las diferencias entre los países, según su nivel de ingreso, siguen siendo abismales. En los de bajos ingresos la RMM se estima en 415 por 10000 nacidos vivos (n.v.), que es 40 veces el promedio de los países de Europa (10; I.C: 9-11). (1)

Según este mismo informe, en Colombia, la RMM pasó de 94 en el año 2000 a 83 por 100.000 n.v. en 2017, para una reducción del 12 % en el periodo y un porcentaje anual de cambio de 0.8 (I.C.: -0.4- 1.7). Esto contrasta con las cifras oficiales del país. El último informe del evento del Instituto Nacional de Salud, presentó una RMM de 51,3 por 100.000 n.v para 2017; para 2019, el número de casos de muertes maternas fue de 276, la RMM de 43,3 y la primera causa muerte, la hemorragia con el 19,1 % de los casos. (2)

Existen una serie de medidas que se deben implementar, (3) para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad por hemorragia, acciones que tienen que ver con la preparación en cada institución donde se atienden partos, el control prenatal y la atención del parto.

La preparación institucional incluye:

- Establecer un equipo de respuesta y la cadena de llamadas para cuando se presente la emergencia.
- Tener tarjetas disponibles con listas de chequeo, dosis de medicamentos y descripción de procedimientos entre otros.
- Establecer programas para la difusión de los protocolos y realizar simulacros periódicos.
- Establecer protocolos para el suministro de hemocomponentes y de trasfusión masiva.
- Establecer comités para el mejoramiento de la calidad en la atención perinatal.
- Realizar análisis colectivos con el grupo que atendió el caso, después de cada evento.

En el control prenatal:

- Buscar y tratar la anemia.
- Tamizar para anemia de células falciformes y talasemia en aquellas mujeres con factores de riesgo que hagan sospecharlas.
- Realizar ecografía para evaluar la implantación placentaria en las pacientes con factores de riesgo para acretismo.
- Promover y realizar acciones para facilitar el parto institucional.
- Identificar las pacientes con creencias religiosas que impidan o limiten el uso de hemocomponentes.

En el parto:

- Realizar siempre el manejo activo del alumbramiento.
- Evitar el uso rutinario de la episiotomía.
- Recurrir al parto intervenido (uso de fórceps) solo a aquellos casos con clara indicación.
- Usar compresas tibias en el periné.
- En lo posible, cuantificar de manera objetiva las pérdidas sanguíneas y controlar los signos vitales de manera periódica en el posparto.

De todas las anteriores, quizás las más importantes sean la atención institucional del parto y el uso de un agente uterotónico para el manejo activo del alumbramiento.

Desde finales de la década de los años 90, la aplicación de un agente uterotónico para reducir el riesgo de hemorragia posparto ha sido una recomendación paradigmática; sin embargo, los estudios no han logrado determinar con certeza cuál o cuáles son los agentes más efectivos y las dosis más adecuadas.

La guía de OMS de diciembre 2018, constituye el cuerpo de recomendaciones más reciente, útiles para la práctica y generado a partir de la maraña en que se ha convertido el análisis de la evidencia en este tema. (4) Las recomendaciones generales se pueden resumir en lo siguiente:

- Se recomienda el uso de un agente uterotónico efectivo en todos los partos para la prevención de la hemorragia posparto. Solo debe utilizarse uno de los siguientes agentes: oxitocina, metergina o metilergonovina, misoprostol, carbetocina, o la combinación a dosis fijas de oxitocina y metilergonovina (no disponible en nuestro medio).

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

- Si todos los medicamentos uterotónicos están disponibles, la oxitocina es la elección.

Las dosis y especificaciones de cada uno son:

- Oxitocina: 10 U.I. Vía intramuscular (I.M.) o intravenosa (I.V.)
- Carbetocina: se recomienda el uso de 100 µg I.M. o I.V. en todos los partos para la prevención de la HPP en aquellos contextos en los que el costo de la carbetocina sea similar al de los otros uterotónicos.
- Misoprostol: 400 o 600 µg vía oral (V.O.).
- Ergometrina/metilergometrina: la dosis recomendada es de 200 µg, I.M. o I.V.
- Si la oxitocina no está disponible (o su calidad no puede ser garantizada), cualquiera de los otros uterotónicos, es una opción adecuada.
- En contextos donde no existen trabajadores de la salud entrenados para la administración de uterotónicos inyectables, se recomienda la administración por trabajadores comunitarios de misoprostol 400 a 600 µg V.O. para la prevención de la HPP.

¿Hay algo nuevo acerca del uso de los medicamentos?

Los estudios siguen enfocados en el tema de la prevención, y el medicamento al que se le ha dado mayor relevancia en los últimos años, es la carbetocina. Los resultados de estos estudios, en algunos casos ratifican las recomendaciones de OMS, pero en otros generan más incertidumbre que certezas.

Una revisión sistemática de Cochrane publicada en 2019, que evaluó el manejo activo frente al expectante, concluyó que, para mujeres con diferentes niveles de riesgo de sangrado, es incierto si el manejo activo del alumbramiento reduce el riesgo de HPP > 1000 mL. (RR: 0.34; I.C.: 95% 0.14 – 0.87), 3 estudios, 4636 mujeres, I²=60%; muy baja calidad de la evidencia según GRADE. (5)

Otra revisión sistemática, también de 2019 (actualización de una de 2013), que evaluó el papel de la oxitocina en el tercer período del parto, incluyó 23 ensayos, con 10.018 mujeres, concluyó que la oxitocina profiláctica comparada con ningún uterotónico o con placebo podría reducir el riesgo de hemorragia de 500 mL (4.162 mujeres; 6 estudios;) y de

HPP > 1000 mL. En ambos casos, resultado incierto por la baja calidad de la evidencia. (6)

De manera inexplicable un metanálisis en red, de 196 ensayos y 35.559 mujeres, que fue publicado en diciembre de 2018, incluido en la revisión de OMS, no fue tenido en cuenta en esta última revisión de Cochrane mencionada. El objetivo de este metanálisis fue identificar los medicamentos más efectivos para la prevención de la hemorragia posparto. Todos los agentes uterotónicos fueron efectivos para prevenir la HPP > 500 mL cuando se compararon con placebo o ningún tratamiento; para este resultado, los tres medicamentos más efectivos fueron la combinación de ergometrina más oxitocina, misoprostol más oxitocina, y la carbetocina.

Para la prevención de la HPP>1000 mL, todos los medicamentos, excepto la ergometrina y las prostaglandinas inyectables, fueron efectivos cuando se compararon con placebo o ningún tratamiento. Evidencia de alta confianza sugiere que no hay mucha diferencia entre las combinaciones ergometrina más oxitocina o misoprostol más oxitocina cuando se comparan con la oxitocina sola para este resultado. Evidencia de baja confianza sugiere que no hay diferencia entre ergometrina y oxitocina, y la evidencia para carbetocina fue de muy baja calidad. A pesar de este efecto relativamente comparable entre todos los uterotónicos y la oxitocina, y la pobre o baja calidad de la evidencia, los medicamentos mejor clasificados según los resultados del estudio, fueron las combinaciones de ergometrina más oxitocina y misoprostol más oxitocina y la carbetocina.

Como era de esperarse, los medicamentos con el peor perfil para náuseas, vómito, hipertensión y cefalea fueron la ergometrina y la combinación ergometrina- oxitocina; para fiebre y escalofrío, misoprostol y la combinación misoprostol-oxitocina. Los medicamentos con el mejor perfil de efectos secundarios fueron la carbetocina y la oxitocina. (7)

Cuando el análisis se limita a los estudios de alta calidad o con bajo riesgo de sesgos por su financiación, la carbetocina pierde su puesto, mientras que las combinaciones ergometrina más oxitocina y ergometrina-misoprostol lo mantienen. (8)

Ante este panorama incierto, y conociendo que la carbetocina en la mayoría de los contextos es casi 100 veces más cara que la oxitocina, surge la necesidad de indagar si realmente se justifica su uso pagando este costo extra. Profundizando

en el análisis de los estudios incluidos en la revisión de la guía de la OMS, y otros publicados en fecha posterior, se intentará dar respuesta a dos preguntas:

- ¿La carbetocina termoestable es una alternativa mejor o por lo menos tan buena como la oxitocina?
- ¿Cuál es la utilidad real de la carbetocina en pacientes con y sin factores de riesgo adicionales para hemorragia posparto?

Lo primero que se debe tener en cuenta para hablar de efectividad de una intervención, es cuál es el resultado que se va a medir. En el tema de hemorragia posparto el resultado más importante sería, sin lugar a dudas mortalidad, pero por su baja frecuencia es muy pocas veces incluido en los estudios. Los resultados que se miden de manera más consistente son HPP > 500 mL y HPP > 1000 mL. A pesar de que las definiciones varían según las guías, hay consenso en que la mayoría de las mujeres sanas podrán tolerar pérdidas mayores a 500 mL y aunque este volumen debe implicar mayor vigilancia, sólo hasta que la pérdida estimada supere los 1000 mL o haya signos de inestabilidad, se considerará que la mujer está sufriendo una HPP. (9)

Carbetocina termoestable, ¿cuál es la evidencia?

Una de las dificultades para el uso seguro de la oxitocina es la necesidad de garantizar la cadena de frío (entre 2° y 8° centígrados) para mantener su estabilidad, lo cual es a veces difícil en los países de bajos y medianos ingresos. Para examinar esta cuestión, la OMS realizó un estudio (CHAMPION TRIAL), para comparar la efectividad de la aplicación de 100 µg de carbetocina termoestable con 10 U.I. de oxitocina para la prevención de hemorragia posparto en pacientes con parto vaginal, ambas por vía I.M. Se trató de un ensayo de no inferioridad, doble ciego, aleatorizado y realizado en 23 hospitales de 10 países. El estudio, cuyos resultados fueron publicados en junio de 2018, mostró que la carbetocina no fue inferior a la oxitocina para prevenir la hemorragia mayor de 500 mL, pero no pudo demostrarse no inferioridad para hemorragia mayor a 1000 mL. (10). A pesar de estos resultados que no fueron tan alentadores como se esperaba, la empresa farmacéutica productora de la carbetocina y que financió el estudio, debe cumplir un acuerdo de producir y comercializar en los países de bajos y medianos ingresos, una carbetocina termoestable que

tendrá un precio apenas unos centavos de dólar por encima del de la oxitocina, esto haría factible la recomendación de la OMS de usar la carbetocina como alternativa a la oxitocina.

¿Cuál es la utilidad real de la carbetocina en pacientes con y sin factores de riesgo adicionales para hemorragia posparto?

Indudablemente, la carbetocina es un medicamento eficaz para prevenir la hemorragia posparto cuando se compara con placebo o ningún tratamiento. Dos ensayos clínicos compararon la administración de 100 µg de carbetocina uno con placebo y otro con ningún tratamiento, en mujeres sometidas a cesárea, para prevenir la HPP > 500 mL y > 1000 mL. Al analizar la evidencia directa derivada de estos dos estudios, así como la indirecta de otros ensayos, la carbetocina se asoció con una reducción sustancial del riesgo de HPP > 500 mL y > 1000 mL, la necesidad de uterotónicos adicionales, trasfusión, la cantidad promedio de sangre perdida y la disminución de la hemoglobina. (11)

En el metanálisis en red, se incluyeron 23 estudios aleatorizados (33.266 mujeres) comparando la carbetocina con la oxitocina, 6 estudios (30.338 mujeres) incluyeron solo mujeres con parto vaginal, 16 estudios (2.871 mujeres) solo mujeres con parto por cesárea. En cuanto a los factores de riesgo adicionales para HPP, 21 estudios (3.511 mujeres) incluyeron sólo mujeres con alto riesgo para HPP y 2 (29.755 mujeres) incluyeron mujeres con alto y bajo riesgo para HPP. La dosis de carbetocina fue siempre de 100 µg, administrada vía I.V. en 19 ensayos (3.137 mujeres) e I.M. en tres (30.009 mujeres). Las dosis y formas de administración de la oxitocina fueron muy variadas, 5 o 10 unidades en bolo I.V. o I.M. hasta 20 o 30 unidades en perfusión y múltiples combinaciones de dosis y vías.

Según la evidencia recopilada en este metanálisis en red, la carbetocina comparada con la oxitocina está asociada con una reducción substancial del riesgo de HPP > 500 mL, el uso de uterotónicos adicionales y la pérdida promedio estimada. Sin embargo, no hay ninguna diferencia o esta es muy pequeña, para HPP > 1000 mL, muerte materna, ingreso a unidades de cuidado intensivo, trasfusión o la hemoglobina media antes y después del parto. Tampoco hubo diferencia o esta fue mínima, en cuanto a efectos secundarios como náusea, cefalea, fiebre, escalofríos o dolor abdominal. Los análisis de subgrupos no mostraron

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

ninguna diferencia para el resultado de HPP > 500 o > 1000 mL, en cuanto la vía del parto, el sitio de atención, la presencia de factores de riesgo o el régimen de oxitocina utilizado. Es decir, según la evidencia acumulada hasta el presente no hay estudios que puedan sustentar el uso de carbetocina, para prevenir la HPP > 1000 mL, que es la clínicamente importante, no importa la vía del parto ni la presencia o no de factores de riesgo. (11)

A pesar de la incertidumbre derivada del análisis de la evidencia, ya se han realizado algunos análisis de costos. Uno de ellos fue realizado en por el Instituto Nacional de Salud del Reino Unido, a partir de los resultados del metanálisis en red ya mencionado. En términos de costo efectividad, para parto vaginal, cuando se excluyen los eventos adversos, los mejores medicamentos son la combinación ergometrina-oxitocina y carbetocina; la primera es la más económica y la segunda la más efectiva. Cuando se incluyen en análisis los eventos adversos, las estrategias que dominan son la oxitocina y la carbetocina. La oxitocina, como la menos costosa y carbetocina como la más efectiva. Los resultados para cesárea fueron inciertos debido a la gran cantidad de datos faltantes en el estudio de insumo que fue el metanálisis en red ya mencionado. (8)

Un análisis económico realizado en Colombia, concluyó que, de acuerdo al modelo desarrollado, en caso de cesárea electiva, la carbetocina es la mejor alternativa, no así en parto vaginal, donde es más costosa con la misma efectividad. Es necesario mencionar que en este estudio, para ambos eventos (parto vaginal o cesárea) el modelo partió de la probabilidad de HPP > 500 mL cuando sabemos que las pérdidas en cesárea suelen ser casi siempre mayores a este valor; adicionalmente el estudio fue financiado por Biopas Laboratories of Colombia, que tiene como aliado estratégico a Ferring Pharmaceuticals, la compañía que comercializa la carbetocina. (12)

Una revisión sistemática sobre los estudios de costo efectividad, publicada en mayo de 2019, mostró que para parto vaginal en escenarios con bajo acceso a la atención institucional, el misoprostol es una alternativa costo-efectiva, comparado con no usar ningún medicamento. Con relación al parto por cesárea, la carbetocina pudiera ser más costo efectiva que la oxitocina, y la segunda opción sería la combinación de misoprostol y oxitocina, pero los autores resaltan que estos últimos resultados son muy inciertos. Los autores concluyen que la evidencia sobre

costo efectividad no es generalizable a los diferentes contextos, y que la elección del medicamento debe estar altamente influenciada por el precio de los medicamentos y los factores de cada país. (13)

Algunos aspectos recientes en trasfusión en hemorragia obstétrica

El primer mensaje en cuanto a trasfusión en la paciente obstétrica es que hay exceso de guías, pero muy pocas recomendaciones prácticas, y la mayoría de las recomendaciones están basadas en opiniones de expertos. Colombia adoptó la Guía Australiana como la Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el uso de componentes sanguíneos, el módulo 5 es el específico de obstetricia. Las recomendaciones en español pueden consultarse en el portal de Ministerio. (14,15)

Entre los puntos de buena práctica de esta Guía, se destaca que en las pacientes obstétricas con sangrado que se encuentran en estado crítico, la aplicación de un protocolo estructurado, que incluya el uso temprano de glóbulos rojos y/o un protocolo de trasfusión masiva puede disminuir el riesgo de morbilidad y mortalidad. En las pacientes sin sangrado activo, la decisión de una trasfusión debe tomarse siempre teniendo en cuenta el estado clínico de la paciente y no sólo el resultado de hemoglobina.

Para aquellas pacientes que luego de la evaluación la requieran, es adecuado iniciar con una sola unidad de glóbulos rojos y reevaluar la paciente para definir la necesidad de trasfusión adicional, o, una nueva medición del nivel de hemoglobina.

En cuanto a las recomendaciones, se destacan las que resaltan la importancia del aprestamiento de los servicios que tienen atención de pacientes obstétricas. Todos deben tener procedimientos previamente establecidos para el tratamiento de la paciente con sangrado crítico. Esto incluye protocolos de comunicación con el servicio transfusional y transporte, y acceso a expertos en medicina transfusional. Los hospitales de baja complejidad también deben elaborar planes que permitan reducir al mínimo el retraso en el acceso a los productos sanguíneos.

Encuentro a los aspectos específicos de los hemocomponentes se destacan las siguientes recomendaciones:

- En general un conteo de plaquetas igual o superior a 50.000 se considera adecuado para el parto vaginal o por cesárea.
- En las pacientes obstétricas sin sangrado (excluido también el interno) con pruebas de coagulación normales, no está indicada la trasfusión de plasma ni crioprecipitado.
- Los protocolos de transfusión masiva deben adaptarse para las pacientes obstétricas, ya que, en ellas, los niveles de fibrinógeno cercanos a 200 mg/dL son indicativos de trastornos fisiológicos críticos y se asocian con hemorragia grave.

Una revisión cualitativa de las Guías de hemorragia posparto que daban recomendaciones de trasfusión y las guías específicas de trasfusión, encontró que las descripciones de como ordenar los hemocomponentes eran muy limitadas en las diferentes guías. La frecuencia de cada cuanto tiempo pedir los controles de laboratorio también está pobremente descrita en las guías, y sólo un panel de expertos recomendó controles de coagulación cada 45 a 60 minutos. Tampoco identificó acuerdo entre las diferentes guías acerca de cuándo administrar plasma. (16) Una revisión más reciente del tema, aborda algunos de estos aspectos. (17)

Si bien hay consenso en cuanto a la importancia de implementar protocolos de trasfusión masiva, no hay acuerdo entre las diferentes sociedades en cuanto a su composición. La relación óptima glóbulos rojos: plasma, es aún objeto de debate. Aunque una revisión reciente concluyó que no había evidencia suficiente para recomendar relaciones 2:1:1 o 1:1:1, entre glóbulos rojos, plasma y plaquetas, la mayoría de los centros médicos en Estados Unidos emplean relaciones 1:1 entre glóbulos rojos y plasma.

Aún existe controversia en cuanto al valor límite del fibrinógeno para empezar su reposición; sin embargo, parece razonable asumir la recomendación de mantenerlo por encima de 200 mg/dL, dada por Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia y el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos. También existe controversia en cuanto a cuál es el producto ideal para el reemplazo del fibrinógeno, pues no hay ensayos clínicos de buena calidad que

demuestren que es mejor el concentrado comparado con el crioprecipitado. Lo que sí parece claro, por ahora, es que el uso de concentrado de fibrinógeno de manera profiláctica en pacientes con alteración del fibrinógeno, pero sin sangrado, no tiene ningún beneficio.

Conclusiones

- La carbetocina es un medicamento efectivo para prevenir la HPP cuando se compara con placebo. Evidencia de baja calidad indica que pudiera ser más efectiva que la oxitocina en parto por cesárea.
- Los estudios de costo efectividad no son generalizables y tampoco han logrado demostrar hasta ahora, un beneficio real del uso de carbetocina sobre la oxitocina.
- Las recomendaciones de la OMS de 2018 para prevención de la HPP siguen vigentes a la luz de la evidencia recopilada hasta ahora.
- Existe controversia en la mayoría de los aspectos en la trasfusión en la paciente obstétrica; se requieren más estudios específicos en esta población, dadas las diferencias tan grandes en su perfil de coagulación, comparada con la población general.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

Lecturas recomendadas

- 1.** Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- 2.** República de Colombia. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento de mortalidad materna. Período epidemiológico XII. Colombia. Consultada desde <https://www.ins.gov.co/busador-eventos/Informesdeevento/MORTALIDAD%20MATERNA%20PE%20XII%202019.pdf> el 20 de enero de 2020.
- 3.** Evensen A, Anderson J, Fontaine P. Postpartum hemorrhage: Prevention and treatment. American Family Physician. 2017 vol: 95 (7) pp: 442-449
- 4.** World Health Organization. WHO recommendations: uterotronics for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 5.** Begley CM, Gyte GML, Devane D, McGuire W, Weeks A, Biesty LM. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 2. Art. No.: CD007412. DOI: 10.1002/14651858.CD007412.pub5.
- 6.** Salati JA, Leathersich SJ, Williams MJ, Cuthbert A, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 4. Art. No.: CD001808. DOI: 10.1002/14651858.CD001808.pub3.
- 7.** Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, Athanasopoulos N, Tobias A, Price MJ et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 12. Art. No.: CD011689. DOI: 10.1002/14651858.CD011689.pub3.
- 8.** Gallos ID, Williams HM, Price MJ, Pickering K, Merriel A, Gee H, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2019; 23(9).
- 9.** Borovac-Pinheiro A, Pacagnella RC, Cecatti JG, Miller S, El Ayadi AM, Souza JP, et al. Postpartum hemorrhage: new insights for definition and diagnosis. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2018; 219(2):162–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.013>
- 10.** Widmer M, Piaggio G, Nguyen TMH, Osoti A, Owa OO, Misra S, et al. Heat-stable carbetocin versus oxytocin to prevent hemorrhage after vaginal birth. N Engl J Med. 2018; 379(8):743–52. doi: 10.1056/NEJMoa1805489.
- 11.** Gallos ID, Coomarasamy A, Carbetocin: Worth the extra expense?, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.04.001>
- 12.** Gil-Rojas Y, Lasalvia P, Hernández F, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Cost-effectiveness of carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage resulting from uterine atony in women at high-risk for bleeding in Colombia. Rev Bras Ginecol Obstet 2018; 40:242–250.
- 13.** Lawrie T, Rogozińska E, Sobiesuo P, Vogel J, Ternent L, Olufemi O. A systematic review of the cost-effectiveness of uterotonic agents for the prevention of postpartum hemorrhage. Int J Gynaecol Obstet. 2019 Jul;146(1):56-64. doi: 10.1002/ijgo.12836. Epub 2019 May 20.
- 14.** República de Colombia. Ministerio de Salud y protección social. Guía de práctica clínica para el uso de componentes sanguíneos. Consultada desde: <http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscadorgpc.aspx> el 25 de enero de 2020.

15. The National Blood Authority's Patient Blood Management Guideline: Module 5 – Obstetrics and Maternity, which is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial- ShareAlike 3.0 Australia licence.

16. Shaylor R, Weiniger CF, Austin N, Tzabazis A, Shander A, Goodnough LT et al. National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review. *Anesth Analg*. 2017; 124(1):216–232. doi:10.1213/ANE.0000000000001473

17. O'Brien K, Shainker S, Lockhart E. Transfusion Management of Obstetric Hemorrhage. *Transfusion Medicine Reviews* 32 (2018) 249–255.