

Guía Clínica de la Federación Latino Americana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia

FLASOG: 2014, GUÍA No 1

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y EMBARAZO

AURA MELIZA MEJIA MONROY^a, ADRIANA DEL CARMEN MARTÍNZ RESTREPO^b, DOLORES MONTES DE OCA^c, HÉCTOR E. BOLATTI^d, MARÍA FERNANDA ESCOBAR VIDARTE^e

a: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Guatemala, Guatemala **b:** Caja de Seguro Social, Panamá, Panamá **c:** Instituto Mexicano de Seguridad Social, México, México **d:** Hospital Materno Neonatal del Ministerio de Salud, Provincia de Córdoba, Argentina **e:** Universidad del Valle, Fundación Valle del Lili, Colombia

Usar como referencia así: **Mejia Monroy A, Martínez Restrepo A, Montes de Oca D, Bolatti H, Escobar Vidarte M. Enfermedad Tromboembólica Venosa y Embarazo. FLASOG, GC;2014:1**

INDICE	PÁGINA
RESUMEN	3
EPIDEMIOLOGÍA	4
DEFINICIONES	5
FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	5
FISIOPATOLOGÍA Y CAMBIOS ASOCIADOS AL EMBARAZO	7
DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	8
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN OBSTETRICIA	18
ANTICOAGULACIÓN Y ANESTESIA NEUROAXIAL EN EL EMBARAZO Y PARTO	23
PREVENCIÓN	24
MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EN PACIENTES CON RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	25
REFERENCIAS	28

RESUMEN

La incidencia de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETE) en el embarazo se incrementa aproximadamente de 5 a 10 veces más en comparación con mujeres no embarazadas, debido a las modificaciones que el propio embarazo produce sobre los factores de la coagulación y los sistemas fibrinolíticos. Se estima que la ETE complica entre 0,76 y 1,7 por cada 1.000 embarazos.

En países desarrollados, la ETE ha superado a la hemorragia y a la hipertensión como la principal causa de mortalidad materna.

Durante el embarazo la hemostasia materna se caracteriza por ser un estado protrombótico en el cual se producen cambios en el sistema hemostático con el objetivo de prevenir una posible hemorragia durante la implantación, el parto y la placentación, sin embargo, la adaptación del sistema hemostático materno al embarazo predispone a la mujer a un riesgo incrementado de ETE en combinación con otros factores predisponentes.

El diagnóstico de los eventos tromboembólicos en el embarazo constituye un reto para los equipos interdisciplinarios tratantes porque los hallazgos clínicos y paraclínicos característicos de esta enfermedad que incluye la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y la Tromboembolia Pulmonar (TEP) pueden estar enmascarados en los cambios fisiológicos propios de la gestación. De esta manera el inicio de su evaluación suele ser complejo, lo que lleva a sobre o subestimar este diagnóstico.

Para el correcto y oportuno diagnóstico de TVP y TEP se requiere de una combinación de varias modalidades que incluye: síntomas y signos, estudios de laboratorio e imagenología.

El uso de anticoagulantes en pacientes obstétricas requiere de un plan de interrupción del embarazo lo más detallado y controlado posible. Lastimosamente, en la práctica cotidiana esto no siempre es posible y la incapacidad de predecir el curso de una labor de parto coloca al personal de salud en la situación de tomar decisiones basadas en planes de contingencia y en análisis de riesgos y beneficios elaborados al instante.

Por este motivo las recomendaciones relativas al bloqueo neuroaxial en pacientes anticoaguladas y el manejo analgésico/anestésico del parto están basadas en el conocimiento de los cambios fisiológicos del embarazo y en la farmacocinética y farmacodinámica de los anticoagulantes utilizados.

En resumen, de las posibles emergencias clínicas con las que puede tener que enfrentarse un obstetra/ginecólogo, el tromboembolismo venoso es una de las más críticas, por lo tanto, es esencial el conocimiento de la fisiología y de la fisiopatología de la hemostasia y de la trombosis en el embarazo. Ello permitirá detectar a las pacientes de mayor riesgo, realizar un diagnóstico temprano y certero, así como el apropiado tratamiento, esencial para reducir la morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETE) en el embarazo se incrementa aproximadamente de 5 a 10 veces más en comparación con mujeres no embarazadas, debido a las modificaciones que el propio embarazo produce sobre los factores de la coagulación y los sistemas fibrinolíticos. Se estima que la ETE complica entre 0,76 y 1,7 por cada 1.000 embarazos^{1,2,3,4,5}.

La evidencia más reciente sugiere que el riesgo de ETE se distribuye uniformemente a lo largo de los tres trimestres, y el periodo de mayor riesgo es en las primeras 6 semanas posparto, incrementándose 20 veces, y aproximadamente 80% de los eventos se producen en las primeras 3 semanas posparto, probablemente debido al traumatismo en los vasos de la pelvis en el curso del parto causando daño endotelial. Adicionalmente, la cesárea implica un riesgo entre cinco y nueve veces superior al parto vaginal^{1,3,5,6,7}.

A nivel mundial la ETE representa el 14,9% de muertes maternas y en el mundo occidental representa aproximadamente el 10% o 1,1 muertes por cada 100 000 partos^{8,9}.

El 75-80% de los casos de embarazo asociado a tromboembolismo venoso son causados por trombosis venosa profunda y 20-25% son causados por

embolismo pulmonar⁶.

Además del episodio agudo de ETEV, que puede presentarse durante la gestación, existe a lo largo del embarazo un riesgo adicional de recurrencia de ETEV e insuficiencia venosa: aproximadamente el 80% de las mujeres con TVP desarrolla un síndrome posttrombótico y el 60% presenta insuficiencia venosa a los 5 años de seguimiento. Por otra parte, la ETEV asociada al embarazo puede constituir la primera manifestación de un estado trombofílico, responsable no sólo de la complicación trombótica, sino también de otras complicaciones en la gestación, tales como abortos, preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino¹⁰.

Más de la mitad de las muertes provocadas por una embolia pulmonar durante el embarazo son de origen trombótico; estimándose que más de 90% de todos los émbolos pulmonares se originan en una trombosis venosa profunda (TVP). Las pacientes con TVP no tratada muestran una incidencia de tromboembolia pulmonar (TEP) de 15 a 25% con una mortalidad asociada de 12 a 15%⁹.

De tal manera que la prevalencia y la severidad de esta condición durante el embarazo y el puerperio requieren de consideraciones especiales en su manejo y tratamiento.

DEFINICIONES

El tromboembolismo venoso es una condición en la que un trombo se forma en una vena, con más frecuencia en las venas profundas de los miembros inferiores o la pelvis. Esto se conoce como trombosis venosa profunda. El trombo puede desprenderse y desplazarse en la sangre, sobre todo a las arterias pulmonares. Esto se conoce como tromboembolia pulmonar. De esta manera, la enfermedad tromboembólica venosa está constituida por dos patologías: la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar¹¹.

Resaltando las siguientes definiciones:

- Trombosis: Proceso de formación o la presencia de un coágulo que afecta la circulación sanguínea, arterial o venosa.
- Enfermedad tromboembólica venosa: Proceso

patológico que incluye las siguientes entidades nosológicas: Trombosis Venosa Profunda (TVP), Trombosis de la Vena Ovárica y Tromboembolia Pulmonar (TEP)¹².

- Trombosis Venosa profunda: Proceso patológico que se caracteriza por la formación de un coágulo sanguíneo o un trombo en el interior de una o más venas. Se produce en el sistema venoso profundo de las extremidades, más frecuentemente en las inferiores^{11,12}.

- Tromboembolia Pulmonar: Es una entidad clínico-patológica que se desencadena como consecuencia de la obstrucción trombótica en el árbol vascular pulmonar por causa de un trombo desarrollado in situ o de otro material procedente del sistema venoso del resto del organismo, que resulta en una obstrucción al flujo sanguíneo arterial pulmonar, vasoconstricción de los pequeños vasos arteriales y pérdida progresiva del surfactante alveolar. En el embarazo, los tromboémbolos se originan más frecuentemente en los vasos iliacos^{11,12}.

FACTORES DE RIESGO

Existen numerosas clasificaciones para los factores de riesgo asociados a la Enfermedad Tromboembólica Venosa en el Embarazo, sin embargo, la descrita por la Clasificación Internacional de Enfermedades (CID) en Estados Unidos detalla la proporción de probabilidades e intervalo de confianza de cada uno de los factores (Tabla 1 y 2)².

Tabla 1. Condiciones médicas y riesgo de ETEV

Complicación	Proporción de probabilidades (OR)	Intervalo de Confianza 95%
Trombofilia heredables	51,8	38,7-69,2
Antecedente de trombosis	24,8	17,1-36,0
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF)	15,8	10,9-22,8
Lupus	8,7	5,8-13,0
Enfermedad cardíaca	7,1	6,2-8,3
Drepanocitosis	6,7	4,4-10,1
Obesidad	4,4	3,4-5,7
Diabetes	2,0	1,4-2,7
Hipertensión	1,8	1,4-2,3
Tabaquismo	1,7	1,4-2,1
Abuso de sustancias	1,1	0,7-1,9

Tabla 2. Condiciones obstétricas y riesgo de ETEV

Complicación	Proporción de probabilidades (OR)	Intervalo de Confianza 95%
Transfusión	7,6	6,2-9,4
Desordenes hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base	4,9	4,1-5,9
Infección posparto	4,1	2,9-5,7
Anemia	2,6	2,2-2,9
Hiperémesis	2,5	2,0-3,2
Hemorragia ante parto	2,3	1,8-2,8
Cesárea versus parto vaginal	2,1	1,8-2,4
Embarazo múltiple	1,6	1,2-2,1
Hemorragia posparto	1,3	1,1-1,6
Preeclampsia e hipertensión gestacional	0,9	0,7-1,0
Trabajo de parto prematuro	0,9	0,7-9,5
Trombocitopenia	0,6	0,8-4,1

Trombofilias: Aquellas pacientes que tengan estados hipercoagulables subyacentes presentan un riesgo inclusive mayor para ETEV y otros resultados obstétricos adversos. Estos estado trombofílicos pueden dividirse en mutación heredables (Tabla 3) y desordenes adquiridos (más frecuente el SAAF)^{1,2,3}.

Tabla 3. Riesgo de ETEV en pacientes embarazadas con una trombofilia

Condición	Herencia	Riesgo de trombosis sin antecedente previo	Riesgo de trombosis con antecedente previo
Deficiencia de antitrombina	AD	0,02% - 7,2%	11% - 40%
Mutación de protrombina (G20210A)	AD	2,8%	>10%
Factor V Leiden	AD	1,5%	>10%
Deficiencia de proteína C	AD	--	0,8% - 1,7%
Deficiencia de proteína S	AD	--	1% - 6,6%
Hiperhomocisteinemia	AR	--	6,1%
Elevación del factor VII	AD	--	0,1%
Elevación del factor VIII	AD	--	0,1%
Elevación del factor XI	AD	--	0,1%

FISIOPATOLOGIA Y CAMBIOS ASOCIADOS AL EMBARAZO

Durante el embarazo la hemostasia materna se caracteriza por ser un estado protrombótico en el cual se producen cambios en el sistema hemostático con el objetivo de prevenir una posible hemorragia durante la implantación, el parto y la placentación, sin embargo, la adaptación del sistema hemostático materno al embarazo predispone a la mujer a un riesgo incrementado de tromboembolismo venoso en combinación con otros factores predisponentes^{1,13,14}.

El embarazo reproduce los componentes de la tríada de Virchow: estasis vascular, cambios en el sistema de la coagulación y lesión vascular (Tabla 4). Otros factores de riesgo para la trombosis son las trombofilias

hereditarias, como las mutaciones del factor V de Leiden y de los genes de la protrombina, las deficiencias en la proteína C, S y antitrombina III y las trombofilias maternas adquiridas, como la enfermedad conocida como síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos. Se estima que por lo menos, en el 50% de los casos que desarrollan una TVP o una TEP durante el embarazo existe una trombofilia subyacente. Por ello, es esencial un conocimiento completo de los sistemas de la coagulación y de la fibrinólisis y de sus inhibidores en relación con el embarazo^{1,3,14,15}.

Los cambios fisiológicos durante la gestación se asocian a **hipercoagulabilidad** por el incremento de los factores I, VII, VIII, IX, X y XII, más notable a partir de la segunda mitad del embarazo, y un aumento de la síntesis de fibrinógeno. Los niveles de la proteína S tienden a disminuir y aunque los de la proteína C se mantienen estables se produce una progresiva resistencia a la proteína C activada y la placenta produce inhibidores del activador del plasminógeno y por lo tanto se altera la fibrinólisis^{14,15,16}. Esto ocurre en un embarazo normal pero existen enfermedades trombofílicas que originan que se presente con más incidencia; entre las más frecuentes se encuentran la deficiencia congénita de antitrombina, proteína C y proteína S, la mutación de Leiden del factor V que origina una resistencia a la proteína C activada (10-20% TVP) y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (14% TVP)^{1,2,3,5}.

Por otra parte, la estasis venosa existe como resultado de la resistencia mecánica en la vascularización de las extremidades inferiores ejercida por el útero grávido, y la dilatación vascular mediada por los estrógenos. Un estudio ultrasonográfico del sistema venoso de la embarazada demostró una disminución en la velocidad del flujo asociado al aumento del diámetro de las venas de los miembros inferiores, más notorio en el último trimestre. La mayoría de las trombosis afectan a la pierna izquierda, asociado a la mayor compresión que ejerce la arteria ilíaca derecha en su origen^{16,17}. La extremidad pélvica izquierda es la más afectada en un 90% en relación al 55% de la extremidad pélvica derecha, esto tiene una causa anatómica pues la arteria ilíaca derecha y las ováricas cruzan a la vena ilíaca izquierda en el lado izquierdo originando una compresión de la misma¹⁸.

Finalmente, aunque el embarazo no produce *per se*

injuria endotelial, el parto, más aún si median maniobras instrumentales o se realiza por operación

cesárea si causan daño endotelial, este daño puede ser más intenso si la embarazada fumaba previamente^{13,14}.

Tabla 4. Clásica triada de Virchow

Estasis venoso	<ul style="list-style-type: none"> • Compresión de venas ilíacas: <ul style="list-style-type: none"> • Arteria ilíaca derecha por encima de la vena ilíaca izquierda. • Útero grávido. • Dilatación venosa mediada por hormonas. • Inmovilización.
Cambios en el sistema de coagulación	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de factores pro coagulantes: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de fibrinógeno, factor V, IX, X, XII y VIII. • Disminución de actividad anti-coagulante: <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de niveles de proteína S y aumento de resistencia de la proteína C activada. • Disminución de actividad fibrinolítica: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de IAP-1 y disminución de actividad de AP-t.
Daño vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Compresión en el momento del parto. • Parto asistido o instrumental.

IAP-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.
AP-t: activador de plasminógeno tipo tisular.

DIAGNÓSTICO

EL diagnóstico de los eventos tromboembólicos en el embarazo constituye un reto para los equipos interdisciplinarios tratantes porque los hallazgos clínicos y paraclínicos característicos de esta enfermedad pueden estar enmascarados en los cambios fisiológicos propios de la gestación. De esta manera el inicio de su evaluación suele ser complejo, lo que lleva a sobre o subestimar este diagnóstico^{5,19,20}.

El diagnóstico certero de la presencia de enfermedad tromboembólica venosa es un determinante de la

reducción de la morbi-mortalidad materna y perinatal inherente no solo a la patología sino a los esquemas de anticoagulación⁵.

Desde el punto de vista clínico, algunos hallazgos que generan confusión son la disnea, el aumento de la frecuencia respiratoria, el edema y dolor de miembros inferiores, condiciones todas que pueden ser interpretadas como normales especialmente al final del embarazo¹⁹.

Es esencial que el diagnóstico objetivo se busque en las mujeres embarazadas con sospecha de ETEV. Si hay un retraso en la obtención de pruebas objetivas, la terapia anticoagulante debe ser iniciada hasta que las pruebas estén disponibles, a menos que existan fuertes contraindicaciones para su uso⁵.

Para el correcto y oportuno diagnóstico de TVP y TEP se requiere de una combinación de varias modalidades que incluye: síntomas y signos, estudios de laboratorio e imagenología².

Trombosis Venosa Profunda

La mayor parte de casos de ETEV durante el embarazo ocurren en extremidades inferiores, con predisposición de la extremidad inferior izquierda (90%), secundario a la compresión anatómica de la vena ilíaca izquierda por las arterias ilíaca y ovárica derecha que cruzan en el lado izquierdo originando una compresión de la misma^{1,2,18}.

El diagnóstico de la TVP se complica debido a que sus síntomas y signos inespecíficos se confunden con los cambios fisiológicos que ocurren en el embarazo, debido a que es frecuente la presencia de edema o dolor en los miembros inferiores durante este período. Un diagnóstico temprano de TVP resulta crucial, dado que hasta el 24% de pacientes no tratadas desarrollarán un embolismo pulmonar. El embolismo pulmonar potencialmente mortal suele originarse a partir de un coágulo en las venas profundas de la pelvis o de las piernas, incluyendo las venas ilíaca interna, femoral y poplíteas^{1,2,5}.

A. Síntomas y signos clínicos

- Aparición aguda de los síntomas.
- Eritema, dolor, calor y edema en una extremidad

unilateral.

- Dolor abdominal inferior.
- Signos de Homans entre otros (Tabla 5).
- Espasmo arterial reflejo, con extremidad fría y pálida además de pulsos disminuidos (phlegmasia alba dolens).
- Dificultad con la deambulaci3n.

• Modelo de predicci3n Cl3nica: En la poblaci3n no gestante los modelos cl3nicos predictivos como el puntaje de Wells para Trombosis Venosa Profunda (Tabla 6), estratifican a los pacientes para establecer la probabilidad de tener o no eventos tromb3ticos de acuerdo a lo cual se procede a realizar pruebas diagn3sticas imagenol3gicas confirmatorias. En presencia de un d3mero D negativo el valor predictivo negativo es del 99.5%^{1,2,18,19,20}.

Sin embargo, la sensibilidad diagn3stica de estos signos y s3ntomas cl3nicos es, a lo sumo, del 50%, y el diagn3stico se confirma en menos de un tercio de pacientes con estas manifestaciones. Por ello, las pacientes que presentan alguno de estos signos o s3ntomas requieren un estudio diagn3stico completo.

Tabla 5. Signos para el diagn3stico de trombosis venosa

Signo	Descripci3n
Homans	Dolor que se origina en la pantorrilla o en el tend3n de Aquiles con la dorsiflexi3n del pie con la pierna en extensi3n.
Olow	Dolor causado a la opresi3n de los m3sculos de la pantorrilla contra el plano 3seo.
Pratt	Aparici3n de venas centinela en los dos tercios superiores de la pierna afectada.
Peabody	Espasmo leve que aparece en los m3sculos de la pantorrilla al flexionar el pie del miembro afectado con la pierna levantada.
Loewenberg	Aumento del umbral del dolor al comprimir la pantorrilla, se mide con el esfigmoman3metro, los pacientes presentan dolor intenso con presiones que van de 60 a 150 mmHg.

Tabla 6. Puntaje de Predicci3n Cl3nica de Wells para TVP

Característica cl3nica	Puntos
C3ncer activo (tratamiento dentro de los 6 meses, o en tratamiento paliativo)	+1
Par3lisis, paresia, o inmovilizaci3n de miembros inferiores	+1
Reposo en cama por m3s de 3 d3as por una cirug3a (dentro de las 4 semanas)	+1
Sensibilidad localizada a lo largo de la distribuci3n del sistema venoso	+1
Hinchaz3n completa de la pierna	+1
Hinchaz3n unilateral de la pantorrilla mayor de 3 cm medido 10 cm debajo de la tuberosidad tibial	+1
Edema como piel de naranja solo en la pierna sintom3tica	+1
Venas superficiales colaterales no varicosas	+1
Diagn3stico alternativo por lo menos tan probable como la TVP	-2
Puntuaci3n total	

Interpretaci3n de la puntuaci3n de riesgo (probabilidad de TVP):

- >/=3 puntos: riesgo elevado (75%);
- 1 a 2 puntos: riesgo moderado (17%);
- <1 punto: riesgo bajo (3%).

B. Estudios de laboratorio

- D3mero D: El d3mero D (DD) es un producto de degradaci3n de la fibrina, su presencia indica un proceso de fibrinol3sis posterior a trombosis. Sus niveles plasm3ticos se encuentran elevados en TVP, TEP, neoplasias, infarto, trombosis arterial, coagulaci3n intravascular diseminada, neumon3a, embarazo, traumatismo reciente o hepatopat3a.

Durante el embarazo hay un aumento progresivo de los niveles de DD con retorno a niveles normales alrededor de 4 a 6 semanas postparto, lo que hace muy poco 3til su interpretaci3n cuando su resultado es positivo especialmente si su reporte es cualitativo²¹. Algunos estudios han planteado la utilidad de crear puntos de corte de valores "fisiol3gicos" durante la gestaci3n de DD considerando valores de 280 µg/Lt hasta 650 µg/Lt

2011;24:1461-4.

al final del último trimestre como normales, por lo que solo niveles superiores deberían ser tenidos en cuenta como un hallazgo patológico. Se necesitan ensayos clínicos prospectivos antes de poder dar una recomendación para su utilización^{22,23}.

Las complicaciones obstétricas como el desprendimiento placentario, la preeclampsia y la sepsis también pueden elevar los niveles de dímero D.

Por lo tanto, aunque el dímero D desempeña un papel importante para la exclusión de la ETEV en poblaciones no embarazadas, su uso en el embarazo todavía es tema de gran debate y no puede emplearse como método de despistaje de ETEV durante el embarazo^{2,10}.

C. Imagenología

- **Ultrasonografía Doppler de compresión:** Es el método diagnóstico estándar para el diagnóstico de TVP porque si bien la sospecha clínica ayuda a la determinación del riesgo, es insuficiente para la toma de decisiones clínicas. Con las ventajas de ser un método no invasivo y fácil de realizar, y puede repetirse sin restricciones, en caso necesario. Es altamente sensible (92%) y específico (98%) para trombosis poplítea y femoral, pero es levemente menos efectiva para evaluar la trombosis en las venas de la pantorrilla con una sensibilidad del 50-70% y especificidad del 60%. Si los hallazgos sonográficos son anormales, puede diagnosticarse la trombosis venosa e iniciarse el tratamiento. Al contrario, si los hallazgos sonográficos son normales y la paciente no tiene otros factores de riesgo el estudio puede repetirse de forma seriada en los días 3 y 7 y si resulta negativo nuevamente, no se requiere de tratamiento alguno. Sin embargo, debe realizarse una resonancia magnética (RM) venosa o venografía con contraste siempre que los hallazgos sonográficos sean normales pero exista un elevado índice de sospecha^{2,24,25,26}.

- **Venografía de contraste:** esta fue considerada antiguamente con el estándar de oro para el diagnóstico de la TVP durante el embarazo. Sin embargo, dada su naturaleza invasiva y elevada tasa de complicaciones ha caído en desuso. La venografía con contraste implica la inyección de un contraste radiopaco en el interior de una vena por debajo del lugar del sospechado trombo.

Seguidamente, se utiliza

la radiología para identificar el defecto de repleción. Sin embargo, la relativa facilidad y naturaleza no invasiva de la ecografía con compresión ha convertido en obsoletas estas modalidades invasivas^{1,2}.

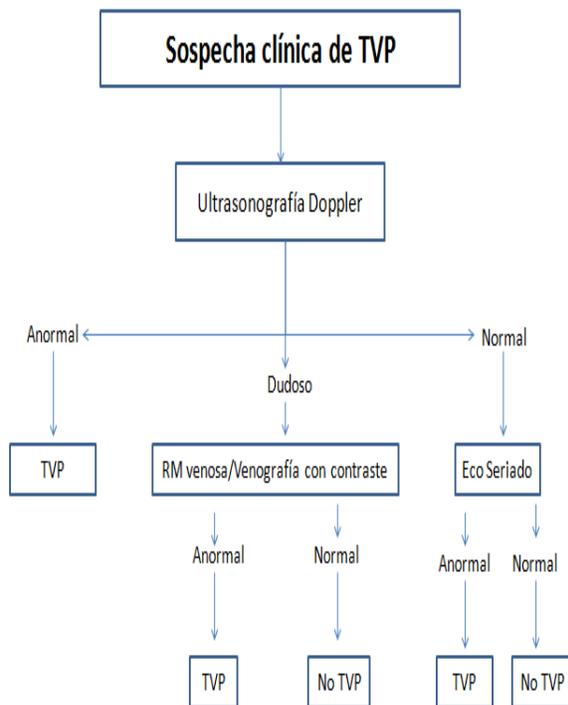
- **Pletismografía de impedancia:** la pletismografía de impedancia es una medición no invasiva de los diferenciales en la resistencia eléctrica que ocurren en la extremidad, lo que refleja los cambios en el volumen sanguíneo inducidos por la inflación y desinflación de un manguito neumático en el muslo. Su sensibilidad es del 50%, con elevados falsos positivos debido a la obstrucción mecánica que produce el útero gravido². Dos estudios se han realizado para determinar la validez clínica de resultados negativos de pletismografía de impedancia en gestantes con sospecha clínica de TVP. Para aquellas pacientes con resultados negativos para TVP y seguimientos hasta 6 meses después del evento, ninguna presentó eventos trombóticos asociados. Sin embargo, este tipo de tecnología ya no se utiliza y no está disponible de manera permanente para la detección de TVP^{26,27}.

- **Resonancia magnética:** se estima que la ecografía venosa no es técnicamente posible hasta en el 3% de pacientes y, en algunas de ellas, a pesar de unos resultados ecográficos negativos, persiste una elevada sospecha clínica. La resonancia magnética de la pelvis y de las extremidades inferiores puede constituir una alternativa viable en estas pacientes. La resonancia magnética directa de la imagen del trombo ha demostrado una sensibilidad del 94 al 96%, con una especificidad del 90 al 92% para la detección de trombosis venosa profunda, en estudios a ciegas realizados en pacientes no gestantes, con resultados similares para la trombosis de las venas profundas de la pantorrilla. La RM se tolera bien, y la interpretación es altamente reproducible. La experiencia publicada con RM, como modalidad diagnóstica para las embarazadas con TVP, es muy limitada y sólo existen datos escasos sobre su seguridad, que está todavía por comprobarse, hasta el momento no se ha observado efecto adverso alguno. El uso de gadolinio intravenoso en

el embarazo sigue siendo un tema de debate. Se ha observado teratogenicidad en animales cuando se usa en dosis elevadas y repetidas. Este compuesto atraviesa la placenta hasta llegar a la circulación fetal, donde puede conducir a una concentración persistente del gadolinio en el líquido amniótico. En la actualidad, el gadolinio está clasificado como una droga categoría C por la US Food and Drug Administration (FDA) y puede utilizarse siempre que los beneficios asociados con el diagnóstico sobrepasen los riesgos^{1,2,3,5,19,25,28,29}.

En resumen, el ultrasonido doppler compresivo se recomienda como prueba inicial de primera línea en mujeres embarazadas que se sospeche clínicamente de TVP. Si este estudio resulta positivo, se debe iniciar tratamiento. En caso de resultados dudosos de la prueba, se debe realizar RM venosa o venografía con contraste como alternativa (Figura 1)^{1,2,5,10}.

Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de TVP



Tromboembolia Pulmonar

El diagnóstico temprano de un embolismo pulmonar durante el embarazo es crítico, dado el riesgo de un resultado catastrófico materno y fetal si éste se pasa por alto. Si es elevada la sospecha clínica, debe

considerarse una anticoagulación empírica hasta completar el proceso diagnóstico³⁰. Del mismo modo, es vital un diagnóstico preciso para evitar un tratamiento innecesario, dado que éste se asocia con efectos secundarios, tanto en la madre como en el feto.

Las claves diagnósticas clínicas tradicionales del embolismo pulmonar son la disnea, la taquicardia, la taquipnea, el dolor torácico pleurítico y el síncope. Se encuentran hasta en el 90% de pacientes en las que se demuestra un émbolo pulmonar. Sin embargo, estos signos y síntomas clínicos carecen de especificidad y generan un amplio diagnóstico diferencial³¹.

1- Síntomas y signos clínicos

- Aparición aguda de los síntomas.
- Disnea, taquipnea, dolor torácico pleurítico, hemoptisis.
- Síncope.
- Taquicardia.
- Cianosis.
- Frote pleural.
- S2 fijo.
- Modelo de predicción Clínica: En la población no gestante los modelos clínicos predictivos como el puntaje de Wells para TEP (Tabla 7), estratifican a los pacientes para establecer la probabilidad de tener o no eventos tromboticos de acuerdo a lo cual se procede a realizar pruebas diagnosticas imagenológicas confirmatorias^{19,20}.

Cuando estos modelos se han aplicado a población obstétrica, la variabilidad inter observador para el diagnóstico de TEP es menor con la aplicación de los modelos predictivo versus la utilización sola del juicio clínico²¹. Este modelo aplicado en 125 gestantes con alta sospecha de TEP que fueron llevadas a Angio Tomografía Axial Computarizada (AngioTAC) pulmonar, encontró una sensibilidad de 100% y especificidad de 90% cuando el puntaje de Wells era mayor o igual a 6. Sin embargo no responde los interrogantes entre población gestante con riesgo bajo o intermedio para TEP que deben ser llevadas a imágenes diagnosticas adicionales. Además, dentro de los criterios del score existe el hecho de cursar con otros diagnósticos menos probables que TEP, lo cual puede influenciar en gran medida el valor total del puntaje en pacientes

embarazadas porque este tipo de población tiene cinco veces más riesgo de eventos tromboticos^{19,20,32,33}.

Característica clínica	Puntos
Síntomas clínicos de TVP	+3
Diagnósticos alternativos menos probables que TEP	+3
Frecuencia cardiaca mayor de 100 latidos por minuto	+1,5
Inmovilización o cirugía dentro de las últimas 4 semanas	+1,5
ETEV previa	+1,5
Hemoptisis	+1
Cáncer activo	+1
Puntuación total	

Tabla 7. Puntaje de Predicción Clínica para TEP
Interpretación de la puntuación de riesgo (probabilidad de TEP):

- >6 puntos: riesgo elevado (78.4%);
- 2 a 6 puntos: riesgo moderado (27.8%);
- <2 puntos: riesgo bajo (3.4%)

2. Estudios de laboratorio

•Dímero D: al igual que en la evaluación de las pacientes con sospecha de TVP, el DD es sensible, pero no específico, respecto al embolismo pulmonar. En las pacientes no embarazadas, un DD negativo tiene un valor predictivo negativo de 95%, pero sólo un 25% de especificidad. Sin embargo, como se ha mencionado previamente en la discusión respecto al diagnóstico de la TVP, los puntos de corte anormales son difíciles de asignar en el embarazo, puesto que los niveles de DD incrementan con la edad gestacional y en el período posparto, incluso en ausencia de TEP. Un DD negativo probablemente interpreta un papel en la exclusión del embolismo pulmonar en pacientes con baja sospecha clínica, pero el ensayo no debería realizarse en los pacientes con una elevada probabilidad clínica de TEP^{1,2,5,34,35}.

•Gases arteriales (GA): en las pacientes no embarazadas con TEP, los GA pueden revelar hipoxemia, hipocapnia y alcalosis respiratoria.

Aunque las pacientes con TEP pueden presentar hipoxia, el 17-20% tendrán una PaO₂ normal. Una disminución de la PaO₂ tampoco es específica, debido a que la posición supina por si sola puede disminuir aproximadamente la PaO₂ 15 mmHg durante el tercer trimestre. Así mismo, es común que se presente alcalosis respiratoria tanto en el embarazo normal como en el caso de una TEP^{1,2}.

3. Imagenología

- Ultrasonografía Doppler de compresión: aproximadamente el 70% de pacientes con TEP probado tiene una TVP proximal, el estudio básico empieza con la ecografía venosa con compresión, si existe algún signo o síntoma de trombosis en las extremidades inferiores, sin embargo, el ultrasonido venoso normal no necesariamente descarta a los émbolos pulmonares. Si se confirma una trombosis venosa profunda, en tal caso puede asumirse que existe un embolismo pulmonar, y puede iniciarse el tratamiento sin más estudios^{1,2,5}.
- Electrocardiograma (ECG): un ECG puede revelar un bloqueo de rama derecha, un desplazamiento del eje hacia la derecha, una onda Q en las derivaciones III y aVF, una onda S en las derivaciones I y aVL >1,5 mm, inversiones de la onda T en las derivaciones III y aVF o aparición de fibrilación auricular. Sin embargo, estos hallazgos cardiacos constituyen predictores insensibles debido a que se requieren de grandes oclusiones de la arteria pulmonar para que se presenten y se consideran hallazgos inespecificos, por lo que la ausencia de anomalías en el ECG no debe tranquilizar al médico que tiene una sospecha razonable de TEP^{1,2}.
- Ecocardiograma: los hallazgos característicos incluyen un ventrículo derecho dilatado e hipocinético, insuficiencia tricuspídea y dilatación de la arteria pulmonar. Solo el 30-40% de las pacientes con TEP presentan hallazgos ecocardiográficos cuando se realiza el ecocardiograma transtorácico, incrementándose la precisión diagnóstica con el ecocardiograma transesofágico, permitiendo mejoría de la sensibilidad desde 58% hasta 97% y una especificidad desde 88% hasta el 100%¹.

- Rayos X de tórax: los hallazgos de la TEP observados en rayos X incluyen la anomalía parenquimatosa pulmonar, atelectasias, derrame pleural, cardiomegalia, hemidiafragma ipsilateral, agrandamiento de la arteria pulmonar y defectos de la perfusión en forma de cuña. Sin embargo, la radiografía de tórax tiene poca especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de TEP pero hace parte de la evaluación del diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas respiratorios que incluyen neumonía, neumotórax, edema pulmonar y TEP. La radiografía es considerada esencial si la modalidad diagnóstica confirmatoria es la gammagrafía de V/T, dado que si es anormal aumenta la probabilidad de resultados indeterminados^{1,2,29}. Una cuarta parte de pacientes con TEP exhiben una radiografía de tórax normal. Los rayos X de tórax exponen al feto a menos de 0,001 rads de radiación, muy por debajo del umbral de 5 rads para la ocurrencia de efectos adversos como el aborto espontáneo, teratogenicidad y morbilidad perinatal^{1,2,5}.
- Gammagrafía de ventilación/perfusión (gammagrafía V/P): en la evaluación inicial en el caso que exista cualquier sospecha de TEP debe realizarse la gammagrafía V/P. Sin embargo, la gammagrafía debe interpretarse dentro del contexto de la probabilidad clínica. La gammagrafía V/P es una modalidad diagnóstica bien establecida en el estudio de una posible TEP durante el embarazo, y durante muchos años ha sido la prueba utilizada con mayor frecuencia en este grupo de pacientes³⁶. La prueba implica el estudio comparativo del lecho vascular pulmonar y de los espacios aéreos utilizando radio trazadores inyectados por vía intravenosa y gases inhalados. Los pacientes quedan caracterizados en diferentes tipos de categorías de probabilidad: baja, intermedia, alta, normal e indeterminada. Cualquier resultado diferente al de elevada probabilidad requiere pruebas adicionales. La exposición fetal a la radiación debida a la gammagrafía de perfusión con tecnecio es menor de 0,012 rads y menor de 0,019 rads con la gammagrafía de ventilación con xenón (Tabla 8). La exposición a radiación puede disminuirse en más de la mitad utilizando una gammagrafía de perfusión y utilizando la imagen de ventilación exclusivamente en caso de que la primera sea anormal, debido a que un estudio de perfusión normal no requiere de la realización de otra prueba^{1,2,5,37,38,39,40}.
- Arteriografía pulmonar (AP): la AP fue considerada el estándar de oro para el diagnóstico de la TEP fuera del embarazo, y con frecuencia se obtiene en pacientes de alto riesgo que tienen ultrasonidos compresivos negativos. Una AP negativa excluye a la TEP clínicamente relevante. La exposición fetal a la radiación asociada con la AP es de 0,05 rads cuando se usa la vía braquial, y de 0,22 a 0,33 rads cuando se utiliza la vía femoral^{1,2,39,41}.
- Resonancia magnética (RMN): la RM para detección de trombos en el sistema venoso es un método no invasivo sin exposición a radiación que puede no requerir medio de contraste pero cuyos resultados dependen de las cualidades inherentes del trombo. Esta técnica ha sido validada en detección de TVP pero no en TEP durante el embarazo. La AngioRM pulmonar es una buena técnica para la detección de trombos a nivel central y segmentaria en eventos agudos, pero pierde capacidad de detección de trombos subsegmentarios⁴². Adicionalmente requiere gadolinio cuya seguridad no ha sido claramente en gestaciones de humanos, pero que ha sido utilizado en el diagnóstico de placenta accreta sin reporte de eventos adversos fetales³⁹. La resonancia magnética en tiempo real de alta precisión reduce los artificios relacionados con la RM y no requiere gadolinio pero los estudios de validación aun están en proceso⁴³.
- Angiografía mediante resonancia magnética (ARM): la ARM utiliza la inyección de gadolinio durante la exploración RM para visualizar la vascularización. Las RM de más reciente generación, con tiempos de adquisición de imagen más breves, han permitido el desarrollo de esta técnica. Mientras que los estudios iniciales fueron prometedores, refiriendo unas elevadas sensibilidades y especificidades, en un estudio prospectivo de 141 pacientes con sospecha de embolismo pulmonar, la sensibilidad global fue de solamente el 77%, en comparación con la angiografía pulmonar. Por otra parte, otros han propuesto una combinación de RM torácica con venograma RM de las extremidades inferiores,

como método para detectar un 13% adicional de casos de tromboembolismo. Desafortunadamente no existen estudios que hayan examinado el uso de RM para diagnosticar el embolismo pulmonar durante el embarazo⁴⁴.

- Angiografía pulmonar tomográfica computarizada helicoidal (AP-TC): si bien la AP-TC es relativamente sensible y específica para diagnosticar los trombos en la arteria pulmonar central, no es sensible para el diagnóstico de los coágulos subsegmentarios. Por lo tanto, la AP-TC parece tener un rol como una prueba de inclusión para los émbolos centrales voluminosos, pero no puede excluir a las lesiones periféricas más pequeñas. Igual que la ultrasonografía de compresión, una gammagrafía V/P dudosa o equivocada obtenida en una paciente de alto riesgo con una AP-TC positiva requiere de terapia, pero la obtención de una AP-TC negativa en una situación de alto riesgo debe inducir a la realización de la angiografía pulmonar o angiografía por RM^{1,2}.

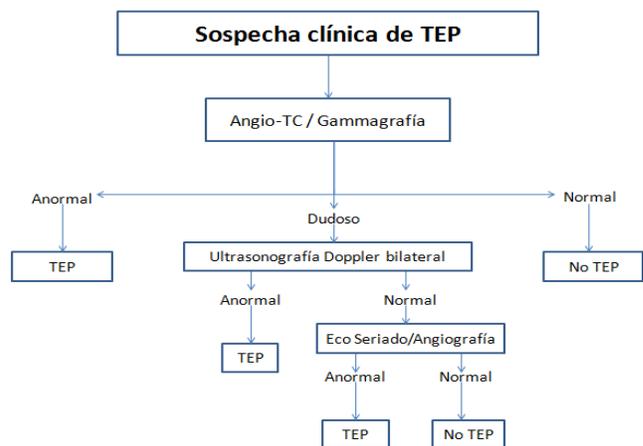
En resumen, la gammagrafía V/P pulmonar es el estudio de investigación de primera línea de la TEP en el embarazo debido a que: (1) que tiene un alto valor predictivo negativo, (2) la mayoría de las mujeres embarazadas no tienen patología pulmonar concomitante, y (3) que tiene una dosis de radiación sustancialmente menor en el tejido mamario. Sin embargo, la confirmación en la población en donde no se logre un diagnóstico debe realizarse AP-TC (Figura 2)^{2,5}.

La seguridad de los estudios imagenológicos en el embarazo permite al equipo de médicos tratantes y a la gestante tener tranquilidad acerca de los mismos. La dosis absorbida es la cantidad de energía que la radiación ionizante transfiere al tejido por unidad de masa de la sustancia irradiada, independiente del tipo de radiación y es expresada en gray (Gy) en la mayoría de los reportes en la literatura. En base a estudios observacionales y modelos animales, se ha determinado que no existe evidencia de que la exposición a menos de 50 mGy, se asocie a un aumento de malformaciones congénitas (Tabla 8)^{2,44}.

Tabla 8. Exposición fetal a la radiación

Modalidad de Imagenología	Exposición a la radiación (en miliGray)	Exposición a la radiación (en rad)
Rayos X de tórax		<0,001
Venografía con contraste limitada, con escudo abdominal.	<0,5	<0,05
Venografía con contraste, sin escudo abdominal alguno.	3,1	0,31
Gammagrafía V/P: gammagrafía de perfusión con tecnecio ⁹⁹ .	<0,12	0,012
Gammagrafía V/P: gammagrafía de perfusión con xenón ¹³³ .	<0,19	0,019
AP-TC helicoidal	<0,13	0,013
Angiografía pulmonar braquial.	<0,5	0,05
Angiografía pulmonar femoral.	2,2-3,3	0,22-0,33

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de TEP



TRATAMIENTO DE LA ETEV EN OBSTETRICIA

Bien sea manifestándose como TVP o TEP directamente, la ETEV durante el embarazo requiere un tratamiento médico inmediato. Los pasos iniciales en el tratamiento del embolismo pulmonar son la oxigenoterapia, la estabilización de la presión sanguínea y una evaluación del estado cardiovascular y respiratorio de la paciente. Además se debe incluir una evaluación inicial de pruebas bioquímicas antes de comenzar la anticoagulación terapéutica, realizar hemograma completo, pruebas de la coagulación, urea, electrolitos y pruebas de función hepática para excluir disfunción renal o hepática, los cuales son factores de riesgo de la terapia anticoagulante^{1,2,5,7}.

El tratamiento oportuno con anticoagulación debe iniciarse tan pronto como se haga el diagnóstico de TVP o TEP. En algunos casos, particularmente cuando exista una gran sospecha de TEP aguda, y no exista contraindicación alguna para la anticoagulación, debe iniciarse el tratamiento empírico antes de completar la evaluación diagnóstica⁵.

Existen disponibles 5 categorías de tratamiento para la población no embarazadas: heparinas, warfarina, cirugía, filtros de la vena cava y terapia trombolítica^{1,2,5,45}.

Sin embargo, debido a la teratogenicidad y los riesgos aumentados para el sangrado, es necesaria una comprensión única de los riesgos asociados con el beneficio que pueda obtenerse de cada terapia durante el embarazo para poder manejar la ETEV obstétrica.

El aspecto principal del tratamiento médico es la anticoagulación (Tabla 9 y 10)^{1,2,5,6,45,46,47,48}, por lo tanto, se deben tener en cuenta las siguientes directrices específicas en el manejo de TVP y TEP^{1,2}.

Principios generales para el manejo de la TVP:

- La anticoagulación terapéutica debe durar de 12 a 20 semanas.
- La anticoagulación profiláctica debe iniciarse después del tratamiento inicial, durante 6 a 12 semanas y hasta que la paciente alcance las 6 semanas después del parto.
- Para la TVP complicadas, incluyendo aquellas que

afecten los vasos ileofemorales, se recomienda la profilaxis durante 4 a 6 meses.

- Debe considerarse la conversión de warfarina oral en el periodo posparto, siempre que la paciente acepte y cumpla con el monitoreo del nivel de la droga.
- Elevación de la pierna.
- Paquetes de calor que estén húmedos y tibios para disminuir el edema y proporcionar alivio sintomático.
- Evitar las medias de compresión secuencial en presencia de una TVP.

Principios generales para el manejo de la TEP:

- La anticoagulación terapéutica deber ser el tratamiento inicial durante 12 a 24 semanas.
- Para pacientes con TEP la anticoagulación profiláctica se recomienda por 4 a 6 meses.
- Mantener la PaO₂ materna por encima de 70 mmHg o la saturación de oxígeno >94%.

Heparinas: El armamento actual de heparinas y sus derivados incluyen a la heparina no fraccionada (HNF), la heparina biológica de bajo peso molecular (HBPM) y los inhibidores pentasacáridos sintéticos del factor Xa. Todas las formas de heparina son administradas vía una ruta inyectable, ya sea subcutánea o intravenosa^{1,2,5,6}.

Tabla 9. Dosificación y monitoreo de los anticoagulantes

Anticoagulante	Dosificación	Monitoreo
Heparinas no fraccionadas	<p><u>HNF IV tratamiento terapéutico:</u> Bolo IV de 80 U/Kg, seguido de infusión continua de 18 U/kg/h. Realizar titulación cada 6 horas.</p> <p><u>HNF SC tratamiento terapéutico:</u> Puede realizarse conversión desde HNF IV a HNF SC cuando exista cualquiera de estos 3 criterios: 1) Observar mejoría clínica. 2) Finalizar 5 días de tratamiento IV después de una ETEV no complicada. 3) Finalizar 7 a 10 días de tratamiento IV después de una trombosis masiva o TEP masivo. La dosificación para HNF SC es de 10.000 a 15.000 unidades cada 8 a 12 horas.</p> <p><u>HNF SC tratamiento profiláctico:</u> 5.000 unidades SC dos veces al día.</p>	<p><u>TPTa:</u> objetivo es TPTa de 1,5 a 2 veces los tiempos controles (o nivel de heparina de 0,2 U/ml) 6 h después de la inyección.</p> <p><u>Antifactor Xa:</u> esta prueba se utiliza como alternativa en pacientes con anticoagulante lúpico (ya que el TPTa no es fiable). El objetivo para el tratamiento terapéutico es 0,6 a 1,2 U/ml y profiláctico 0,1 a 0,2 U/ml.</p>
Heparinas de bajo peso molecular	<p><u>Enoxaparina:</u> Terapéutica: 1 mg/kg SC cada 12 horas. Profiláctica: 40 mg SC cada 24 horas o 30 mg SC cada 12 horas.</p> <p><u>Daltaparina sódica:</u> Terapéutica: 100 UI/kg SC cada 12 horas. Profiláctica: 5000 UI SC cada 24 horas.</p> <p><u>Tinzaparina:</u> Terapéutica: 175 UI/kg SC cada 24 horas. Profiláctica: 4500 UI SC cada 24 horas.</p>	<p><u>Niveles antifactor Xa:</u> 0,6 a 1,2 U/ml.</p> <p>Verificar niveles 4 horas después de la 4ta. administración de una dosis ajustada. Se recomienda la conversión de HBPM a HNF a las 36 semanas de embarazo.</p>

Heparinas sintéticas de bajo peso molecular	<p><u>Fondaparinux:</u> Terapéutica: 5 a 10 mg SC c/24 h, en base al peso corporal 0,1 mg/kg. Profiláctica: 2,5 mg c/24 h.</p> <p><u>Idraparinux (fondaparinux semanal)</u> No se recomienda en el embarazo por su acción prolongada.</p>	<p><u>Niveles antifactor Xa:</u> El objetivo para el tratamiento terapéutico es 0,6 a 1,2 U/ml y profiláctico 0,1 a 0,2 U/ml.</p>
Inhibidor directo de la trombina	<p>Los inhibidores directos de la trombina pueden ser más ventajosos que la heparina, sin embargo, los tres tipos que existen comercialmente (lepirudina, bivalirudina y argatroban) son clasificados en la categoría B de la FDA y la literatura es limitada de su uso durante el embarazo.</p>	
Inhibidor directo del factor Xa	<p>Los inhibidores directos del factor Xa son una nueva clase de anticoagulantes e incluyen al rivaroxaban, apixaban y otamixaban. Su uso fue aprobado por la FDA para prevención de ETEV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica. No existen ensayos o reportes de casos en el embarazo.</p>	
Warfarina	<p>Dosis inicial: 5 a 10 mg por 2 días, con titulación subsecuente.</p> <p>La HNF o HBPM deben mantenerse siempre durante los 4 días iniciales de la terapia con warfarina y hasta que se haya logrado una proporción terapéutica del índice normalizado internacional (INR).</p>	<p><u>INR:</u> objetivo de llegar a 2,0 a 3,0.</p> <p>La warfarina tiene un efecto pico a las 36 a 72 h de iniciar la terapia, con una vida media de 36 a 42 horas.</p>

Tabla 10. Programación de la coagulación en relación al parto

Anticoagulante	Programación de la coagulación en relación al parto	Reinicio anticoagulación posterior al parto	Reversión de la actividad del anticoagulante
Heparinas no fraccionadas	Dosis profiláctica: 4 horas después de la dosis. Dosis terapéutica: debe verificarse el TPTa antes de la cirugía.	6 horas después del parto vaginal. 8 a 12 horas después de la cesárea.	<u>Sulfato de protamina</u> : colocar 1 mg vía intravenosa por cada 100 unidades de heparina residual. Administrar lenta 20 mg/min, y no más de 50 mg durante 10 minutos.
Heparinas de bajo peso molecular	Dosis profiláctica: 12 horas después de la dosis. Dosis terapéutica: 18 a 24 horas después de la dosis.	6 horas después del parto vaginal. 8 a 12 horas después de la cesárea.	El sulfato de protamina no revierte completamente la actividad, sin embargo, puede utilizarse para disminuir la cantidad del sangrado. 1 mg por cada 100 unidades de anti-Xa.
Heparinas sintéticas de bajo peso molecular	Se utiliza en casos de alergia graves a la heparina o trombocitopenia inducida por heparina.		No se conoce antídoto alguno.
Warfarina	Indicada exclusivamente en dos situaciones:1) Pacientes con válvula cardiaca mecánica. 2) Periodo posparto. Se recomienda la conversión de warfarina a HNF a las 36 semanas de embarazo.		Vitamina K o plasma fresco congelado normalizan el TP dentro de las 6 horas después de una dosis oral o SC de 5 mg de vitamina K.

Warfarina: es un agente común para la terapia de anticoagulación a largo plazo fuera del embarazo, que se ha asociado con efectos fetales potencialmente dañinos, especialmente con exposición en el primer trimestre del embarazo. La embriopatía warfarina relacionada con la exposición a las 6-12 semanas de gestación aumentan el riesgo de pérdida del embarazo, anomalías del sistema nervioso central, y un riesgo de hemorragia fetal y neonatal durante el parto debido a la anticoagulación fetal. Por lo tanto, para las mujeres que reciben terapia de anticoagulación prolongada que quedan embarazadas, se recomienda el uso de HNF o HBPM en lugar de la warfarina. Sin embargo, la warfarina está indicada en pacientes con válvulas mecánicas cardiacas debido a su alto riesgo de trombosis, y en el periodo posparto, si es necesario, porque no hay excreción significativa en la leche materna (Tabla 11)^{2,5,45,46,48,49}.

Tabla 11. Propiedades de heparina y warfarina

	Heparina	Warfarina
Acciones	Aumenta la actividad de la antitrombina. Incrementa la actividad inhibitoria del factor Xa. Inhibe la agregación plaquetaria.	Inhibición de la acción de vitamina K. Cruza fácilmente la placenta.
Ventajas	Los niveles pueden monitorearse y ajustarse. Ninguna teratogenicidad asociada. No cruza la placenta ni se excreta en la leche materna. Rápidamente reversible.	No se concentra en la leche materna. Uso en el periodo posparto.
Desventajas	Requiere de inyección. No es tan efectiva para profilaxis en paciente con válvulas mecánicas del corazón. Las dosis terapéuticas requeridas despliegan una variabilidad interpaciente.	La exposición entre las 7 y 12 semanas de gestación está relacionada con un riesgo de embriopatía del 33%. Riesgo de hemorragia placentaria y fetal durante todo el embarazo.

Filtros en la vena cava inferior: Son seguros para su utilización en la embarazada si se colocan en posición suprarrenal y no se ha reportado aumento de la mortalidad materno fetal. Están indicados cuando existen contraindicaciones absolutas para la terapia anticoagulante (cirugía reciente, accidente cerebrovascular hemorrágico, sangrado activo), reacciones adversas o ineffectividad de una anticoagulación anterior (TEP recurrente a pesar de anticoagulación adecuada, reacciones alérgicas, complicación hemorragia severa previa) o TEP masivo con compromiso significativo del árbol vascular pulmonar^{1,2,5,7,50}.

Cirugía y terapia trombolítica: la embolectomía quirúrgica debe reservarse para aquellas situaciones que pongan en riesgo la vida. La TEP masiva con inestabilidad hemodinámica constituye la única indicación para la terapia trombolítica en el embarazo, por el riesgo elevado que se produzca desprendimiento placentario^{2,5}.

ANTICOAGULACION Y ANESTESIA NEUROAXIAL EN EL EMBARAZO Y EL PARTO

El uso de anticoagulantes en pacientes obstétricas requiere de un plan de interrupción del embarazo lo más detallado y controlado posible. Lastimosamente, en la práctica cotidiana esto no siempre es posible y la incapacidad de predecir el curso de una labor de parto coloca al personal de salud en la situación de tomar decisiones basadas en planes de contingencia y en análisis de riesgos y beneficios elaborados al instante.

Por este motivo las recomendaciones relativas al bloqueo neuroaxial en pacientes anticoaguladas y el manejo analgésico/anestésico del parto están basadas en el conocimiento de los cambios fisiológicos del embarazo y en la farmacocinética y farmacodinamia de los anticoagulantes utilizados⁵¹.

Las guías elaboradas por las diferentes sociedades de anestesia proponen tiempos prudenciales para la colocación de bloqueos neuroaxiales luego de la última dosis de anticoagulante, así como un límite de tiempo para reiniciar el tratamiento luego de retirado el catéter. La finalidad de este tiempo es evitar el desarrollo de hematomas espinales epidurales⁵¹.

La anestesia regional sigue siendo la mejor forma de aliviar el dolor durante la labor de parto. Un intervalo de 10-12 horas transcurrido desde la última dosis profiláctica de HBPM (24 horas a dosis terapéuticas) es lo que la Sociedad Americana de Anestesia Regional (ASRA) considera necesario para la colocación de un bloqueo lo más seguro posible^{52,53}.

Luego del retiro del catéter el tratamiento con HBPM se reinicia a las 6-8 horas para dosis profilácticas y luego de 24 horas cuando se usen dosis terapéuticas⁵².

La ASRA no establece protocolos de tiempo cuando se usen heparina no fraccionada o warfarina, información que difiere con la otras sociedades de anestesia.⁵¹

PREVENCIÓN

Riesgo de recurrencia

Entre las pacientes embarazadas que han tenido una ETEV previa durante el embarazo, se ha reportado un riesgo de recurrencia del 2,4% a 10%².

Profilaxis antitrombótica

Al momento de establecer si una mujer embarazada requiere el uso de profilaxis antitrombótica, en caso de que no estuviese en tratamiento, deben considerarse 3 puntos principales^{54,55,56}:

- Si la paciente cumple con los criterios para tratamiento profiláctico, basados en factores de riesgo, patologías concomitantes y antecedentes personales patológicos.
- El riesgo y beneficio de la profilaxis antitrombótica para el binomio madre-feto.
- La disposición de la madre hacia el uso de la terapia.

En la Tabla 12 se reúnen los criterios para establecer cuales pacientes se encuentran en riesgo aumentado para enfermedad tromboembólica. Si la paciente cumple con al menos un criterio mayor o dos criterios menores o un criterio menor y requiere de una cesárea de urgencia, se considera candidata para la profilaxis antitrombótica ya que el riesgo de ETVE se incrementa^{54,56,57,58,59}.

Tabla 12. Factores de riesgo para ETEV

Criterios Mayores	Criterios Menores
Inmovilización prolongada (reposo absoluto por más de 4 días ante parto). Hemorragia post cesárea con pérdidas mayores a 1000 mililitros. Transfusiones sanguíneas. Antecedente de ETVE en las siguientes situaciones: Condición recurrente. Durante el embarazo. Durante el uso de anticonceptivos orales. Preeclampsia con RCIU. Diagnóstico de trombofilia: Déficit de antitrombina-Factor V de Leiden-Protrombina G20210A- Diagnóstico de: Lupus eritematoso sistémico. Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (iniciar anticoagulación terapéutica si existe antecedente de ETEV). Cardiopatía (cardiopatía reumática, enfermedad valvular, fibrilación atrial). Anemia falciforme. Infección posparto.	<ul style="list-style-type: none"> ●IMC mayor de 30 Kg/m². ●Embarazo múltiple. ●Multiparidad. ●Edad > de 35 años. ●Hemorragia posparto > de 1litro. ●Consumo de más de 10 cigarrillos/día. ●RCIU (edad gestacional + ajuste según sexo y peso al nacer inferior al percentil 25). ●Trombofilia: <ul style="list-style-type: none"> -Déficit de proteína C. -Déficit de proteína S. ●Preeclampsia

Elección de la terapia

La heparina no fraccionada y la heparina de bajo peso molecular constituyen las dos opciones recomendadas de terapia profiláctica para mujeres embarazadas.

La evidencia derivada de ensayos clínicos randomizados, metaanálisis y revisiones sistemáticas, si bien es escasa, nos permite establecer que el medicamento de elección para profilaxis antitrombótica en pacientes embarazadas, sin tratamiento anticoagulante previo al parto y que cumplan con los

criterios mencionados, es la heparina de bajo peso molecular^{12,54,55,60}.

Comparativamente con la heparina no fraccionada, la de bajo peso molecular requiere una sola aplicación diaria, no necesita de una monitorización estricta con exámenes de laboratorio y los efectos secundarios como trombocitopenia inducida por heparina, osteoporosis y las reacciones alérgicas, son menores^{54,55,60}.

Complementar el uso de medicamentos con medias antiembolicas o compresión neumática intermitente es una estrategia recomendada para pacientes con alto riesgo de ETVE que se encuentran en su puerperio quirúrgico inmediato; en aquellas donde el factor de riesgo para ETVE persiste durante el puerperio, mantener la terapia anticoagulante hasta 6 semanas luego del parto^{12,52,54,61,62}.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EN PACIENTES CON RIESGO DE ETVE

La consejería en el uso de métodos anticonceptivos es una práctica muy común realizada tanto en los servicios de atención primaria como en hospitales de mayor nivel de complejidad.

Una consejería anticonceptiva efectiva requiere que se complementen las necesidades de la paciente con sus antecedentes personales patológicos y los riesgos y beneficios de la terapia anticonceptiva; así como las consecuencias de un embarazo sobre las patologías de fondo que ella presente.

En el caso específico de las pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica y aquellas con una terapia anticoagulante ya establecida, los objetivos del uso de anticonceptivos deben ir dirigidos no solo a la prevención de un embarazo, sino también al control del sangrado uterino anormal asociado al uso de los anticoagulantes, minimizar la interacción entre medicamentos y reducir al mínimo el riesgo de un evento trombótico de novo o recurrente⁶².

Anticonceptivos hormonales combinados

Anticonceptivos hormonales combinados

Los anticonceptivos hormonales combinados (orales, transdérmico y el anillo vaginal) proveen una excelente protección contra los embarazos pero es conocido que, en mujeres en edad reproductiva, su uso es un factor de riesgo para enfermedad tromboembólica⁶³.

Existe un subgrupo de pacientes en las cuales los riesgos superan los beneficios o son inaceptables⁶⁴.

Se consideran de alto riesgo aquellas pacientes con historia de enfermedad tromboembólica que presenten 1 o más de los siguientes factores, independientemente del uso o no de terapia anticoagulante:

- Historia de TVP/TEP asociada a estrógeno.
- TVP/TEP durante el embarazo.
- TVP/TEP idiopático.
- Pacientes con diagnóstico de trombofilia, incluso síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad neoplásica en tratamiento o dentro de los primeros 6 meses de remisión clínica (excluyendo cáncer dermatológico de tipo no melanoma).
- Antecedente de enfermedad tromboembólica recurrente.
- Pacientes con mutaciones trombogénicas conocidas.
- Antecedente de enfermedad cerebrovascular.

En las pacientes que cumplan con 1 o más de estos criterios, no deben utilizarse los anticonceptivos hormonales combinados; en aquellas que no presenten ninguno de los factores, si bien se consideran de bajo riesgo, el uso de anticonceptivos hormonales combinados no es recomendado⁶⁴.

Se consideran de alto riesgo para enfermedad tromboembólica también las pacientes que deben ser sometidas a procedimientos quirúrgicos mayores que impliquen largos periodos de inmovilización. En caso de que la paciente esté utilizando un anticonceptivo hormonal combinado, este debe ser suspendido 4 semanas antes del procedimiento quirúrgico y remplazado por otro anticonceptivo libre de estrógeno^{64,65,66}.

Atención especial debe ser prestada a las pacientes fumadoras, mayores de 35 años y a las pacientes

obesas. En estos grupos de pacientes el uso de anticonceptivos hormonales combinados está vetado para las mujeres que consuman más de 15 cigarrillos/día y no recomendado en las que consuman menos de esta cantidad y en las pacientes con obesidad grado II o III (IMC mayor de 35 kg/m²)^{65,66,67}.

Anticonceptivos hormonales con solo progestágeno

La clasificación de los anticonceptivos hormonales de tipo progestágenos incluye los de vía oral, los inyectables, los implantes y el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

Desde los años '90 la Organización Mundial de la Salud avala que no existe incremento en el riesgo de enfermedad tromboembólica con el uso de este tipo de anticonceptivos, sin embargo, la literatura disponible aún sigue siendo limitada. Las guías del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists⁶³ consideran que en pacientes con antecedentes de trombosis venosa y en anticoagulación los beneficios superan los riesgos y el American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) mantiene la misma posición⁶⁷.

Existe literatura que reporta un incremento de riesgo de tromboembolismo venoso entre las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados, dependiendo del tipo de progestágeno (gestodeno y desogestrel vs levonorgestrel + estrógeno), sin embargo, los metaanálisis orientados a establecer una relación entre el progestágeno solo y el riesgo de tromboembolismo venoso no han encontrado diferencias significativas que pongan en duda su uso^{63,67}.

La mayoría de la evidencia disponible en la actualidad sobre manejo anticonceptivo en pacientes en anticoagulación está orientada al tratamiento de síntomas asociados a la terapia antitrombótica como sangrados uterinos anormales y cuerpos lúteos hemorrágicos; así como al manejo de síntomas de patologías como la endometriosis y el dolor pélvico crónico en pacientes donde el uso de estrógeno está contraindicado^{62,64}.

El dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel ha sido altamente eficaz en disminuir el sangrado menstrual y proporcionar adecuada actividad anticonceptiva sin incrementar la tasa de sangrados

transvaginales al momento de la colocación en pacientes bajo tratamiento anticoagulante; igualmente el acetato de medroxiprogesterona ha reducido el riesgo de hemoperitoneo secundario a cuerpo lúteo hemorrágico (ciclos anovulatorios) sin evidencia de hematomas en el sitio de inyección⁶⁷.

Anticonceptivos no hormonales: DIU

El dispositivo intrauterino sigue siendo una opción anticonceptiva en pacientes que no desean el uso de métodos hormonales o en las que éstos estén contraindicados.

La evidencia actual avala su uso en pacientes de bajo y alto riesgo para ETEV, sin restricción alguna y sin incrementar significativamente el riesgo de sangrados por colocación en las pacientes que usen terapia anticoagulante⁶².

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenberg VA, Lockwood CJ. Thromboembolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 34:481–500.
2. Foley MR, Strong TH, Garite TJ. *Obstetric Intensive Care Manual.* Third Edition. New York USA. McGraw-Hill. 2011; 7:73-89.
3. James AH, Konkle BA, Bauer KA. Prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy in patients with hereditary antithrombin deficiency. *International Journal of Women's Health.* 2013; 5:233–241.
4. James A. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med.* 2010;38:57-64.
5. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *J Thromb Haemost.* 2012; 2:203-207.
6. The american college of obstetricians and gynecologists. *Practice Bulletin. Thromboembolism in Pregnancy.* 2011; 118 (3):718-729.
7. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium: a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:233-234.
8. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006;367:1066-1074.
9. 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;194(5):1311–1315.
10. Casellas M, Fontcuberta J, Lecumberri R, et al. La trombosis en el embarazo y el parto. Primera Edición. España. Leo Pharma. 2008;1:5-29.
11. Minichiello T. *Diagnosis and Management of Venous Thromboembolism.* The Medical Clinics of North America. 2008;92:443-465.
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. RCOG Green-top Guideline. 2009;37:1-35.
13. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, et al. Management of venous thromboembolism: a systematic review for practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007;146:221-2.
14. Gader A, Elrahium A, Adam I. Epidemiology of deep venous thrombosis during pregnancy and puerperium in sudanese women. *Vascular health and risk management.* 2009;5:85-87.
15. Walker ID, Greaves M, Preston FE. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2001;13:512-28.
16. Kearon C. Natural History of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003. 2003;107:I-22.
17. Dalen JE. Pulmonary Embolism: What Have We Learned Since Virchow?* *Natural History, Pathophysiology, and Diagnosis.* *Chest.* 2002;122:1440-1456.
18. Wee-Shian C, et al. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ* 2010;182:657-660.
19. Cutts BA, Dasgupta D, Hunt BJ. New directions in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Feb; 208(2):102-8.
20. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Int Med.* 2001;135:98-107.
21. Shalini JB, Bagaria VB. Strategies for Diagnosis and Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy. *Journal of Pregnancy.* 2011;10:1-7.
22. O'Connor C, Moriarty J, Walsh J, et al. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.*

- levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost.* 2005 Feb;3(2):268-71.
24. McLintock C, Brighton T, Chunalil S, et al. Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012;52(1):14-22.
 25. Chan W-S, Le A, Spencer FA, et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010;8:1004-11.
 26. James A. Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:326-331.
 27. Nijkeuter M, Ginsberg JS, Huisman MV. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy; a systematic review. *J Thromb Haemost* 2006;4:496-500.
 28. Le GG, Prins AM, Righini M, Bohec C, et al. Diagnostic value of a negative single complete compression ultrasound of the lower limbs to exclude the diagnosis of deep venous thrombosis in pregnant or postpartum women: a retrospective hospital-based study. *Thromb Res.* 2006;118(6):691-7.
 29. Durán-Mendicuti A, Sodickson A. Imaging evaluation of the [pregnant patient](#) with [suspected pulmonary embolism](#). *Int J Obstet Anesth.* 2011.
 30. Martin S, Foley M. Intensive care in obstetrics: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):673-89.
 31. Felludo P, Tapson V. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349:1247-56.
 32. Dietrich MF, Miller KL, King SH. Determination of potential uterine (conceptus) doses from axial and helical CT scans *Rad Safety Journal.* 2005; 88 Suppl 1:S10- S13.
 33. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004 Sep;104(3):647-51.
 34. Fraser DGW, Moody AR, Morgan PS, et al. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002;136:89-98.
 35. Morris TA, Gerometta M, Yusen RD, et al. Detection of pulmonary emboli with 99mTc-labeled anti-D-dimer (DI-80B3) Fab' fragments (ThromboView). *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(6):708-14.
 36. Matthews S. Short communication: imaging pulmonary embolism in pregnancy: what is the most appropriate imaging protocol?. *Br J Radiol.* 2006;79(941):441-4.
 37. Revel MP, Cohen S, Sanchez O, et al. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology.* 2011;258:590-8.
 38. Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, Bhalla S. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstet Gynecol.* 2009;114:124-9.
 39. Katzberg RW, McGahan JP. Science to practice: will gadolinium-enhanced MR imaging be useful in assessment of at-risk pregnancies? *Radiology.* 2011;258:325-6.
 40. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: part 2, algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V/P(SPECT) and MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1528-38.
 41. Arya R. How I manage venous thromboembolism in pregnancy. *Br J Haematol.* 2011 Jun;153(6):698-708.
 42. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT. *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):e351S-e418S.
 43. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):333-40.
 44. Tan M, Huisman MV. The diagnostic management of acute venous thromboembolism during pregnancy: recent advancements and unresolved issues. *Thromb Res.* 2011 Feb;127 Suppl 3:S13-6.
 45. Toyoda K. Antithrombotic Therapy for Pregnant Women. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2013;53:526-530.
 46. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral Anticoagulants. *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):e24S-e43.
 47. Hirsh JC, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and Low Molecular Weight Heparin. Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, *CHEST* 2008; 133:454S-545S.

- Heparin. Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. *CHEST* 2001; 119:64S–94S.
48. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral Anticoagulant Therapy. *CHEST* 2012; 141(2) (Suppl):e44S–e88S.
49. Kearon C, Kahn S, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *CHEST* 2008; 133:454S–545S.
50. Valadares S, Serrano F, Torres R, et al. Inferior Vena Cava Filter Placement during pregnancy: adjuvant option when medical therapy fails. *Obstet Gynecol.* 2013, 2013: 821635.
51. A.J. Butwick, B. Carvalho, Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving anticoagulant and antithrombotic drugs, *International Journal of Obstetric Anesthesia* ,2010;19, 193–201.
52. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition) *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2010;35(1):64-101.
53. Akkad C, Oppenheimer M, Pavordx M. Intrapartum care for women on full anticoagulation. *International Journal of Obstetric Anesthesia.* 2003;12:188–192.
54. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):e691S–e736S.
55. Toohar R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5. Art. No.: CD001689. DOI: 10.1002/14651858.CD001689.pub2.
56. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *CHEST* 2008; 133:381S–453S.
57. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2008; 6 (6): 905 - 912 .
58. Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG.* 2008; 115 (4): 453 - 461 .
59. Voican I, Vladareanu AM, Onisai M, et al. Favorable Outcome Under Anticoagulant Therapy in a High Risk Pregnancy Case Report and Short Review of the (Recent) Literature. *Journal of Clinical Medicine.* 2012;7(4):339-343.
60. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in non orthopedic surgical patients. *CHEST* 2012;141(2)(suppl):e227S–e277S.
61. Culwell KR, Curtis KM. Use of contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy: a systematic review. *Contraception* 2009;80(4):337-45.
62. Martínez F, Ramírez I, Pérez-Campos E, et al. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17:7-29.
63. McNamara MC, Spencer AL, Bonnema RA. Contraception choices in women with underlying medical conditions. *Am Fam Physician* 2010;82 (6):621-8.
64. Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th edition. World Health Organization 2010.
65. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green- top guideline. N^o 40. July 2010. Venous Thromboembolism and hormonal contraception.
66. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG practice bulletin N^o 73: use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107 (6):1453-72.
67. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944.