

## Tromboprofilaxis durante el embarazo

### Thromboprophylaxis during pregnancy

Gina Sofía Montaña<sup>1</sup>, Mónica Paola Quemba<sup>2</sup>, Nubia González-Jiménez<sup>3</sup>, Mario Santiago-Mesa<sup>1</sup>, Juan David Vega<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Boyacá - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Medicina - Tunja - Colombia.

<sup>2</sup> Universidad de Boyacá - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Enfermería - Tunja - Colombia.

<sup>3</sup> Universidad de Boyacá - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Terapia Respiratoria - Tunja - Colombia.

Correspondencia: Gina Sofía Montaña. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Boyacá. Carrera 2 este No. 64-169, oficina: 404. Teléfono: +57 8 7452105, ext.: 4102; celular: +57 3193189745. Tunja. Colombia. Correo electrónico: gsmontano@uniboyaca.edu.co.

#### Resumen

**Introducción.** En mujeres, el riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es 5 a 6 veces mayor durante el embarazo, riesgo que puede aumentar considerablemente si existen antecedentes personales o familiares de otros estados protrombóticos. La ETV es una de las principales causas de morbilidad en esta población, por lo que para evaluar la pertinencia de usar tromboprofilaxis, ya sea farmacológica o no farmacológica, es necesario reconocer oportunamente los factores de riesgo clínico asociados a esta condición.

**Objetivo.** Describir el uso de pruebas de tamizaje de estados protrombóticos y de la tromboprofilaxis farmacológica y no farmacológica para prevenir la ETV durante la gestación, durante el parto y durante el puerperio.

**Materiales y métodos.** Se realizó una revisión de la literatura en Embase, ClinicalKey, ScienceDirect, Access Medicine, Scopus, ProQuest, PubMed y LILACS. Se buscaron estudios sobre trombofilia y tromboprofilaxis en el embarazo publicados entre enero de 2004 y marzo de 2018 en inglés y en español.

**Resultados.** En la búsqueda inicial se identificaron 126 artículos, de los cuales 52 cumplieron los criterios de inclusión. La mayoría de estudios correspondió a revisiones narrativas (n=15), revisiones sistemáticas (n=8) y guías de práctica clínica (n=6).

**Conclusión.** Se recomienda el uso de pruebas de tamizaje de estados protrombóticos durante la gestación, el parto y el puerperio, ya que la identificación oportuna de la ETV permite disminuir las tasas de morbilidad en esta población mediante la implementación de medidas tromboprolípticas, sean o no farmacológicas.

**Palabras clave:** Trombosis venosa; Embarazo; Agentes antitrombóticos (DeCS).

Montaña GS, Quemba MP, González-Jiménez N, Santiago-Mesa N, Vega JD. Tromboprofilaxis durante el embarazo. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):305-315. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73366>.

#### Abstract

**Introduction:** The risk of developing venous thromboembolism (VTE) in women is 5 to 6 times higher during pregnancy. In addition, this risk can be significantly higher if the patient has a history or family history of hypercoagulate states. VTE is a leading cause of morbidity and mortality in this population, so in order to assess if it is appropriate to use thromboprophylaxis during pregnancy, whether pharmacological or non-pharmacological, it is necessary to timely recognize the clinical risk factors associated with this condition.

**Objective:** To describe the use, on the one hand, of screening tests for hypercoagulate states and, on the other, of pharmacological and non-pharmacological thromboprophylaxis to prevent the development of VTE during pregnancy, labor and the puerperium

**Materials and methods:** A literature review was conducted in the Embase, ClinicalKey, ScienceDirect, Access Medicine, Scopus, ProQuest, PubMed and LILACS databases. The search included studies on thrombophilia and thromboprophylaxis during pregnancy published in English or Spanish between January 2004 and March 2018.

**Results:** After completing the initial search, 126 studies were identified, of which 52 met the inclusion criteria. Most studies were narrative reviews (n=15), systematic reviews (n=8) and clinical practice guidelines (n=6).

**Conclusion:** The use of screening tests for hypercoagulate states during pregnancy, labor and the puerperium is recommended, since the timely identification of VTE will allow the reduction of morbidity and mortality rates in this population through the implementation of thromboprophylactic measures, whether they are pharmacological or non-pharmacological.

**Keywords:** Venous Thrombosis; Pregnancy; Antithrombotic Agents (MeSH).

Montaña GS, Quemba MP, González-Jiménez N, Santiago-Mesa N, Vega JD. [Thromboprophylaxis during pregnancy]. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):305-315. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.73366>.

## Introducción

En mujeres, el riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es 5 a 6 veces mayor durante el embarazo.<sup>1</sup> De igual forma, es importante anotar que con antecedentes familiares de estados protrombóticos este riesgo se incrementa de 3.7 a 8.5 veces<sup>2</sup> y que cuando existe antecedente personal de trombofilia (especialmente mutación del factor V de Leiden y deficiencia de proteínas C y S y de antitrombina), se eleva hasta 34 veces.<sup>3</sup>

La ETV, que incluye el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP), puede desarrollarse durante la totalidad de la gestación y hasta la sexta semana posparto; afecta entre 10 y 17 mujeres por cada 10 000 embarazos, y es una importante causa de morbimortalidad en esta población.<sup>4-6</sup> Por lo anterior, es necesario realizar una adecuada clasificación de riesgo a todas las pacientes y controlar los factores de riesgo para desarrollar ETV.<sup>7</sup>

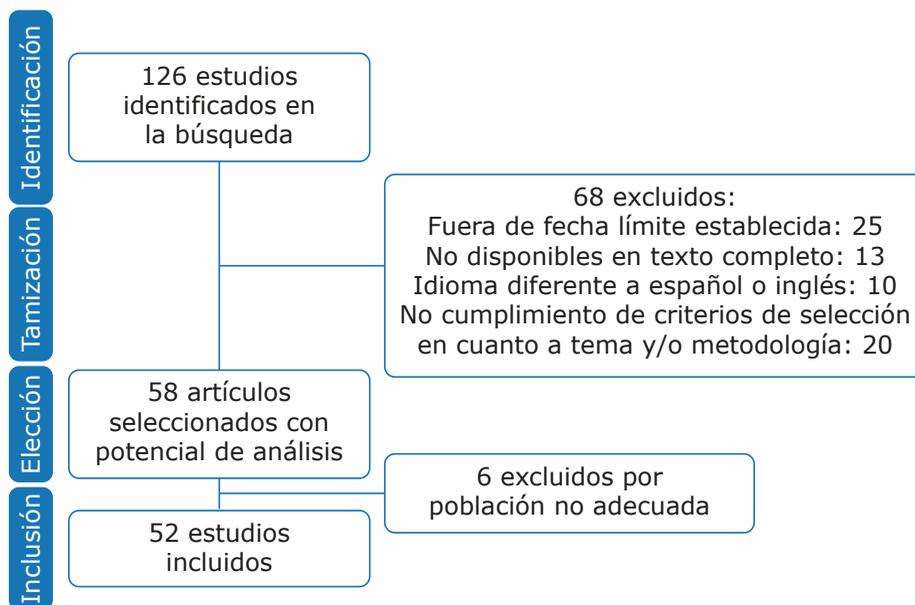
Dado el impacto de esta enfermedad, el objetivo del presente estudio fue describir el uso de pruebas de tamizaje de estados protrombóticos y de la trombofilia farmacológica y no farmacológica para prevenir la ETV durante la gestación, el parto y el puerperio. Con esta revisión se propuso responder a la siguiente pregunta de investigación ¿Qué se recomienda en cuanto al uso de pruebas de tamizaje de estados protrombóticos y la

aplicación de tromboprofilaxis para prevenir la ETV en la gestación, el parto y el puerperio?

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos Embase, ClinicalKey, ScienceDirect, Access Medicine, Scopus, ProQuest, PubMed y LILACS mediante la siguiente estrategia de búsqueda: periodo de publicación: enero de 2004 a marzo de 2018; idiomas: inglés y español; tipos de estudio: guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, revisiones narrativas y de tema, capítulos de libro, boletines y consensos clínicos, reportes o series de caso y estudios transversales, de cohorte, experimentales o de casos y controles, cuya población de estudio fueran mujeres gestantes adultas; términos y ecuaciones de búsqueda: "Thromboprophylaxis AND pregnancy OR Thrombophilia AND pregnancy OR Inferior cava filter in pregnancy OR Anticoagulants in pregnancy" y sus equivalentes en español.

La búsqueda se realizó entre el 1 y el 30 de marzo de 2018 y se excluyeron aquellas referencias que no estuvieran disponibles en texto completo y que no tuvieran relevancia para los objetivos del estudio. Se recolectaron 126 publicaciones, de las cuales se excluyeron 74, por lo que finalmente se seleccionaron 52 para la investigación (Figura 1).



**Figura 1.** Flujograma de la metodología de selección de artículos.  
Fuente: Elaboración propia.

## Resultados

En total, se incluyeron 52 documentos que correspondieron a revisiones narrativas (n=15), revisiones sistemáticas (n=8), guías de práctica clínica (n=6) —de las cuales 1 es colombiana—, boletines y consensos clínicos (n=5), reportes de caso (n=1), capítulos de libro (n=3) y estudios transversales (n=4), de casos y controles (n=4),

de cohorte (n=4) y experimentales (n=2). Solo 1 publicación fue de origen colombiano, las demás fueron inglesas, norteamericanas y asiáticas. Los documentos abarcaban desde recopilación teórica etiológica de la ETV, hasta recomendaciones de manejo terapéutico y profiláctico, aspectos que se exhiben en detalle en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Descripción de las publicaciones incluidas.

Autores	Año	País	Tipo de estudio	Aporte del artículo	Población estudiada/tipo de estudios incluidos
Melis <i>et al.</i> <sup>1</sup>	2004	Países Bajos	Casos y controles	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	393 mujeres gestantes con sospecha de TVP
Arab <i>et al.</i> <sup>2</sup>	2017	Arabia Saudí	Revisión narrativa	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	Estudios observacionales y guías de práctica clínica internacionales relacionados con ETV durante el embarazo
Robertson <i>et al.</i> <sup>3</sup>	2006	Inglaterra	Revisión sistemática	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	Estudios observacionales relacionados con ETV en gestantes y hasta 6 semanas luego del parto
Croles <i>et al.</i> <sup>4</sup>	2017	Países Bajos	Revisión sistemática y metaanálisis	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	Estudios observacionales relacionados con ETV durante el embarazo
Wik <i>et al.</i> <sup>5</sup>	2012	Noruega	Casos y controles	Caracterización epidemiológica de la ETV durante el embarazo	313 mujeres a quienes se les detectó TVP relacionada con el embarazo entre 1990 y 2003
Bezemer <i>et al.</i> <sup>6</sup>	2009	EE. UU.	Casos y controles	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	1 605 pacientes con un primer evento de TVP
James <i>et al.</i> <sup>8</sup>	2006	EE. UU.	Transversal	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	9 058 162 mujeres embarazadas y 73 834 mujeres en posparto admitidas a la institución de estudio entre los años 2000 y 2001
Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología <i>et al.</i> <sup>9</sup>	2017	Colombia	Guía de práctica clínica	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	Mujeres en gestación, parto o puerperio
Hellgren & Mistafa <sup>10</sup>	2019	Suecia	Revisión sistemática	Estimación de la eficacia de la dalteparina en el manejo de ETV.	Estudios observacionales y experimentales publicados entre 1985 y 2017 sobre la eficacia de la HBPM en la prevención de ETV en gestantes
Davis & Branch <sup>11</sup>	2010	EE. UU.	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de ETV durante el embarazo	Artículos publicados entre 1990 y 2010 sobre la prevención de la ETV en gestantes
D'Alton <i>et al.</i> <sup>12</sup>	2016	EE. UU.	Consenso clínico	Recomendaciones sobre el manejo de ETV durante el embarazo	Consenso para prevenir la ETV desarrollado por un grupo de trabajo multidisciplinario y publicado por la Asociación Nacional para la Seguridad Materna
Sultan <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2012	Inglaterra	Cohorte	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	972 683 mujeres antes, durante y después del parto reclutadas entre los años 1987 y 2004
Devis & Knuttinen <sup>14</sup>	2017	EE. UU.	Revisión narrativa	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Pettker & Lockwood <sup>15</sup>	2007	EE. UU.	Capítulo de libro	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Rousseau <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2009	Francia	Casos y controles	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	100 mujeres: 35 no gestantes, 30 gestantes sanas y 35 con pre-eclampsia
Franchini <sup>17</sup>	2006	Italia	Revisión narrativa	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes

**Tabla 1.** Descripción de las publicaciones incluidas. (continuación)

Autores	Año	País	Tipo de estudio	Aporte del artículo	Población estudiada/tipo de estudios incluidos
Pettker & Lockwood <sup>18</sup>	2018	EE. UU.	Capítulo de libro	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Rosenkranz <i>et al.</i> <sup>19</sup>	2008	Austria	Transversal	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	150 mujeres gestantes entre los 18 y los 38 años de edad
Sedano-Balbás <i>et al.</i> <sup>20</sup>	2011	Irlanda	Cohorte	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	907 mujeres gestantes
Marik & Plante <sup>21</sup>	2008	EE. UU.	Revisión narrativa	Fisiopatología y diagnóstico clínico aplicados a la ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Baglin <i>et al.</i> <sup>22</sup>	2010	Inglaterra	Guía de práctica clínica	Recomendaciones sobre el tamizaje de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Connors <sup>23</sup>	2017	EE. UU.	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el tamizaje de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
American College of Obstetricians and Gynecologists <sup>24</sup>	2018	EE. UU.	Boletín práctico	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Boletín desarrollado por el grupo de trabajo de la American College of Obstetricians and Gynecologists
Lussana <i>et al.</i> <sup>25</sup>	2009	Italia	Guía de práctica clínica	Recomendaciones sobre el tamizaje de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Dalen <sup>26</sup>	2008	EE. UU.	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el tamizaje de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Bain <i>et al.</i> <sup>27</sup>	2014	EE. UU.	Revisión sistemática	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Ensayos clínicos disponibles en el registro Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials
Roeters van Lennep <i>et al.</i> <sup>28</sup>	2011	Países Bajos	Estudio de cohorte	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	34 mujeres (44 embarazos) con riesgo intermedio de ETV que recibieron HBPM de dosis baja por 6 semanas después del parto y 57 mujeres (82 embarazos) con riesgo alto de ETV que recibieron HBPM de dosis baja durante el embarazo y por 6 semanas después del parto
Bleker <i>et al.</i> <sup>29</sup>	2016	Países Bajos, Austria, Alemania, Francia e Irlanda	Ensayo clínico controlado multicéntrico y abierto	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Mujeres gestantes con 13 o menos semanas de embarazo y con antecedente de evento trombotico e indicación de tromboprofilaxis
de Jong <i>et al.</i> <sup>30</sup>	2015	Países Bajos	Ensayo clínico controlado randomizado	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Mujeres gestantes con trombofilia heredada y antecedente de más de 2 muertes fetales o abortos
Schünemann <i>et al.</i> <sup>31</sup>	2013	EE. UU.	Capítulo de libro	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Schoenbeck <i>et al.</i> <sup>32</sup>	2011	Inglaterra	Transversal	Estimación de las condiciones de riesgo clínico para desarrollar fenómenos protrombóticos durante la gestación	47 mujeres gestantes tratadas con dalteparina antes de la aplicación de un sistema de estratificación y 58 mujeres posterior a su uso
Bates <i>et al.</i> <sup>33</sup>	2012	Inglaterra, Canadá, Noruega, y Países Bajos	Guía de práctica clínica	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes

**Tabla 1.** Descripción de las publicaciones incluidas. (continuación)

Autores	Año	País	Tipo de estudio	Aporte del artículo	Población estudiada/tipo de estudios incluidos
American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians <sup>34</sup>	2012	EE. UU.	Boletín práctico	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Greer <sup>35</sup>	2016	Inglaterra	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Middeldorp <sup>36</sup>	2015	Países Bajos	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Análisis descriptivo de dos ensayos clínicos: estudio Highlow y estudio ALIFE2
Sirico <i>et al.</i> <sup>37</sup>	2018	Italia y EE. UU.	Revisión sistemática y metaanálisis	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Se realizó el metaanálisis de 8 estudios (22 162 mujeres) que evaluaban el riesgo del uso de la HBPM en la prevención de la ETV
James <sup>38</sup>	2011	EE. UU.	Boletín práctico	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Knol <i>et al.</i> <sup>39</sup>	2012	Países Bajos	Estudio de cohorte	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	352 mujeres embarazadas que no recibieron terapia de anticoagulación y 88 mujeres embarazadas que recibieron tratamiento con HBPM. El seguimiento se hizo entre 1999 y 2009
Arepally <sup>40</sup>	2017	EE. UU.	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Kolettis & Craigo <sup>41</sup>	2018	EE. UU.	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Bates <i>et al.</i> <sup>42</sup>	2016	Canadá, Países Bajos e Inglaterra	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Chan <i>et al.</i> <sup>43</sup>	2014	Canadá	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Toyoda <sup>44</sup>	2013	Japón	Revisión narrativa	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Narouze <i>et al.</i> <sup>45</sup>	2015	EE. UU.	Guía de práctica clínica	Recomendaciones sobre el manejo de la ETV durante el embarazo	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Kaufman <i>et al.</i> <sup>46</sup>	2006	EE. UU.	Consenso clínico	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Harris <i>et al.</i> <sup>47</sup>	2016	Inglaterra	Revisión sistemática	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Deyoung & Minocha <sup>48</sup>	2016	EE. UU.	Guía de práctica clínica	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Valadares <i>et al.</i> <sup>49</sup>	2013	Portugal	Reporte de caso	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	Mujer gestante multipara de 27 años
Sendon <i>et al.</i> <sup>50</sup>	2008	Inglaterra	Revisión sistemática	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes

**Tabla 1.** Descripción de las publicaciones incluidas. (continuación)

Autores	Año	País	Tipo de estudio	Aporte del artículo	Población estudiada/tipo de estudios incluidos
Gupta <i>et al.</i> <sup>51</sup>	2008	Inglaterra	Corte transversal	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	6 mujeres (12 embarazos) con filtros de vena cava inferior identificadas entre 1996 y 2007 en las bases de datos obstétricas y radiológicas del Hull Royal Infirmary y el Hull Maternity Hospital
Bakhtiani & Stimphil <sup>52</sup>	2012	India	Revisión narrativa	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes
Duffett & Carrier <sup>53</sup>	2017	Canadá	Revisión narrativa	Uso de filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica en ETV	Publicaciones sobre la ETV en gestantes

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; HBPM: heparina de bajo peso molecular. Fuente: Elaboración propia.

## Discusión

La gestación es un estado fisiológico protrombótico en el que la ETV tiene una prevalencia estimada de 0.61 a 1.72 casos por cada 1 000 nacimientos,<sup>8</sup> lo que la convierte en una de las principales causas de mortalidad materna, tanto en países del primer mundo, como en vía de desarrollo.<sup>8,9</sup> De acuerdo con la etapa del embarazo, la ETV presenta tasas de incidencia de 5.4, 7.2 y 4.3 casos por cada 10 000 embarazos en el anteparto, el periparto y el posparto, respectivamente. En cuanto a la TVP y TEP se ha reportado una incidencia en el primer y tercer trimestre de 12.1 y 5.4, respectivamente.<sup>10,11</sup> Asimismo, D'Alton *et al.*<sup>12</sup> evidencian mayor frecuencia diagnóstica de TVP en el miembro inferior izquierdo,<sup>12</sup> debido, posiblemente, a la compresión que ejerce el útero grávido sobre la vena iliaca común izquierda.<sup>9</sup> Si bien el desarrollo de TEP y TVP en cifras individuales no supera prevalencias del 20% para esta población, son condiciones que pueden impactar desfavorablemente al binomio madre-hijo.

## Fisiopatología

Como lo indican la Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología *et al.*,<sup>9</sup> en el desarrollo de un trombo pueden verse involucrados diferentes elementos, tales como los enumerados por la triada de Virchow: estasis venosa, trauma vascular e hipercoagulabilidad.

En ese sentido, la triada de Virchow puede evidenciarse en las mujeres embarazadas a través de la disminución gradual de la velocidad de flujo venoso (estasis venosa), la distensión venosa que lleva a daño endotelial (trauma vascular) y los cambios protrombóticos (hipercoagulabilidad).<sup>11</sup> Estos factores están presentes durante toda la gestación y se extienden hasta aproximadamente el día 42 posparto, cuando la velocidad de flujo y el diámetro venoso retornan a las condiciones pregestacionales.<sup>13,14</sup>

De igual forma, es preciso indicar que factores característicos del embarazo como el incremento de los niveles de estrógeno plasmático, la producción local de prostaciclina y óxido nítrico,<sup>15</sup> los estados patoló-

gicos como trastornos hipertensivos del embarazo, las complicaciones posparto como infección, los requerimientos transfusionales y las vías asistidas de nacimiento (cesárea) incrementan la capacitancia vascular durante este periodo y contribuyen al daño endotelial.<sup>16</sup> Aunado a lo anterior, es prudente recordar que la gestación normal se acompaña de cambios en el sistema hemostático que resultan en estado protrombótico. De esta forma, cuando se tiene ETV, el nivel sérico de la mayoría de los factores de coagulación (V, VII, VIII, IX, XII y von Willebrand) aumenta, lo que se evidencia en la duplicación de los niveles de fibrinógeno.<sup>17,18</sup> Asimismo, existe una disminución de los niveles normales de la proteína S (anticoagulante), lo cual sucede a medida que aumenta la edad gestacional y llega hasta alcanzar un nivel estable en el tercer trimestre; esta disminución puede acompañarse de resistencia relativa a la proteína C activada en 40-55% de los casos.<sup>19</sup>

De igual forma, se ha descrito una disminución de la fibrinólisis debido a la reducción de los niveles del activador tisular del plasminógeno y de posibles modificaciones genéticas, tales como la mutación del factor V de Leyden, el síndrome antifosfolípidos, el déficit de antitrombina, la mutación G20210A del gen de la protrombina, entre otros, que facilitan la formación y estabilización de la fibrina.<sup>20</sup>

De esta manera, es evidente que el antecedente genético de trombofilia juega un papel fundamental en el desarrollo de ETV durante el embarazo, en especial cuando se identifica mutación homocigota en algunos de los genes que codifican proteínas de interés (Tabla 3). Según Marik & Plane<sup>21</sup>, la presencia de este antecedente en la población gestante caucásica tiene una prevalencia del 10%.

## Factores de riesgo clínicos

Existen algunas condiciones que contribuyen al desarrollo de estados protrombóticos (Tabla 2) y que, según Robertson *et al.*,<sup>3</sup> pueden clasificarse de acuerdo a su odds ratio.

**Tabla 2.** Condiciones clínicas de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo.

Condición	Odds ratio (intervalo de confianza 95%)
IMC>25 e imposibilidad para moverse antes del parto	62.3 (11.5-337.6)
Trombofilia heredada	51.8 (38.7-69.2)
Historial de enfermedad tromboembólica venosa	24.8 (17.1-36)
Infección en parto vaginal	20.2 (6.4-63.5)
Síndrome antifosfolípido (trombofilia adquirida)	15.8 (10.9-22.8)
Hemorragia con indicación de cirugía	12 (3.9-36.9)
Lupus eritematoso sistémico (trombofilia adquirida)	8.7 (5.8-13)
Anemia de células falciformes	6.7 (4.4-10.1)
Infección en parto asistido	6.2 (2.4-16.2)
Hemorragia sin requerimiento de cirugía	4.1 (2.3-7.3)
Cesárea no programa (urgencias)	2.7 (1.8-4.1)
IMC>25	1.8 (1.3-2.4)
Cesárea programada	1.3 (0.7-2.2)

IMC: índice de masa corporal.

Fuente: Elaboración con base en Davis.<sup>11</sup>

**Tabla 3.** Estimado de riesgo de trombofilias en el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo.

Trombofilia	Odds ratio (intervalo de confianza 95%)
Homocigoto para la mutación del factor V de Leyden	34.3 (9.86-120.05)
Homocigoto para la mutación G20210A del gen de la protrombina	26.36 (1.24-559.29)
Heterocigoto para la mutación del factor V de Leyden	8.32 (5.44-12.70)
Heterocigoto para la mutación G20210A del gen de la protrombina	6.80 (2.46-18.77)
Deficiencia de proteína C	4.76 (2.15-10.57)
Deficiencia de antitrombina	4.69 (1.30-16.96)
Deficiencia de proteína S	3.19 (1.48-6.88)

Fuente: Elaboración con base en Davis.<sup>11</sup>

### Tamizaje

La comunidad científica internacional se ha cuestionado sobre la pertinencia del tamizaje de la ETV durante el embarazo, encontrando que es necesario individualizar y racionalizar la solicitud de esta tamización,<sup>22,23</sup> razón por la cual, la Sociedad Británica de Hematología señala varias recomendaciones con su respectivo nivel de evidencia según el sistema GRADE, donde las recomendaciones se dividen en grado 1 (fuertes) y grado 2 (débiles) de acuerdo con diferentes niveles de calidad de la evidencia, a saber, A (ensayos clínicos aleatorios

de alta calidad), B (moderada) y C (baja);<sup>22</sup> algunas recomendaciones incluyen:

- No se recomienda tamizar pacientes no seleccionadas con trombosis venosa de miembros superiores (1B).
- No se recomienda realizar tamizaje en pacientes con trombosis asociada a catéter venoso central (1C).
- No se recomienda el tamizaje en pacientes con oclusión venosa retiniana (1B).
- La mayoría de embarazadas con antecedentes de trombosis no provocada (1B) o de trombosis asociada al embarazo o al uso de anticonceptivos orales combinados (2C) califican para trombopprofilaxis tan solo por el riesgo clínico que tienen, por lo que no es necesario tamizarlas para trombofilia.
- En embarazadas asintomáticas con antecedente familiar de trombosis venosa no se requiere tamizaje si el riesgo clínico por sí solo es suficiente para realizar la trombopprofilaxis (2C).

Al respecto, Connors<sup>23</sup> sugiere, con el fin de optimizar el uso de recursos económicos del sistema de salud, practicar tamizaje para trombofilia solo en aquellas mujeres que hayan presentado fenómenos protrombóticos antes de los 50 años de edad, especialmente con desencadenantes como uso de anticonceptivos orales, incapacidad para moverse, cirugía menor y/o historia de familiar en primer grado de consanguinidad con fenómenos protrombóticos recurrentes y/o ETV en sitios poco frecuentes como la vena esplénica o las venas cerebrales.

Por su parte, el American College of Obstetricians and Gynecologists<sup>24</sup> indica la pertinencia de realizar tamizaje en gestantes que tengan ETV aguda, antecedente de ETV recurrente y que presenten historia familiar de ETV sin antecedente personal conocido. La indicación de otros estudios<sup>25,26</sup> para el tamizaje en esta misma población es realizar las siguientes pruebas:

Anticuerpos anticardiolipina y anti-beta 2 glicoproteína, y anticoagulante lúpico (en caso de que haya historia personal de ETV).

Niveles de actividad de las proteínas C y S.

Niveles de actividad de antitrombina.

Mutación G20210A del gen de la protrombina.

Mutación del factor V Leiden.

### Recomendaciones de manejo profiláctico

En la actualidad no hay evidencia suficiente para dar indicaciones sobre la trombopprofilaxis en mujeres gestantes en cuanto al tipo de fármacos, la dosis a utilizar ni la duración del tratamiento,<sup>27</sup> y, por lo tanto, no se cuenta con evidencia de calidad para realizar recomendaciones sobre el uso de los diferentes tipos de heparinas disponibles, así como las dosis a administrar,<sup>28-30</sup> lo que sin duda tendría un impacto favorable en la morbimortalidad de la ETV en esta población. Motivado por esto, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia<sup>9</sup> clasificó las condiciones predisponentes para desarrollar un evento tromboembólico de la siguiente manera: de riesgo bajo cuando el riesgo relativo (RR) es <2, de riesgo moderado cuando el RR está entre 2 y 4, de riesgo alto cuando el RR está entre 5 y 9 y de riesgo muy alto cuando el RR es >10,; a partir de esta clasificación puede definirse un posible tratamiento<sup>31,32</sup> (Tabla 4).

**Tabla 4.** Indicaciones de tromboprofilaxis durante la gestación y el puerperio.

Condición	Recomendación durante la gestación	Recomendación durante el puerperio
Estado protrombótico genético de muy alto riesgo	Suministrar anticoagulantes desde el momento de identificación de cada condición	Suministrar anticoagulantes hasta al menos 6 semanas después del parto
Trombofilia adquirida o heredada con antecedente de ETV		
2 o más episodios de ETV		
IMC > 40 antes de la gestación		
Trombofilia de alto riesgo heredada o adquirida		
Enfermedades vascular del colágeno Óbito fetal		
Síndrome de hiperestimulación ovárica	Suministrar tromboprofilaxis farmacológica durante el primer trimestre y hasta la resolución del síndrome	Dependiendo de la condición clínica, suministrar tromboprofilaxis farmacológica durante los 10 días posteriores al alta hospitalaria
Sepsis puerperal	Dependiendo de la condición clínica, suministrar anticoagulante	Suministrar tromboprofilaxis farmacológica durante los 10 días posteriores al alta hospitalaria
Gestante o mujer en puerperio hospitalizada por más de 3 días	Suministrar tromboprofilaxis farmacológica durante la hospitalización y tromboprofilaxis no farmacológica luego del egreso hospitalario y durante 28 días.	
IMC=30-39 antes de la gestación, várices en miembros inferiores, diabetes tipo I y tipo II, antecedente de enfermedad renal, uso de técnicas de reproducción asistida, embarazo múltiple, hemorragia posparto, preeclampsia, parto pretérmino, cesárea, cirugía durante puerperio, sepsis durante el embarazo, enfermedad inflamatoria intestinal o transfusión >2 unidades	<i>1 factor de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis no farmacológica <i>≥2 factores de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis no farmacológica durante todo el embarazo	<i>1 factor de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis no farmacológica <i>≥2 factores de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis farmacológica durante los 10 días posteriores al parto
Edad >35 años, IMC=25-30 antes de la gestación, tabaquismo, hipertensión arterial crónica, hemorragia durante la gestación, antecedentes de 3 o más partos, corioamnionitis, inducción del trabajo de parto o realizar un viaje de más de 4 horas antes del parto	<i>1-2 factores de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis no farmacológica <i>3-5 factores de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis no farmacológica desde el momento de la identificación de cada condición <i>≥6 factores de riesgo:</i> iniciar tromboprofilaxis no farmacológica desde el momento de la identificación de cada condición y continuar con tromboprofilaxis farmacológica a partir de la semana 28 de gestación (excepto si existe contraindicación)	<i>1-2 factores de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis no farmacológica <i>≥3 factores de riesgo:</i> suministrar tromboprofilaxis farmacológica los 10 días posteriores al alta hospitalaria.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: Índice de masa corporal.

Fuente: Elaboración con base en datos de la Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología.<sup>9</sup>

El American College of Chest Physicians<sup>33</sup> y el American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians<sup>34</sup> también se han interesado en la prevención de la ETV; ambas instituciones afirman que la evidencia que soporta el uso de tromboprofilaxis farmacológica en las poblaciones indicadas previamente se encuentra extrapolada de estudios epidemiológicos retrospectivos de tromboprofilaxis en poblaciones de alto riesgo mundial y del criterio médico de cada profesional,<sup>35</sup> por lo cual se observa una falta de homogeneidad en las recomendaciones, siendo este un posible tema de investigación futura.

#### Elección de anticoagulante

Una vez se dé la indicación de iniciar tromboprofilaxis, es pertinente elegir la opción farmacológica más adecuada. Las heparinas, al no atravesar la barrera hemato-placentaria y no representar riesgos fetales, son los agentes de primera línea de manejo profiláctico; dentro de estas se recomiendan las de bajo peso molecular (HBPM) sobre las no fraccionadas (HNF), dado que las primeras son de fácil administración, tienen una eficacia anticoagulante más predecible y no requieren seguimiento o control por parte del laboratorio.<sup>36,37</sup> La indicación de

las HBPM se debe hacer de acuerdo al peso y función renal de cada paciente (Tabla 5).

**Tabla 5.** Dosis de heparinas de bajo peso molecular durante la gestación.

Peso	Heparinas		
	Enoxaparina	Dalteparina	Nadroparina
<50kg	20 mg/día *	2500 U/día *	2850 U/día (0.3 mL) *
50-90kg	40 mg/día *	5000 U/día *	-
91-130kg	60 mg/día *	7500 U/día *	-
131-170kg	80 mg/día *	10000 U/día *	-
Todos los rangos de peso	1 mg/kg/12 horas †	5000 U/12 horas †	171 U/kg/día †

\* Dosis para trombopprofilaxis farmacológica.

† Dosis para anticoagulación plena.

Fuente: Elaboración con base en datos de la Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología.<sup>9</sup>

De otra parte, las HNF son una alternativa aceptable, segura para el binomio y apropiada en situaciones de la gestación donde es necesaria una mayor administración de anticoagulantes, como por ejemplo el estado perioperatorio, y en aquellas gestantes con contraindicación para el uso de HBPM, por ejemplo las que padecen enfermedad renal o tienen una tasa de filtración glomerular <30 mL/min.<sup>38</sup> La posología recomendada para las HNF es de 5 000 UI subcutáneas cada 12 horas. Es importante mencionar que dentro de las posibles reacciones adversas a este tipo de medicamentos se encuentran la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y la osteoporosis.<sup>39-41</sup>

Así, para la elección del tratamiento de la ETV durante el periparto, se deben seguir las siguientes indicaciones:<sup>38,42-45</sup>

- Las mujeres gestantes con dosis terapéuticas de HBPM deben recibir la última dosis de este medicamento 24 horas antes de la aplicación de analgesia epidural y/o de la hora estimada de parto.<sup>38,43</sup>
- Las mujeres gestantes con manejo trombopprofiláctico deben recibir la última dosis de HBPM 10-12 horas antes de la analgesia epidural.<sup>44,45</sup>
- Las mujeres con partos programados deben recibir su última dosis de HNF 4-6 horas antes de recibir analgesia epidural o del parto, lo cual debe estar acompañado de una evaluación estricta del nivel de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTP).<sup>42</sup>
- Las mujeres gestantes con dosis terapéuticas de HNF administradas de manera subcutánea deben recibir la última dosis preferiblemente 24 horas antes de la analgesia epidural o del parto, lo cual debe estar acompañado de una evaluación estricta del nivel de TTP.<sup>42</sup>
- En caso de requerimiento de intervención quirúrgica, las gestantes con HNF en dosis profiláctica deben suspender la medicación 8-10 horas antes del procedimiento.<sup>42</sup>
- Las HBPM y las HNF profilácticas se pueden reiniciar 6-12 horas luego del parto, pero las primeras se deben retomar después de 4 horas de la remoción de catéter epidural<sup>45</sup> y las segundas, después de 8 horas de este procedimiento.

- Las HBPM y las HNF en dosis terapéutica se pueden reiniciar 24 horas luego del parto, pero no antes de 24 horas del retiro del catéter epidural.<sup>42</sup>

#### Filtro de vena cava inferior como alternativa terapéutica

El filtro de vena cava inferior es un dispositivo diseñado para evitar la presentación de ETV durante el embarazo<sup>46,47</sup> que se indica cuando la terapia médica anticoagulante falla<sup>48,49</sup> y cuando se presentan complicaciones de anticoagulación (incluyendo TIH),<sup>50</sup> alergia a las heparinas,<sup>51</sup> sangrado significativo durante la administración de anticoagulante<sup>52</sup> y alto riesgo de TEP durante el parto, especialmente cuando se ha identificado un trombo en la región ileofemoral y el parto se estima en las siguientes 2 a 3 semanas.

Esta alternativa terapéutica también es recomendable si se identifica contraindicación del uso de la anticoagulación farmacológica,<sup>53</sup> tal como ocurre cuando hay antecedentes de neurocirugía, evento cerebrovascular agudo reciente o riesgo alto de sangrado.

Por otro lado, es importante mencionar que el presente estudio tuvo limitaciones derivadas de su diseño, pues este se basa en la descripción del estado del arte de la ETV y es evidente la escasez de referencias bibliográficas colombianas que permitan ajustar las recomendaciones en la población local.

#### Conclusiones

La gestación constituye un estado fisiológico procoagulante que se prolonga hasta aproximadamente seis semanas luego del parto, siendo aún mayor la tendencia trombótica en aquellas mujeres con antecedente personal o familiar de estos eventos. Por lo tanto, la ETV durante el embarazo constituye un problema de salud pública con alto riesgo de compromiso del bienestar materno-fetal.

La identificación oportuna de condiciones de riesgo trombótico permite estratificar la población gestante para facilitar la atención oportuna y el manejo anticoagulante profiláctico o terapéutico, lo cual permite impactar de manera positiva la morbimortalidad de la ETV durante la gestación y el puerperio.

Se recomienda realizar pruebas de tamizaje de estados protrombóticos durante la gestación, el parto y el puerperio, ya que la identificación oportuna de la ETV permitirá disminuir las tasas de morbimortalidad en esta población mediante la implementación de medidas trombopprofilácticas tanto farmacológicas como no farmacológicas. En relación a la trombopprofilaxis, se recomienda su uso en condiciones clínicas tales como estado protrombóticos heredado, ETV recurrentes, obesidad mórbida y enfermedad vascular del colágeno.

Finalmente, a partir de los hallazgos se puede concluir que es necesario que en Colombia se realicen nuevos estudios que aborden la prevención, el diagnóstico y el manejo de los fenómenos protrombóticos durante la gestación y a partir de los cuales sea posible generar recomendaciones específicas para la población local.

#### Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

## Financiación

Ninguna declarada por los autores.

## Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

## Referencias

- Melis F, Vandenbrouke JP, Büller HR, Colly LP, Bloemenkamp KW. Estimates of risk of venous thrombosis during pregnancy and puerperium are not influenced by diagnostic suspicion and referral basis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):825-9. <http://doi.org/cqwws8>.
- Arab H, Abduljabbar H, Sabr Y, Bondogji N, Mosali F, Alhazmi J, *et al*. Venous Thrombo prophylaxis in Pregnancy and Puerperium: the Saudi Algorithm. *J Gynecol Womens Health*. 2017;2(3):555590. <http://doi.org/drz4>.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, *et al*. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132(2):171-96. <http://doi.org/cb22zf>.
- Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruij MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017;359:j4452. <http://doi.org/dr42>.
- Wik HS, Jacobsen AF, Sandvik L, Sandset PM. Prevalence and predictors for post-thrombotic syndrome 3 to 16 years after pregnancy-related venous thrombosis: a population-based, cross-sectional, case-control study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):840-7. <http://doi.org/f3xrg3>.
- Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009;169(6):610-5. <http://doi.org/fwqw6x>.
- Camacho-Torres DM, Arenas-Cárdenas YM. Clasificación de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa y tromboprolifaxis durante el puerperio, Tunja 2017. *Revista Investig Salud Univ Boyacá*. 2020;7(1).
- 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):1311-5. <http://doi.org/dgx7fh>.
- Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología - Comité de Mortalidad Materna GD de la G de PC, Grillo-Ardila CF, Moggollón-Mariño AC, Amaya-Guío J, Molano-Franco D, Correa LP. Guía de práctica clínica para la prevención de eventos tromboembólicos venosos durante la gestación, el parto o el puerperio. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2017;68(4):285-304. <http://doi.org/dr43>.
- Hellgren M, Mistafa O. Obstetric venous thromboembolism: a systematic review of dalteparin and pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(4):439-50. <http://doi.org/dr47>.
- Davis SM, Branch DW. Thromboprophylaxis in pregnancy: Who and how? *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010;37(2):333-43. <http://doi.org/cxx6kn>.
- D'Alton ME, Friedman AM, Smiley RM, Montgomery DM, Paidas MJ, D'Orta R, *et al*. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Venous Thromboembolism. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2016;45(5):706-17. <http://doi.org/f9f98n>.
- Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: A population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156(3):366-73. <http://doi.org/bhbjdj>.
- Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl 3):S309-19. <http://doi.org/dr5j>.
- Pettker CM, Lockwood CJ. Thromboembolic disorders. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editors. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p. 1064-76.
- Rousseau A, Favier R, Van Dreden P. Elevated circulating soluble thrombomodulin activity, tissue factor activity and circulating procoagulant phospholipids: new and useful markers for pre-eclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146(1):46-9. <http://doi.org/cq4ct3>.
- Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost*. 2006;95(3):401-13. <http://doi.org/d6zq2b>.
- Pettker CM, Lockwood CJ. Thromboembolic Disorders in Pregnancy. In: Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, Landon M, Galan H, Jauniaux E, *et al*, editors. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 7<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2017. p. 965-980.
- Rosenkranz A, Hiden M, Leschnik B, Weiss EC, Schlembach D, Land U, *et al*. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy. *Thromb Haemost*. 2008;99(2):331-7. <http://doi.org/fp8z6b>.
- Sedano-Balbás S, Lyons M, Cleary B, Murray M, Gaffney G, Maher M. Acquired Activated Protein C Resistance, Thrombophilia and Adverse Pregnancy Outcomes: A Study Performed in an Irish Cohort of Pregnant Women. *J Pregnancy*. 2011;2011:232840. <http://doi.org/c9svsb>.
- Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 2008;359(19):2025-33. <http://doi.org/dkbb8w>.
- Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, MacHin S, *et al*. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010;149(2):209-20. <http://doi.org/cpqrq5>.
- Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1177-87. <http://doi.org/gcrnqs>.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e1-e17. <http://doi.org/ggdh3c>.
- Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloja E, D'Angelo A, De Stefano V, *et al*. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res*. 2009;124(5):e19-25. <http://doi.org/bv2nwx>.
- Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med*. 2008;121(6):458-63. <http://doi.org/ftgq3z>.
- Bain E, Wilson A, Toher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD001689. <http://doi.org/dr7z>.
- Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, Middeldorp JM, Bloemenkamp KW, Middeldorp S. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *J Thromb Haemost* 2011;9(3):473-80. <http://doi.org/bcd6zn>.
- Bleker SM, Buchmüller A, Chaleur C, Ni Áinle F, Donnelly J, Verhamme P, *et al*. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses. *Thromb Res*. 2016;144:62-8. <http://doi.org/f8x6nq>.
- de Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, Braams-Lisman BA, de Bruin JP, Coomarasamy A, *et al*. ALIFE2 study: Low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage

- and inherited thrombophilia - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:208. <http://doi.org/f7dxbk>.
31. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group; 2013.
  32. Schoenbeck D, Nicolle A, Newbegin K, Hanley J, Loughney AD. The use of a scoring system to guide thromboprophylaxis in a high-risk pregnant population. *Thrombosis*. 2011;2011:652796. <http://doi.org/b9bwpx>.
  33. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. 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;141(Suppl 2):e691S-e736S. <http://doi.org/gghmb4>.
  34. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):706-17. <http://doi.org/gf8sn4>.
  35. Greer IA. Low-molecular-weight heparin for pregnancy complications. *Lancet*. 2016;388(10060):2570-2. <http://doi.org/dr8c>.
  36. Middeldorp S. New studies of low-molecular-weight heparin in pregnancy. *Thromb Res*. 2015;135(Suppl 1):S26-9. <http://doi.org/f62s55>.
  37. Sirico A, Saccone G, Maruotti GM, Grandone E, Sarno L, Berghella V, *et al*. Low molecular weight heparin use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med*. 2019;32(11):1893-900. <http://doi.org/dr8g>.
  38. James A, Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Practice bulletin No. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):718-29. <http://doi.org/bb852r>.
  39. Knol HM, Schultinge L, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, Erwich JJ, Meijer K. The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of low-molecular-weight heparins during pregnancy. *Thromb Res*. 2012;130(3):334-8. <http://doi.org/f38gb2>.
  40. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017;129(21):2864-72. <http://doi.org/gfhx26>.
  41. Kolettis D, Craigo S. Thromboprophylaxis in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(2):389-402. <http://doi.org/gdqprs>.
  42. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):92-128. <http://doi.org/f76vmn>.
  43. Chan WS, Rey E, Kent NE, Corbett T, David M, Douglas MJ, *et al*. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(6):527-53. <http://doi.org/dr8p>.
  44. Toyoda K. Antithrombotic Therapy for Pregnant Women. *Neuro Med Chir (Tokyo)*. 2013;53(8):526-30. <http://doi.org/f5d6mh>.
  45. Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, Buvanendran A, De Andres J, Deer TR, *et al*. Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications: Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(3):182-212. <http://doi.org/f79jb4>.
  46. Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, Sing RF, Proctor MC, Becker D, *et al*. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(3):449-59. <http://doi.org/bqwhc5>.
  47. Harris SA, Velineni R, Davies AH. Inferior Vena Cava Filters in Pregnancy: A Systematic Review. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(3):354-60.e8. <http://doi.org/f8gfsc>.
  48. Deyoung E, Minocha J. Inferior Vena Cava Filters: Guidelines, Best Practice, and Expanding Indications. *Semin Intervent Radiol*. 2016;33(2):65-70. <http://doi.org/dr8s>.
  49. Valadares S, Serrano F, Torres R, Borges A. Inferior Vena Cava Filter Placement during Pregnancy: An Adjuvant Option When Medical Therapy Fails. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2013;2013:821635. <http://doi.org/gb6kfr>.
  50. Sendon S, Deruelle P, Dalmas AF, Lions C, Legrand A. Use of temporary inferior vena cava filter placement in pregnant women near term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;140(1):143-4. <http://doi.org/c8rf5k>.
  51. Gupta S, Ettles DF, Robinson GJ, Lindow SW. Inferior vena cava filter use in pregnancy: Preliminary experience. *BJOG*. 2008;115(6):785-8. <http://doi.org/c9n75z>.
  52. Bakhtiani P, Stimphil RG. The use of IVC Filters in Obstetrics: A Review. *JIMSA*. 2012;25(2):95-6.
  53. Duffett L, Carrier M. Inferior vena cava filters. *J Thromb Haemost*. 2017;15(1):3-12. <http://doi.org/f9jx2d>.