

Enfermedad tromboembólica venosa en la gestación

(Actualizado octubre 2012)

Sustituye al protocolo sobre Complicaciones tromboembólicas de la gestación del año 2006.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP).

La ETEV durante la gestación es más frecuente y su diagnóstico más complejo que fuera del embarazo. La incidencia de ETEV se estima, con datos epidemiológicos recientes, en alrededor de 1/1000 embarazos (0,76-1,72) ^(1, 2, 3). Diversos metaanálisis señalan que dos terceras partes de los casos de TVP tienen lugar anteparto (con una distribución igual en cada uno de los trimestres) y que alrededor del 50% (43-60%) de los episodios de TEP aparecen en el puerperio ^(4, 5, 6).

Fisiopatológicamente el embarazo comporta una serie de cambios que incrementan el riesgo trombótico tanto venoso como arterial ⁽⁷⁾. Durante el mismo coinciden los tres elementos de la triada de Virchow: éstasis venosa, hipercoagulabilidad y daño o lesión endotelial.

La gestación provoca un aumento de factores procoagulantes como el factor de Von Willebrand, el factor VIII, el factor V y el fibrinógeno, al mismo tiempo que un aumento de resistencia a la acción de los anticoagulantes endógenos, la proteína C activada y una reducción en la proteína S ⁽⁸⁾. Estos cambios se asocian a una disminución de la fibrinólisis a través de un aumento del inhibidor de la activación del plasminógeno 1 y 2 ⁽⁹⁾. Todas estas modificaciones tienen como finalidad asegurar la hemostasia tras el parto. El éstasis venoso se produce precozmente (a finales del primer trimestre) y alcanza su máximo hacia el término ⁽¹⁰⁾. Finalmente, la lesión de los vasos sanguíneos puede acontecer durante el parto, tanto sea vaginal como cesárea.

El TEP es una de las causas principales de mortalidad materna en el mundo desarrollado. Se estiman que ocurren entre 1,1-1,5 muertes por 100.000 nacimientos en Estados Unidos y Europa. Entre los años 1985 y 2005, la ETEV ha sido la principal causa de mortalidad materna en el Reino Unido. Sin embargo, con datos publicados en el año 2011 en el Eight Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom ⁽¹¹⁾, la ETEV ha dejado de ser la causa directa más frecuente de mortalidad materna. En el periodo analizado (2005-2008), las muertes maternas por embolismo fueron la mitad de las registradas en cada trienio precedente desde el 1985. Es razonable creer, que dicho descenso se deba a la aplicación de las recomendaciones

publicadas por el Royal College of Obstetrics and Gynecology ⁽¹²⁾, revisadas en el año 2009 ⁽¹³⁾ y que parcialmente modificadas se han recogido en el presente documento.

A pesar de la reducción de la mortalidad, la atención inadecuada continúa siendo un hecho frecuente en el análisis de la calidad asistencial recibida por las pacientes con ETEV durante el embarazo y no solo en las que fallecen. Son frecuentes (56% de los casos) una evaluación inapropiada del riesgo, una tromboprofilaxis inadecuada o insuficiente y una falta de realización de procedimientos diagnósticos en pacientes de riesgo con síntomas respiratorios. Por tanto, aunque existe una disminución notable de la mortalidad, queda todavía mucho margen de mejora en el manejo de esta entidad.

En este protocolo se esquematizan los procesos diagnósticos y las recomendaciones actuales acerca del manejo de la paciente con un episodio agudo de ETEV, así como para su prevención en diferentes escenarios clínicos. En cada uno de ellos se reseña el grado de recomendación de acuerdo al nivel de evidencia disponible. Finalmente, se presentan las recomendaciones para la profilaxis antitrombótica en el puerperio.

Es importante señalar que muchas de la recomendaciones de este protocolo se basan en estudios observacionales y en la extrapolación de resultados obtenidos en sujetos no gestantes.

2. CLÍNICA

2.1. Trombosis venosa profunda (TVP)

Un 90% de las TVP en la gestante tienen lugar en la pierna izquierda. La mayoría son de localización iliofemoral (72%) y solo un 9% son de localización exclusiva en las venas de la pantorrilla. Las primeras presentan mayor riesgo de TEP.

Muchas TVP no presentan los signos y síntomas clásicos. En las formas típicas las pacientes presentan en la extremidad afecta: dolor, hipersensibilidad, hinchazón, cordón venoso palpable, cambios de coloración y diferencias en su diámetro (superiores en dos centímetros a las de la extremidad contralateral). Edema y dolor son los dos hallazgos más frecuentes y están presentes en el 80% de los casos. A veces puede coexistir dolor hipogástrico. También puede haber febrícula y en la analítica no es rara la presencia de leucocitosis.

2.2. Tromboembolismo pulmonar (TEP)

Debe sospecharse en toda paciente con disnea de nueva aparición o empeoramiento del dolor torácico o hipotensión mantenida sin causa alternativa obvia.

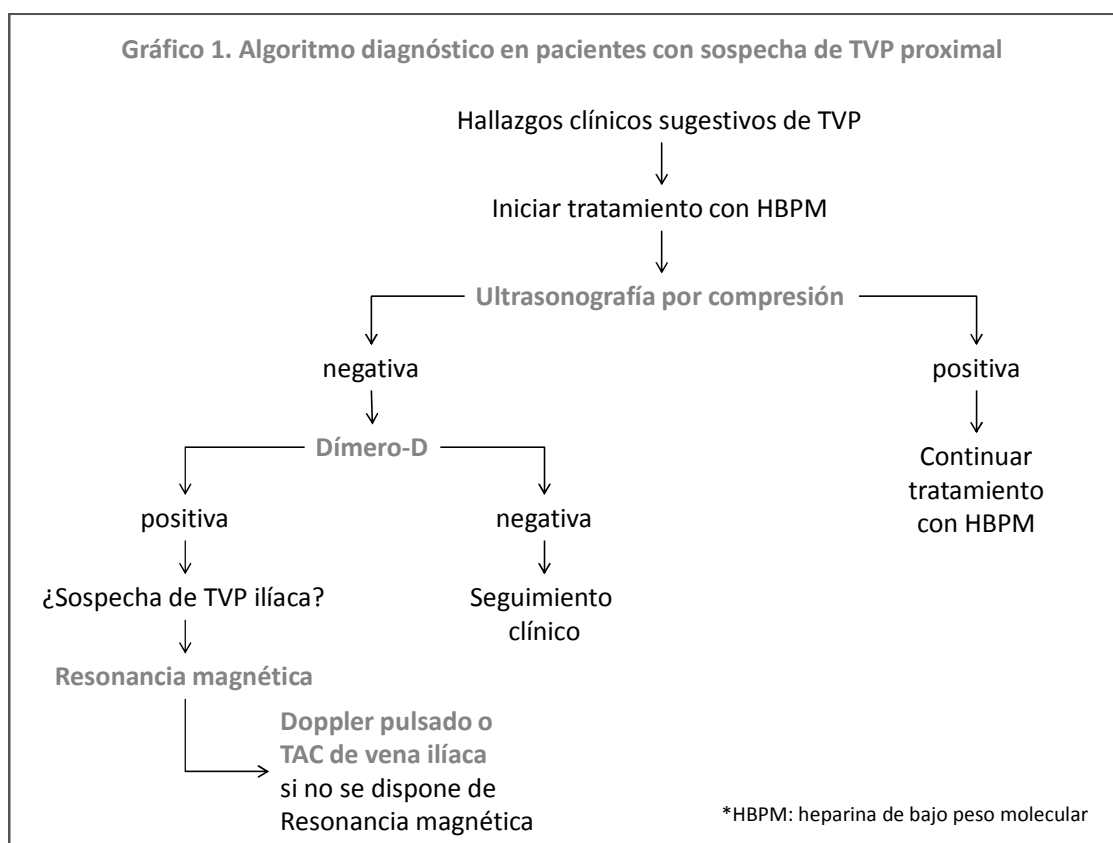
Los signos y síntomas incluyen: disnea, taquicardia, taquipnea, dolor pleurítico, fiebre, ansiedad, roce pleural, sudoración, cianosis y a veces, hemoptisis. El signo más común es la taquicardia y los síntomas más frecuentes, disnea y ansiedad.

Fuera del embarazo, un 25% de los pacientes con sospecha de TEP ven confirmado el diagnóstico mediante métodos objetivos. Este porcentaje es menor en la gestante (10%). La razón debe buscarse en que muchos de los síntomas de embarazo mimetizan los del episodio de TEP.

3. DIAGNÓSTICO

Consideraciones básicas

- La clínica es insuficiente para el diagnóstico. Se precisan métodos diagnósticos específicos.
- Los procedimientos diagnósticos adecuados deben practicarse tan pronto como sea posible.
- El test de Wells ⁽¹⁴⁾ no está validado en el embarazo, puesto que la gestación puede presentar síntomas similares a los de la ETEV y además presenta factores de riesgo propios y específicos.
- Los hipotéticos riesgos fetales de las exploraciones complementarias deben contraponerse a la mortalidad del TEP no tratado y las consecuencias a corto y largo plazo de un diagnóstico no cierto.



3.1. Trombosis venosa profunda

La ultrasonografía por compresión (CUS) es una exploración no invasiva que constituye el método de elección para el diagnóstico de la TVP en la gestante (NE: Ib-A) ⁽¹⁵⁾. En la población general, tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 94% para el

diagnóstico de la TVP proximal sintomática ⁽¹⁶⁾. Sin embargo, es menos precisa para el diagnóstico de las trombosis aisladas de la pantorrilla o ilíacas ⁽¹⁷⁾. Es sugestivo de trombosis ilíaca en la ultrasonografía, la necesidad de ejercer una alta presión para comprimir la vena femoral en la ingle o la ausencia de flujo en el examen Doppler. En casos de sospecha de trombosis ilíaca está indicada la realización de una resonancia magnética que permite la visualización directa del trombo (alta sensibilidad y especificidad). Alternativas diagnósticas cuando dicha exploración no está disponible son el Doppler pulsado de la vena ilíaca o la tomografía axial computarizada (TAC) ^(18, 19). El gráfico 1 muestra el algoritmo diagnóstico propuesto en pacientes con sospecha de TVP proximal.

3.2. Tromboembolismo pulmonar

Tanto la TAC como la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/Q) son métodos útiles para el diagnóstico del TEP en el embarazo.

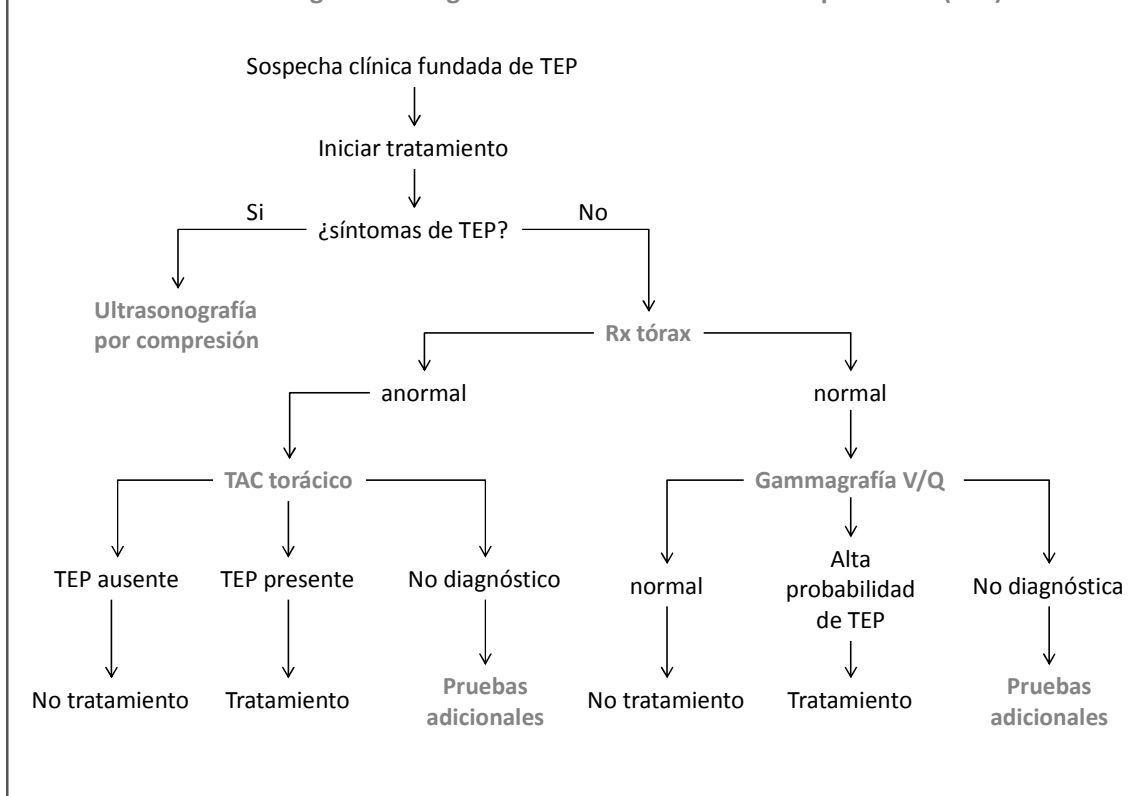
Ambos métodos comportan irradiación fetal y materna. La estimación de la dosis de radiación fetal asociada a estos procedimientos es de 0.00028-0.00051 Gy para la gammagrafía de ventilación y de 0.00014-0.00025 para la gammagrafía de perfusión (mitad de dosis). La TAC pulmonar con contraste supone una irradiación fetal menor, del orden de 0.000003-0.00013 Gy, aunque puede ser algo mayor dependiendo de circunstancias tales como la edad gestacional, protocolo utilizado, tipo de scanner y método utilizado para estimar la exposición radiológica. En cualquier caso, estas exposiciones se sitúan muy por debajo de la dosis de 0.1 Gy, dosis umbral por encima de la que es posible la inducción de anomalías congénitas.

En términos de riesgo oncogénico, cualquier exposición por encima de la natural, aumenta la probabilidad de cáncer. Sin embargo, en términos numéricos, la exposición intraútero a 0.01 Gy (muy superior a la de los procedimientos citados) aumenta la probabilidad de cáncer antes de los 20 años de 0.03% a 0.04%. La irradiación fetal estimada con una placa simple de tórax es de 0.000001 Gy. La dosis total fetal (si se practicaran en una misma paciente todos los procedimientos juntos) sería de 0.004 Gy. La irradiación materna sobre las mamas es notoriamente superior con la TAC que con la gammagrafía.

Todos estos potenciales riesgos oncogénicos y teratogénicos no pueden hacer olvidar que la mortalidad asociada al TEP no tratado es del 30%.

El gráfico 2 muestra el algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de TEP. En pacientes con sospecha de TEP y clínica de TVP, el primer procedimiento a realizar es la CUS. Si es positiva no procede realizar más exploraciones. En pacientes con sospecha de TEP sin clínica de TVP, el rendimiento de la CUS es muy bajo y su práctica puede obviarse.

Gráfico 2. Algoritmo diagnóstico del tromboembolismo pulmonar (TEP)



3.3. Ventajas e inconvenientes de la TAC y la gammagrafía V/Q en el diagnóstico del TEP en el embarazo

Gammagrafía V/Q

Ventajas:

- Baja irradiación mamaria.
- Baja irradiación fetal (aunque superior al TAC).
- Alta tasa de resultados normales en el embarazo, alrededor del 70%.

Inconvenientes:

- La interpretación del test está muy vinculada a la probabilidad clínica pre-test. Sin embargo, esta técnica no está validada en el embarazo.
- No ofrece un diagnóstico alternativo.
- No hay estudios en el embarazo acerca de su precisión diagnóstica.

TAC

Ventajas:

- Puede ofrecer un diagnóstico alternativo.
- Baja dosis de irradiación fetal.
- Mayor disponibilidad que la gammagrafía.
- Más coste-efectivo que otros procedimientos.

Desventajas:

- Dosis de irradiación mamaria (puede reducirse con protección).
- Limitaciones técnicas en el embarazo (necesidad de adecuar los procedimientos a la situación).
- No hay estudios disponibles en el embarazo acerca de su precisión o resultado.
- Alta tasa de detección de embolismo subsegmentario (cuyo significado clínico es, probablemente, irrelevante).
- Preocupación acerca del efecto del contraste iodado sobre el tiroides fetal.

3.4. Valor del dímero-D en el diagnóstico de ETEV en la gestación

Fuera de la gestación, la no elevación de los niveles de dímero-D como método de cribado de las complicaciones TEV tiene un alto valor predictivo negativo ⁽²⁰⁾. Valores normales excluyen el diagnóstico y no hacen necesaria la realización de otras pruebas. Por el contrario, la elevación de sus niveles sugiere la existencia de un fenómeno trombótico y aconseja la realización de otras exploraciones.

En la embarazada, las modificaciones fisiológicas en los factores de la coagulación y determinadas entidades como la preeclampsia determinan un aumento en los niveles de dímero-D. En consecuencia, en la gestante, la elevación del dímero-D no es necesariamente indicativo de ETEV. No obstante, como en la no gestante, valores bajos de dímero-D (<500 ng/ml) sugieren que tal proceso no existe ⁽²¹⁾.

4. CONDUCTA ANTE LA PACIENTE CON EPISODIO AGUDO DE ETEV (TVP y/o TEP)

En toda gestante con sospecha clínica fundada de ETEV (TVP y/o TEP) debe iniciarse tratamiento anticoagulante (salvo que exista contraindicación formal), hasta que los métodos diagnósticos objetivos confirmen o excluyan el diagnóstico.

Las exploraciones complementarias deben realizarse tan pronto sea posible a fin de evitar los riesgos, inconvenientes y costos de una anticoagulación no indicada (tanto en la actual, como en futuras gestaciones). Todos los hospitales deberían disponer de un protocolo diagnóstico y terapéutico para el manejo de este tipo de patología.

El tratamiento anticoagulante es necesario y se compone de una fase aguda y otra de mantenimiento. Los objetivos del tratamiento en fase aguda son disminuir la extensión del proceso trombótico y disminuir la incidencia de TEP (en casos de TVP). A largo plazo, los objetivos son disminuir el porcentaje de recidivas. Hay evidencia científica (al menos en no gestantes), que dichos objetivos se consiguen pautando un tratamiento anticoagulante.

4.1. ¿Cuál ha de ser el tratamiento anticoagulante durante la gestación?

En el embarazo, el tratamiento de la fase aguda puede realizarse mediante el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) ^(22, 23, 24) o con heparina no fraccionada (HNF) por vía endovenosa (NE: Ib-A).

Aunque no se disponen de estudios que aporten evidencia científica en gestantes, sí que existe evidencia en población general que indica que el tratamiento con HBPM es más efectivo y se asocia a una menor mortalidad y menor tasa de complicaciones hemorrágicas que el tratamiento con HNF para el manejo de la fase aguda de la TVP ^(25, 26). Además, la HBPM presenta una farmacocinética más predecible que la HNF. Esta evidencia es extensiva para el tratamiento del TEP ⁽²⁷⁾ (NE: Ia-A).

En el tratamiento a largo plazo, la HBPM también tiene menor riesgo de osteoporosis, de fracturas óseas patológicas ^(28, 29, 30) y de trombopenia que las HNF ⁽³¹⁾ (NE: Ia-A).

Desde el punto de vista fetal, ni la HNF ni la HBPM cruzan la barrera placentaria por lo que no comportan riesgo de hemorragia fetal o de teratogenia, al contrario de lo que sucede con el uso de los anticoagulantes orales ⁽³²⁾.

Por todo lo anterior se considera a la HBPM como el fármaco de elección para el manejo de la ETEV en la embarazada ^(13, 33).

La HBPM es el fármaco de elección para el manejo de la ETEV en la embarazada (B).

El tratamiento anticoagulante, en particular con HBPM, está contraindicado en la siguientes situaciones: ⁽¹³⁾

- Sangrado activo antenatal o posparto.
- Pacientes de alto riesgo de sangrado (p.ej. placenta previa).
- Alteración preexistente de la coagulación (enfermedad de Von Willebrand, hemofilia o coagulopatía adquirida).
- Trombocitopenia $< 75.000/\text{mm}^3$.
- Antecedente de accidente vascular cerebral (isquémico o hemorrágico) en las últimas 4 semanas.
- Enfermedad renal con filtrado glomerular $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$.
- Enfermedad hepática severa (tiempo de protrombina alargado o hipertensión portal con varices esofágicas).
- Hipertensión arterial incontrolada (sistólica $> 200 \text{ mmHg}$ y/o diastólica $> 120 \text{ mmHg}$).

No obstante, en la fase aguda no está contraindicado el uso de HNF intravenosa que constituye una alternativa razonable ^(22, 23). Este fármaco es de elección para el manejo inicial del TEP masivo, habida cuenta de su rapidez de acción y de la mayor experiencia con su uso. Más adelante en este documento se recogen otras indicaciones de la HNF en la ETEV de la gestante.

4.2 ¿Qué anticoagulante debe usarse en casos de alergia a la HBPM?

El Fondaparinux es el anticoagulante recomendado para las pacientes con alergias cutáneas severas o trombopenia inducida por heparina ⁽³³⁾ (NE: IV-C). Se trata de un pentasacárido sintético inhibidor directo del factor Xa. La FDA lo clasifica en la categoría B. Existe evidencia de cierto paso trasplacentario de Fondaparinux y se ha

detectado en cordón umbilical de fetos expuestos ⁽³⁴⁾, aunque hasta la fecha no parece asociarse a complicaciones fetales.

Las dosis recomendadas son: en gestantes <50 Kg: 5 mg/día; entre 50-100 Kg: 7,5 mg/día y con peso >100 Kg: 10 mg/día.

El Fondaparinux es el anticoagulante recomendado para aquellas pacientes con alergias cutáneas severas o trombopenia inducida por heparina (C).

5. TRATAMIENTO CON HBPM DEL EPISODIO DE ETEV GESTACIONAL

5.1. Dosis y controles

Las dosis de HBPM a utilizar son dosis plenas, anticoagulantes y que varían para cada tipo de HBPM. Las recomendaciones son las siguientes:

- Enoxaparina: 100 UI/Kg/12 horas o 150 UI/kg/24 horas (1 mg equivale a 100 UI).
- Tinzaparina: 175 UI/Kg/24 horas.
- Dalteparina: 100 UI/Kg/12 horas.
- Bemiparina: 115 UI/kg/24 horas.

La dosis inicial se calcula de acuerdo al peso de la paciente al inicio del embarazo.

Habida cuenta de las variaciones farmacocinéticas de las HBPM en el embarazo (que tiende a acortar su vida media), se aconseja fraccionar la dosis total en dos, sobre todo durante la fase aguda y al final de la gestación.

Conforme el embarazo progresa y la paciente aumenta de peso, la dosis debe ajustarse (siempre con el objetivo de dosis plenas, completas). Dicho ajuste puede hacerse:

- Simplemente, de acuerdo al peso creciente de la paciente o,
- conforme a los niveles de antifactor Xa a las 4 horas de la dosis de la mañana. El objetivo es obtener niveles entre 0.5-1.2 U/ml. Esta opción, más costosa, no es necesaria por lo general. Sí debe considerarse en pacientes cuyo peso se sitúa en los extremos, en pacientes de riesgo trombótico muy alto, con alteración de la función renal, en casos de trombosis muy reciente o en pacientes con riesgo hemorrágico concomitante ^(24, 35, 36).

5.2. Duración del tratamiento

En la población general, la duración recomendada son seis meses ⁽²²⁾. No obstante, informaciones recientes sugieren una duración mínima recomendada de 3 meses ⁽³³⁾. En la gestante, el tratamiento se mantiene durante toda la gestación y se extiende, como mínimo, a las seis primeras semanas del puerperio ⁽³³⁾.

En la gestante, el tratamiento con HBPM se debe mantener durante toda la gestación y continuar como mínimo durante las seis primeras semanas del puerperio (B).

En el puerperio, la HBPM puede sustituirse por anticoagulantes orales con el fin de mantener un INR (Ratio Internacional Normalizado) entre 2-3. El paso de un tipo a otro de anticoagulación puede iniciarse el segundo o tercer día tras el parto ^(21, 22, 23, 24). Tanto con HBPM como con anticoagulantes orales es posible mantener la lactancia materna.

5.3. Otras medidas

Junto al tratamiento farmacológico se recomienda la elevación de la extremidad afecta, así como el empleo de medias elásticas y la movilización precoz ⁽¹²⁾. No está recomendado el reposo salvo en pacientes con flegmasía ⁽³⁷⁾ y durante 24-48 horas en pacientes con embolismo pulmonar.

Debe insistirse en el uso continuado de medias elásticas compresivas en la pierna afecta. Hay evidencia de que su utilización durante largos periodos de tiempo (2 años), se asocia a una disminución a la mitad de la incidencia de síndrome posttrombótico. Si bien tal evidencia procede de estudios en no gestantes, no hay razones para no aplicarlos en la embarazada, particularmente si se tiene en cuenta que la incidencia del síndrome es mayor en las trombosis acontecidas durante el embarazo ⁽³⁸⁾. Las medias adecuadas deben procurar una presión de 30-40 mmHg a nivel del tobillo.

En pacientes en las que el tratamiento anticoagulante esté contraindicado o en las que existe recurrencia de ETEV a pesar de un tratamiento adecuado, puede recomendarse la colocación temporal de un filtro de vena cava ⁽²²⁾. Este se halla indicado también en casos de ETEV que acontezcan poco tiempo antes de la fecha prevista de parto.

5.4. Estudio de trombofilias

En toda gestante con episodio de ETEV está indicada la realización de un estudio completo de trombofilia. Este estudio debe incluir trombofilias hereditarias (niveles de proteína C, S y antitrombina), así como investigación de ciertas mutaciones (Factor V de Leyden y mutación A20210G del gen de la protrombina). La mutación del Factor V de Leyden puede sospecharse mediante la determinación previa de la resistencia a la proteína C activada.

6. INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF) POR VÍA ENDOVENOSA

Es una alternativa al uso de la HBPM ^(22, 23) y resulta de elección en la fase aguda del TEP masivo, cuando se requiera reversión urgente de una paciente anticoagulada (p.ej. en casos de alto riesgo de sangrado o en previsión de cirugía inmediata) o cuando sea necesaria mantener profilaxis farmacológica intraparto por el riesgo trombótico.

6.1. Dosis HNF por vía endovenosa

La dosis de carga inicial son 5000 UI (80 UI/Kg peso), seguida de una infusión continua de 1000-2000 UI/hora (18 UI/Kg/hora). Hay que determinar el TTPa a las 6 horas de la dosis de carga y posteriormente al menos una vez al día. La dosis debe ajustarse para obtener un rango terapéutico en las primeras 24 horas (TTPa paciente/TTPa control: 1,5-2,5). Cada laboratorio debe tener su propio rango. Si se desea efectuar control mediante antifactor Xa, los niveles adecuados son de 0,35-0,70 UI/ml.

6.2 Dosis de protamina para neutralizar HNF y HBPM ⁽³⁹⁾

Heparina intravenosa

- Inmediatamente tras la dosis: 1,0-1,5 mg por cada 100 U heparina o fracción.
- 30-60 minutos tras la suspensión de la infusión: 0,5-0,75 mg por cada 100 U heparina.
- Mas de dos horas tras la suspensión de la infusión: 0,25-0,375 mg por cada 100 U heparina.

Enoxaparina

- 1 mg por cada mg de enoxaparina.
- Adicionalmente 0,5 mg por cada 1 mg de enoxaparina si la concentración de antifactor Xa es mayor de 0,2UI/ml 2-4 horas tras la primera dosis.

Tinzaparina

- 1 mg por cada 100 UI antifactor Xa.
- Adicionalmente 0,5 mg por cada 100 UI de antifactor Xa si la concentración de antifactor Xa es mayor de 0,2 UI/ml 2-4 horas tras la primera dosis.

7. CONTROLES ANALÍTICOS A REALIZAR EN PACIENTES SOMETIDAS A TRATAMIENTO CON HEPARINA

Previos a iniciar el tratamiento:

- Hemograma completo
- Estudio básico de coagulación
- Electrolitos en sangre
- Perfil hepático
- Perfil renal

El estudio de la función hepática, renal y electrolitos debe hacerse considerando la farmacocinética de la heparina.

Seguimiento:

- Recuentos plaquetares seriados. No son precisos en pacientes que no hayan sido tratadas previamente con HNF. En aquellas pacientes que la hayan recibido en los últimos 100 días (tanto a dosis terapéuticas como profilácticas) y vayan a recibir HBPM se recomienda recuento de plaquetas cada 3-4 días como mínimo hasta el día 14º de tratamiento.

- Controles seriados de antifactor Xa, 4 horas tras la administración de la dosis de la mañana de HBPM. Se pretenden niveles anticoagulantes (antifactor Xa entre 0,5-1,2 UI/ml.)

Con HBPM estos controles son, en la mayor parte de casos, innecesarios ⁽⁴⁰⁾.

8. ACTITUD EN LA GESTANTE EN TRATAMIENTO CON DOSIS PLENAS DE HEPARINA DURANTE EL PARTO

Recomendación general

Toda paciente en tratamiento con HBPM, bien a dosis anticoagulantes, intermedias o profilácticas, debe ser reiteradamente advertida en el curso de las visitas prenatales de que en la eventualidad de que inicie o crea iniciar el trabajo de parto, sospeche rotura de membranas o presente sangrado, deberá suspender la administración de heparina y acudir al hospital para valoración médica. Tras la misma, el facultativo decidirá si debe o no continuar el tratamiento y la dosis a recibir (NE: IV-C) ^(13, 21, 22, 23, 40).

En las pacientes a quienes se va a inducir el parto, la HBPM debe reducirse a dosis profilácticas el día anterior a la inducción y suspenderse el día de la misma. Durante el trabajo de parto debe recomendarse (NE: IV-C) ⁽¹³⁾:

- Hidratación adecuada.
- Deambulación intermitente hasta fases avanzadas del mismo.
- Uso de medias elásticas compresivas.

Las pacientes a quienes se va a practicar una cesárea electiva, deben suspender la dosis anticoagulante y recibir dosis trombotrófica de HBPM el día anterior. El día de la cesárea, la dosis de la mañana debe suspenderse y la intervención practicarse tan pronto como sea posible. Cierta grado de trombotrófaxis puede obtenerse mediante la colocación de medias elásticas. La dosis de HBPM debe reiniciarse (en ausencia de sangrado anormal) esa misma noche, a las 12 horas de la intervención. Al día siguiente de nuevo, debe pautarse la dosis terapéutica.

En las cesáreas es aconsejable dejar drenaje subfascial en la pared debido al riesgo de hematoma a ese nivel (2% con heparina) y practicar sutura discontinua en la piel.

9. ANALGESIA EPIDURAL

La analgesia epidural debe consensuarse con el anestesiólogo y discutirse con la paciente, explicándole los riesgos que su administración supone (riesgo de hematoma espinal).

En las pacientes que inicien trabajo de parto estando con dosis terapéuticas, la anestesia regional debe realizarse al menos 24 horas tras la última dosis de HBPM ⁽⁴¹⁾, independientemente de que la HBPM se administre en una o dos dosis.

En aquellas que reciben dosis profilácticas, la inserción del catéter debe tener lugar al menos 12 horas después de la última dosis ⁽⁴¹⁾.

Tras el parto, la administración de HBPM debe reanudarse (inicialmente a dosis profilácticas), 12 horas después de la retirada del catéter epidural. A las 24 horas se reanuda el tratamiento a dosis plenas ⁽⁴¹⁾.

Posparto, el catéter no debe retirarse hasta pasadas 10-12 horas de la inyección más reciente ⁽⁴¹⁾.

10. DECISIÓN DEL TIPO DE PARTO EN LA PACIENTE CON ETEV

El manejo en el parto de la paciente anticoagulada es delicado, habida cuenta de lo impredecible del inicio del parto espontáneo y el mayor riesgo de sangrado asociado al uso de anticoagulación (tanto en el parto vaginal como en la cesárea). También debe considerarse el incremento de riesgo trombótico durante el parto. Adicionalmente la anticoagulación comporta una mayor riesgo de no poder utilizar anestesia peridural.

Dado el mayor riesgo de ETEV respecto al parto vaginal, la cesárea debe indicarse por causas obstétricas. La decisión de inducción frente al inicio espontáneo debe individualizarse en cada paciente, tomando en consideración aspectos tales como las condiciones obstétricas, edad gestacional, estimación de duración del parto, tiempo transcurrido desde el episodio de ETEV, etc... ^(42, 43).

11. PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN EL EMBARAZO

11.1 PROFILAXIS PRIMARIA

Recomendaciones básicas

En toda gestante se debe realizar al inicio del embarazo una evaluación de su riesgo trombótico. Dicha evaluación debe repetirse en cada ingreso hospitalario o si aparecen problemas intercurrentes ⁽¹³⁾.

En toda gestante se debe realizar al inicio del embarazo una evaluación de su riesgo trombótico. Dicha evaluación ha de repetirse en cada ingreso hospitalario o si aparecen problemas intercurrentes (B).

En las pacientes tributarias de profilaxis farmacológica antenatal, la HBPM es el fármaco de elección. Debe iniciarse lo más precoz posible y mantenerse durante todo el embarazo (la incidencia de ETEV es igual en cada uno de los trimestres).

En aquellas pacientes que precisen profilaxis antenatal, la HBPM debe iniciarse tan precozmente como sea posible en el embarazo (B).

Toda paciente que precise profilaxis antenatal con HBPM debe recibirla también de modo rutinario durante las 6 primeras semanas del puerperio, junto con el uso de medias elásticas compresivas (ante y posparto).

11.1.1. PACIENTES CON TROMBOFILIA CONOCIDA

Cada vez es más frecuente atender en consulta a pacientes portadoras de trombofilias asintomáticas descubiertas por diferentes razones. No todas las trombofilias presentan el mismo riesgo durante la gestación.

Recomendaciones básicas ⁽³³⁾

Las recomendaciones aquí establecidas siguen las sugerencias del American College of Chest Physicians,⁽³³⁾ que en base a la literatura existente al respecto, considera el riesgo de ETEV para cada una de las trombofilias y el aumento de riesgo derivado de la existencia de historia familiar de trombosis (unas cuatro veces mayor con respecto a aquellas pacientes con trombofilia sin dicha historia familiar).

Valorando una incidencia global de aproximadamente 1,4/1000 partos para la ETEV gestacional, el riesgo absoluto de ETEV en pacientes sin historia familiar trombótica es bajo, de alrededor de 5-12/1000 para la mayoría de las trombofilias hereditarias, excepto para los portadores homocigotos del factor V Leiden o de la mutación del gen de la protrombina 20210, en las que la "*odds ratio*" derivadas de estudios caso/control sugieren un riesgo de ETEV durante el embarazo de aproximadamente un 4%. En base a ello se sugiere lo siguiente:

- En las pacientes con mutaciones homocigotas del Factor V de Leyden o del gen de la protrombina 20210 con historia familiar trombótica se recomienda el empleo de HBPM antenatal (a dosis profilácticas o intermedias e iniciada lo más precoz posible en la gestación) y posnatal (dosis profilácticas o intermedias, durante 6 semanas).
- En las pacientes con mutaciones homocigotas del Factor V de Leyden o del gen de la protrombina sin historia familiar trombótica no se recomienda la administración de HBPM antenatal, sino vigilancia clínica anteparto. Por el contrario, sí se recomienda el uso de HBPM posnatal durante 6 semanas, a dosis profilácticas o intermedias.
- En el resto de trombofilias (Factor V de Leiden heterocigoto, mutación del gen de la protrombina 20210 heterocigoto o pacientes con déficits de proteínas) con historia familiar de ETEV, se sugiere vigilancia clínica anteparto y profilaxis posparto con HBPM a dosis profilácticas o intermedias. Si en este mismo grupo de pacientes no existe historia familiar de ETEV, se sugiere vigilancia clínica anteparto y posparto más que profilaxis farmacológica.
- En las pacientes con Factor V de Leiden o del gen de la protrombina 20210 heterocigotas o con déficits de proteínas en las que coincidan factores de riesgo adicionales (edad >35 años, obesidad, multiparidad, hábito tabáquico, embarazo gemelar, etc...), debe considerarse la introducción de HBPM (dosis profiláctica o

intermedia) ante y posnatal.

- En los casos de las trombofilias adquiridas como es el caso de las pacientes con anticuerpos antifosfolípidos persistentemente positivos (en especial anticardiolipina IgG a títulos altos y/o anticoagulante lúpico positivo), se recomienda vigilancia clínica estricta antenatal y ofrecer profilaxis con HBPM.

11.1.2. PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO DISTINTOS DE TROMBOFILIA

Riesgo intermedio

Se incluyen aquí las pacientes con determinados factores de riesgo trombótico (Tablas 1 y 2) distintos del antecedente de ETEV o de presentar algún tipo de trombofilia. Obviamente, no todos los factores recogidos tienen el mismo peso específico. A su vez, la interacción entre ellos puede resultar en una potenciación del riesgo trombótico.

Tabla 1. Factores de riesgo trombótico mayores

- Procedimiento quirúrgico intercurrente
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedades inflamatorias
- Drepanocitosis
- Enfermedad cardíaca o pulmonar
- Cáncer
- Síndrome nefrótico
- Uso de drogas por vía parenteral

Tabla 2. Factores de riesgo trombótico menores

- Edad ≥ 35 años
- Paridad >2
- Síndrome varicoso grave (grandes venas varicosas sintomáticas, por encima de la rodilla o asociadas con flebitis /edema o cambios en la piel)
- Inmovilización (3 o más días)
- Deshidratación
- Gestación múltiple
- IMC >30 Kg/m² (al inicio de la gestación)
- Hábito tabáquico (15 cigarrillos o más)
- Infección sistémica
- Preeclampsia
- Hiperemesis gravídica
- Técnicas de reproducción asistida

Las pacientes con uno o más de los factores de riesgo recogidos en la tabla 1 deben ser valoradas también por un experto en trombosis y embarazo. Las pacientes con 3 o más de los factores de riesgo recogidos en la tabla 2 (o solo 2 si la paciente está ingresada), deben considerarse también de riesgo trombótico intermedio y requieren de HBPM

antenatal mientras concurren dichos factores.

11.2. PACIENTES CON ANTECEDENTES DE ETEV

Recomendaciones básicas⁽¹³⁾

- Este grupo debe considerarse de alto riesgo trombótico durante el embarazo.
- Requieren control conjunto por el obstetra y el especialista en hemostasia.
- Idealmente deberían recibir consejo pregestacional. El riesgo debe reevaluarse al inicio de la gestación, en cada ingreso hospitalario y siempre que aparezcan problemas intercurrentes.
- En aquellas pacientes tributarias de profilaxis antenatal, la HBPM es el fármaco de elección y debe iniciarse tan precozmente como sea posible en el embarazo.
- En toda paciente con antecedente de ETEV, la HBPM (o los anticoagulantes orales) deben mantenerse al menos 6 semanas tras el parto, junto con la recomendación del uso de medias elásticas compresivas ante y posnatales.
- En los siguientes escenarios que se presentan, el concepto de “vigilancia clínica” hace referencia al control clínico estricto e investigación inmediata de aquellas pacientes que presentan signos/síntomas sospechosos de TVP o TEP.

Estimación del riesgo

La paciente con antecedentes de ETEV tiene un riesgo mayor de recurrencia durante el embarazo (0-13%). Un estudio retrospectivo que evaluó la tasa de recurrencia durante el embarazo y fuera del mismo, mostró una frecuencia del 10,9% en el primer caso y del 3,7% en el segundo. Mediante análisis de regresión, el riesgo relativo fue del 3,5%. (IC 95%: 1,6-7,8)⁽⁴⁴⁾.

La cuantificación del riesgo es difícil de precisar en una paciente dada. Factores como la naturaleza del episodio previo (idiopático, asociado a trombofilia y/o a otros factores de riesgo o circunstancias), así como los factores de riesgo presentes en el embarazo actual lo condicionan y modifican. Podemos identificar diversos escenarios clínicos. En cada uno de ellos debe considerarse de modo adicional la existencia de otros factores de riesgo individuales y la interacción entre ellos.

Escenario 1. Paciente con antecedente de episodio único de tromboembolismo venoso que apareció asociado a un factor de riesgo transitorio no presente en la actual gestación (p.ej. inmovilización por una fractura)

En base a la publicación de Brill-Edwards no parecen existir razones para recomendar rutinariamente la administración de HBPM durante la gestación. En dicho estudio ninguna de las 44 mujeres cuyos episodios aparecieron asociados a un factor de riesgo no presente en la gestación actual y cuyos estudios de trombofilia fueron negativos, tuvieron recurrencia⁽⁴⁵⁾.

En este grupo, la recomendación es realizar un seguimiento clínico estricto durante el embarazo y administrar HBPM profiláctica seis semanas tras el parto (NE: III-B).^(12, 24)

No obstante, hay autores que sugieren que la estrategia se discuta con la paciente y que podría ofrecerse el empleo de HBPM profiláctica ante y posnatal ⁽²³⁾, pues aunque el riesgo de recidiva en la serie de Brill-Edwards fue del 0%, el intervalo de confianza estaba entre el 0-8% ⁽⁴⁴⁾.

Escenario 2. Pacientes cuyo episodio trombótico apareció en relación a estrógenos (uso de anticonceptivos o en gestación previa)

En estos casos se recomienda vigilancia clínica y HBPM profiláctica antenatal y 6 semanas posparto (NE: IV-C). ^(12, 23, 24)

Escenario 3. Antecedente de episodio aislado de tromboembolismo venoso idiopático con trombofilia negativa y sin tratamiento anticoagulante a largo plazo

En estos casos se recomienda vigilancia clínica y HBPM profiláctica antenatal y 6 semanas tras el parto.

Escenario 4. Pacientes con episodio aislado de tromboembolismo venoso y trombofilia (confirmada mediante analítica sanguínea) o en ausencia de la misma, con antecedentes clínicos familiares de trombosis y que no están recibiendo tratamiento anticoagulante a largo plazo

- En trombofilias de bajo riesgo: vigilancia clínica y HBPM profiláctica.
- En trombofilias de alto riesgo (déficit de antitrombina, síndrome antifosfolípido, trombofilias complejas o combinadas o mutaciones homocigotas del Factor V Leiden o del gen de la protrombina A20210G) es necesario el empleo de HBPM a dosis anticoagulante ^(12, 23, 24) (NE: IV-C).

Escenario 5. Pacientes con dos o más episodios de TEV y/o en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante a largo plazo

En estas pacientes se sugiere el uso de heparina a dosis plenas, junto con la reanudación del tratamiento previo tras el parto (NE: IV-C). ^(12, 23, 24)

11.3. SITUACIONES ESPECIALES

11.3.1. PORTADORA DE VÁLVULAS CARDIACAS MECÁNICAS

No existe una opción terapéutica única ideal para el tratamiento de este tipo de pacientes. Dado que la evidencia existente es limitada y sus resultados a veces conflictivos, son varias las opciones terapéuticas aceptables.

Debe considerarse además la existencia de factores de riesgo adicionales:

- Válvula mecánica de primera generación.
- Historia de tromboembolismo previo.

- Localización de la válvula (mitral).
- Presencia asociada de fibrilación auricular.

La decisión se tomará de forma individualizada, tras discutir pormenorizadamente con la paciente las ventajas e inconvenientes de las siguientes opciones:

- HBPM en dos dosis separadas 12 horas entre las semanas 5ª a 13ª de gestación, sustituida por anticoagulantes orales desde entonces hasta la semana 37ª aproximadamente y de nuevo HBPM hasta el parto. Monitorización de los niveles de antifactor Xa que deben situarse en rango terapéutico (0,8-1,2 U/ml). La HBPM debe administrarse repartida en dos dosis. Controles semanales de antifactor Xa o de INR (cuando se usen anticoagulantes orales).
- HBPM a dosis anticoagulantes durante todo el embarazo, administrada en dos dosis separadas 12 horas. Mantener antifactor Xa en rango terapéutico (0,8-1,2 U/ml) a las 4 horas de la dosis de la mañana. Control semanal de antifactor Xa.

En pacientes de muy alto riesgo de tromboembolismo (prótesis valvulares mecánicas de primera generación en posición mitral o con historia de tromboembolismo) se sugiere el uso de antivitaminas K durante todo el embarazo, con cambio a HBPM cerca del término. Esta opción prioriza disminuir el riesgo de trombosis valvular, sobre el riesgo de posibles malformaciones fetales ⁽³³⁾ (NE: IV-C).

En caso de valvulopatías consideradas de mayor riesgo trombótico, se recomienda asociar aspirina a dosis de 100 mgrs/día ⁽³³⁾ (NE: IV-C).

Tras el parto, se reinstaurará la anticoagulación oral.

11.3.2. SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA

En estos casos se debe emplear la HBPM a dosis profiláctica hasta la resolución clínica del cuadro y en aquellas pacientes que queden gestantes, mantener el tratamiento durante el primer trimestre al menos ⁽³³⁾ (NE: IV-C).

11.3.3. VIAJES EN AVIÓN DE LARGA DURACIÓN (> 8 horas)

Medidas generales indicadas en toda gestante:

- Ingesta abundante de líquidos (agua).
- Evitar alcohol y cafeína.
- Deambulación intermitente por los pasillos del avión (cada 2 horas).
- Realizar series periódicas de contracción de gemelos mientras se mantenga en sedestación.

En pacientes consideradas de mayor riesgo trombótico, pautar HBPM profiláctica una hora antes del vuelo.

11.4. PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN EL PUERPERIO ⁽¹³⁾

Recomendaciones básicas

- Evaluación universal del riesgo trombótico en el posparto inmediato.
- Promoción de la movilización intraparto y en el puerperio precoz.
- Evitar la deshidratación en el parto.

Escenario clínico: riesgo alto

Pacientes con antecedentes de ETEV o que hayan estado recibiendo HBPM profiláctica antenatal: emplear HBPM al menos durante 6 semanas tras el parto.

Escenario clínico: riesgo intermedio

Incluye aquellas pacientes con uno o más de los factores de riesgo mayores recogidos en la tabla 3, y con 2 o más de los factores de riesgo menores recogidos en la tabla 4.

Tabla 3. Factores de riesgo mayores
<ul style="list-style-type: none"> • Cesárea en trabajo de parto • IMC >40 Kg/m² (obesidad clase 3) • Lupus eritematoso sistémico • Enfermedades inflamatorias • Drepanocitosis • Trombofilia asintomática • Ingreso prolongado • Enfermedad cardíaca o pulmonar • Cáncer • Síndrome nefrótico • Consumo de drogas por vía parenteral

Las pacientes con uno o más de los factores de riesgo recogidos en la tabla 3 son tributarias de recibir HBPM posnatal al menos durante 7 días ⁽¹³⁾.

De acuerdo a estas recomendaciones del Royal College of Obstetrics and Gynecology (2009), toda paciente con cesárea realizada en el curso del trabajo de parto sería tributaria de recibir tratamiento con HBPM. Sin embargo, otras guías recientemente publicadas como la del American College of Chest Physicians ⁽³³⁾ son más restrictivas en este punto, recomendando el uso de HBPM sólo en aquellas pacientes en las que coexista algún otro factor de riesgo adicional, además del que supone la cesárea en sí misma.

Dada la ausencia de evidencia científica concluyente sobre este punto, en el momento actual, ambas recomendaciones pueden considerarse razonables (NE: IV-C).

Aquellas pacientes con dos o más de los factores de riesgo recogidos en la tabla 4, son

tributarias de recibir HBPM al menos durante 7 días. Si hay tres o más factores de riesgo, debe considerarse prolongar la profilaxis durante 6 semanas tras el parto ⁽¹³⁾.

Tabla 4. Factores de riesgo menores
<ul style="list-style-type: none"> • Edad >35 años • Paridad >2 • Cesárea electiva • Síndrome varicoso grave • Inmovilidad • Viaje de larga duración • Parto vaginal operatorio • Pérdida sanguínea > 1 litro • Transfusión sanguínea • Índice de masa corporal >30 Kg/m² • Hábito tabáquico • Procedimiento quirúrgico puerperal • Infección sistémica • Diástasis de pubis • Preeclampsia • Parto prolongado >24 horas

Escenario clínico: riesgo bajo

En pacientes con solo uno de los factores de riesgo recogidos en la tabla 4, es suficiente con evitar la deshidratación y recomendar una movilización precoz en el posparto (tanto sea el parto vaginal como cesárea) ⁽¹³⁾.

Tabla 5. Dosis sugeridas de HBPM para la profilaxis y el tratamiento en el embarazo ⁽¹³⁾

Peso	Enoxaparina	Tinzaparina	Bemiparina	Dalteparina
< 50 kg	20 mg/día	2500 U/día	2500 U/día	2500 U/día
50-90 kg	40 mg/día	4500 U/día	3500 U/día	5000 U/día
91-130 kg	60 mg/día	7000 U/día	5000 U/día	7500 U/día
131-170 kg	80 mg/día	9000 U/día	7500 U/día	10000 U/día
>170 kg	0,6 mg/kg/día	75 U/kg/día	75 UI/kg/día	75 U/kg/día
Dosis profiláctica alta (intermedia) en mujeres de peso 50-90 kg	40 mg/12 h	4500 U/12 h	3500 U/12 h	5000 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
Anticoagulantes orales posparto en pacientes con ETEV gestacional. Warfarina 4-6 semanas ajustadas a fin de obtener un INR: 2-3.				

DOSIS DE HBPM PARA LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DURANTE EL EMBARAZO

La tabla 5 muestra las dosis sugeridas de HBPM para la profilaxis y el tratamiento en el embarazo ⁽¹³⁾. Las dosis recomendadas en las pacientes obesas son solo sugerencias y no se hallan basadas en evidencias, ni en la dosis, ni en los rangos de peso en las que debe administrarse.

Por otro lado, se sugieren también el empleo de dosis profilácticas altas o terapéuticas para pacientes que estaban tomando anticoagulantes orales previamente al embarazo, principalmente por ETEV recurrente o por la existencia de trombofilia.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, Kramer MS; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009 Jul;31(7):611-20.

² Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005 Nov 15;143(10):697-706.

³ O'Connor DJ, Scher LA, Gargiulo NJ 3rd, Jang J, Suggs WD, Lipsitz EC. Incidence and characteristics of venous thromboembolic disease during pregnancy and the postnatal period: a contemporary series. *Ann Vasc Surg.* 2011 Jan;25(1):9-14. Epub 2010 Aug 30.

⁴ James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jul;193(1):216-9.

⁵ James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 May;194(5):1311-5. Epub 2006 Apr 21.

⁶ Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG.* 2001 Jan;108(1):56-60.

⁷ Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet.* 1999 Apr 10;353(9160):1258-65.

⁸ Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 1998 Jun;79(6):1166-70.

⁹ Greer IA. Haemostasis and thrombosis in pregnancy. In Bloom AL, Forbes, CD, Thomas DP, Tuddenham EGD (eds). *Haemostasis and Thrombosis.* Edinburgh. Churchill Livingstone, 1994. Páginas 987-1015.

-
- ¹⁰ Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J*. 1996 Jun;41(3):83-6.
- ¹¹ Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, Harper A, Hulbert D, Lucas S, McClure J, Millward-Sadler H, Neilson J, Nelson-Piercy C, Norman J, O'Herlihy C, Oates M, Shakespeare J, de Swiet M, Williamson C, Beale V, Knight M, Lennox C, Miller A, Parmar D, Rogers J, Springett A. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG*. 2011 Mar;118 Suppl 1:1-203.
- ¹² RCOG. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. Green-top Guideline No 37. January 2004. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
- ¹³ RCOG. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a. November 2009. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Accessible en: <http://bit.ly/Qefiyo>.
- ¹⁴ Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997 Dec 20-27;350(9094):1795-8.
- ¹⁵ James A; Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011 Sep;118(3):718-29.
- ¹⁶ Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med*. 1998 Apr 15;128(8):663-77. Erratum in: *Ann Intern Med* 1998 Sep 1;129(5):425.
- ¹⁷ Eskandari MK, Sugimoto H, Richardson T, Webster MW, Makaroun MS. Is color-flow duplex a good diagnostic test for detection of isolated calf vein thrombosis in high-risk patients? *Angiology*. 2000 Sep;51(9):705-10.
- ¹⁸ Frede TE, Ruthberg BN. Sonographic demonstration of iliac venous thrombosis in the maternity patient. *J Ultrasound Med*. 1988 Jan;7(1):33-7.
- ¹⁹ Zerhouni EA, Barth KH, Siegelman SS. Demonstration of venous thrombosis by computed tomography. *AJR Am J Roentgenol*. 1980 Apr;134(4):753-8.
- ²⁰ Wheeler HB, Hirsh J, Wells P, Anderson FA Jr. Diagnostic tests for deep vein thrombosis. Clinical usefulness depends on probability of disease. *Arch Intern Med*. 1994 Sep 12;154(17):1921-8.
- ²¹ Greer IA. The acute management of venous thromboembolism in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001 Dec;13(6):569-75.

- ²² RCOG. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Clinical Green-top Guideline No 28. April 2010. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
- ²³ Greer IA. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Clin Chest Med*. 2003 Mar;24(1):123-37.
- ²⁴ Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):627S-644S.
- ²⁵ Dolovich L, Ginsberg JS. Low molecular weight heparin in the treatment of venous thromboembolism an updated meta-analysis. *Vessels*. 1997; 3:4-11.
- ²⁶ Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1999 May 18;130(10):800-9.
- ²⁷ Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, Laurent M, Hirsch JL, Ferrari E, Bosson JL, Mottier D, Beau B. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med*. 1997 Sep 4;337(10):663-9.
- ²⁸ Melissari E, Parker CJ, Wilson NV, Monte G, Kanthou C, Pemberton KD, Nicolaides KH, Barrett JJ, Kakkar VV. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost*. 1992 Dec 7;68(6):652-6.
- ²⁹ Shefras J, Farquharson RG. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996 Apr;65(2):171-4.
- ³⁰ Monreal M. Long-term treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin. *Curr Opin Pulm Med*. 2000 Jul;6(4):326-9.
- ³¹ Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20):1330-5.
- ³² Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res*. 1984 Jun 15;34(6):557-60.
- ³³ Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-736S.

-
- ³⁴ Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med*. 2004 Apr 29;350(18):1914-5.
- ³⁵ Greer IA. Anticoagulants in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. 2006 Feb;21(1):57-65.
- ³⁶ Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG*. 2002 Sep;109(9):1020-4.
- ³⁷ Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jiménez-Puente A, Sánchez-Cantalejo E, del Toro J, Grau E, Monreal M; RIETE Investigators. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest*. 2005 May;127(5):1631-6.
- ³⁸ Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet*. 1997 Mar 15;349(9054):759-62.
- ³⁹ Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):500-12. Epub 2009 Nov 2.
- ⁴⁰ Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):844S-886S.
- ⁴¹ Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, Brown DL, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Tryba M, Yuan CS. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2010 Jan-Feb;35(1):64-101.
- ⁴² Casellas M, Canto MJ, del Río M, Figueras F, Monteagudo J, Mula R, Paya A, Reverter JC, Serra B, Tassies MD, Vives A. Profilaxi antitrombotica i tractament de la malaltia tromboembolica venosa MTEV en la gestació. Seccio de Medicina Perinatal de la Societat Catalana de Obstetricia i Ginecologia, Societat Catalana de Hematologia i Hemoterapia. 2010. Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. 2010.
- ⁴³ Lockwood C, Wendel G; Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011 Sep;118(3):730-40.
- ⁴⁴ Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, Kaider A. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood*. 2002 Aug 1;100(3):1060-2.
- ⁴⁵ Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, Geerts W, Kovacs M, Weitz JI, Robinson KS, Whittom R, Couture G; Recurrence of Clot in This Pregnancy

Study Group. 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 Nov 16;343(20):1439-44.

Los Protocolos Asistenciales de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en Departamentos y Servicios Hospitalarios.

Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible	
Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Grados de recomendación	
A	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib)
B	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación (Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III)
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV)