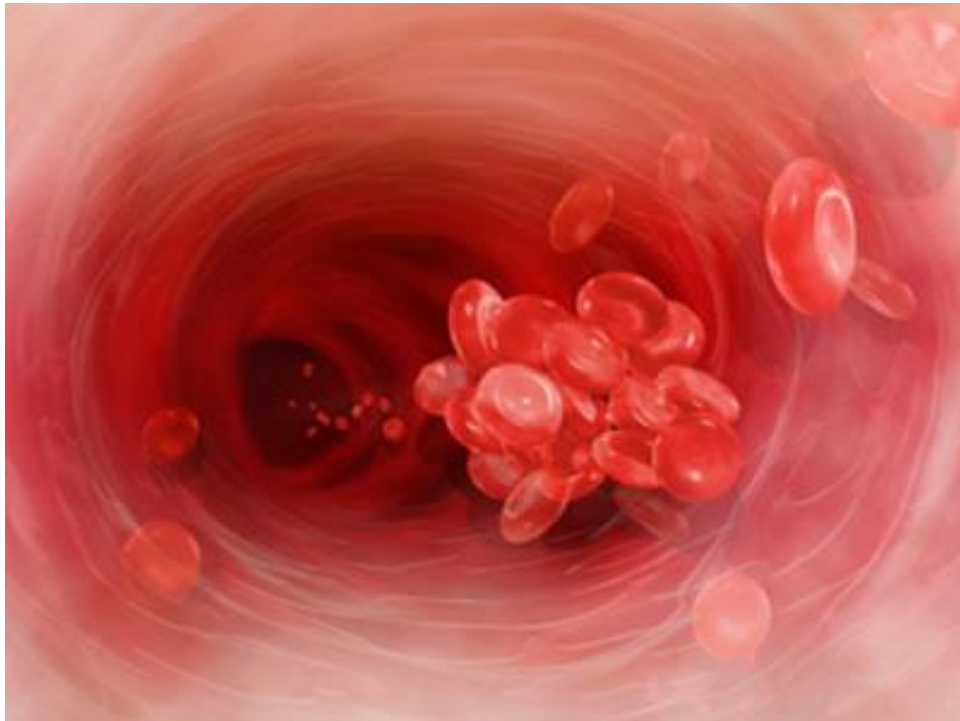


CONSENSO S.O.G.I.B.A. 2017 - TROMBOPROFILAXIS DURANTE EL PARTO Y PUERPERIO



Autores:

Coordinador:

- **Prof. Dr. José Omar Latino**

Expertos:

- **Dra. Beatriz Grand**
- **Dra. Gowdak Andrea**
- **Dr. Sebastián Pablo Udry**
- **Dra. De Larrañaga Gabriela**
- **Dr. Nicolás Avila**

GRADO DE EVIDENCIA

GRADO 1: ESTUDIO RANDOMIZADO PROSPECTIVO.

1-a: Al menos un metanálisis, revisiones sistemáticas o ensayos controlados aleatorizado con alto grado de evidencia científica (bajo sesgo)

1-b: Al menos un metanálisis, revisiones sistemáticas o ensayos controlados aleatorizado alto grado de sesgo

GRADO 2: ESTUDIOS NO RANDOMIZADOS (REVISIONES SISTEMÁTICAS. CASO-CONTROL. ESTUDIO DE COHORTE)

2-a: buena calidad metodológica

2-b: mediana calidad metodológica

2-c: baja calidad metodológica

GRADO 3: CASOS O SERIES DE CASOS

3a- buena calidad metodológica

3b- mediana calidad metodológica

3c- baja calidad metodológica

GRADO DE RECOMENDACIÓN:

GRADO A: BUENA EVIDENCIA CIENTÍFICA. Recomendación basada en metanálisis.

GRADO B: EVIDENCIA CIENTÍFICA LIMITADA

GRADO C: EVIDENCIA CIENTÍFICA CON ALTO RIESGO DE SESGO (estudios no randomizados de baja evidencia).

GRADO D: OPINIÓN DEL GRUPO CONSENSO SOGIBA 2017.

INTRODUCCION:

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETE), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), es una de las principales causas de morbi-mortalidad materna en los países desarrollados. La incidencia oscila entre los 0.5-3/1000 embarazos. El embarazo presenta una serie de cambios fisiológicos que predisponen a la gestante al desarrollo de trombos. Aparte de estos cambios fisiológicos pueden existir **factores de riesgo**, ya sean preexistentes o de nueva aparición durante el embarazo, que incrementan de forma significativa el riesgo de trombosis. En comparación con las mujeres no embarazadas, las mujeres embarazadas tienen entre 4 a 5 veces mayor riesgo de tromboembolismo.

El riesgo de TEV es mayor durante el tercer trimestre y por sobre todo en el periodo puerperal, el riesgo está asociado con el estado de hipercoagulabilidad durante el embarazo. **Periodo crítico:** 50% de los TEV gestacionales ocurren durante las 6 semanas del puerperio, en especial durante los primeros 7 días. De esto surge la necesidad de crear Guía para la prevención de la trombosis en este periodo.

Es necesario entender que la importancia de la trombopprofilaxis, radica en la naturaleza silente de la ETE, donde la primera manifestación puede ser la muerte por TEP fatal

El riesgo de TEV se incrementa durante el embarazo y las consecuencias pueden ser graves(1,1 muertes por cada 100.000 partos, o 9% de todas las muertes maternas en los Estados Unidos).Desconocemos en nuestro pais la cifra de mortalidd materna por TEP.

Bulets iniciales:

- El parto por cesárea es un **factor de riesgo independiente** para eventos tromboembólicos que casi duplica el riesgo de una mujer.
- El factor de riesgo más importante para enfermedad tromboembólica durante el embarazo es el antecedente personal de trombosis venosa.
- Otros factores de suma importancia son: Antecedentes familiares de primer grado de trombosis en edad temprana y/o la presencia de trombofilia identificada.
- Toda mujer embarazada, deberá ser correctamente categorizada acorde a su riesgo de trombosis. De esta evaluación se deberá evaluar los beneficios de realizar tromboprolifaxis. Es importante remarcar que esta categorización de la paciente, es **dinámica** y continua dado que hay factores de riesgo que pueden aparecer en mujeres sin riesgo previo
- El mayor riesgo se observa en el tercer trimestre y puerperio (por sobre todo la primera semana), sin embargo en cualquier trimestre puede manifestarse
- Otros factores de riesgo son las siguientes condiciones médicas, que también deberán ser tenidas en cuenta: obesidad, inmovilización, Hipertensión y tabaquismo, entre otras.
- Es importante remarcar la naturaleza silente de esta patología, donde la primer manifestación puede ser la muerte materna

NO ESTA RECOMENDADO LA TROMBOPROFILAXIS DE RUTINA EN TODAS LAS PACIENTES EMBARAZADAS, ES NECESARIO EL ESTABLECIMIENTO DE UN SCORE, PARA CUANTIFICAR EL RIESGO Y DE ESTA MANERA SELECCIONAR CORRECTAMENTE A LAS PACIENTES QUE RECIBIRAN PROFILAXIS.

FACTORES DE RIESGO

Es necesario conocer cuáles son los factores de riesgo asociados a ETEV y de esta manera poder identificar a las pacientes que deberán recibir tromboprofilaxis durante el parto y puerperio.

Realizamos un análisis de la bibliografía mundial y establecimos diferentes grupos de riesgo.

1- Factores de Riesgo Determinantes:

Estos FACTORES DE RIESGO, son aquellos que de estar presentes, determinan la necesidad de la implementación de tromboprofilaxis durante el parto o puerperio.

1. Trombosis Venosa previa (TV) (GRADO DE EVIDENCIA 1A) (RECOMENDACIÓN A)

-Indicar tromboprofilaxis por 6 semanas mínimo.

2. Familiares de 1er Grado con antecedente de trombosis venosa (TV) (GRADO DE EVIDENCIA 2A)- (RECOMENDACIÓN B)

-Indicar tromboprofilaxis por 6 semanas mínimo.

3. Trombofilia (ver luego) (GRADO DE EVIDENCIA 2B) – (RECOMENDACIÓN B)

-Indicar tromboprofilaxis:

a) 6 semanas: Homocigota para factor V de Leyden y Protrombina G20210A, Déficit de Proteína C, Déficit de Proteína S Libre, Déficit de Antitrombina y en Síndrome Antifosfolípido (Se debe tener en cuenta que el SAF Trombotico y el SAF Obstetrico con triple positividad, deben recibir 6 semanas de tromboprofilaxis. Cuando se trata de un SAF Obstetrico sin factores de riesgo, entonces se implementara 1 - 2 semanas de tratamiento).

b) 1 Semana: Heterocigota para Factor V de Leyden y Protrombina G20210A. (En esta situación se sugiere de 7 a 10 días y luego reevaluación del riesgo – RECOMENDACIÓN D; Si presenta antecedente de familiar de 1° grado, requiere de 6 semanas de tratamiento- RECOMENDACIÓN B)

4. Cesárea de Urgencia* (GRADO DE EVIDENCIA 2A) (RECOMENDACIÓN B)

-Indicar tromboprofilaxis por 7 días (prolongar este periodo hasta movilización del paciente)

***cesárea de urgencia:**La cesárea urgente es aquella que se realiza como consecuencia de una patología aguda grave de la madre o el feto con riesgo vital o del pronóstico neurológico fetal o de la salud de la madre.

2- Factores de Riesgo No determinantes:

Aquellos que agregan riesgo al embarazo, pero su importancia radica en la suma de los mismos. Determinaran la implementación de tromboprofilaxis cuando se combinan.

Se divide de esta manera a las pacientes en 2 grupos:

1. **Pacientes con cesárea programada:** Estas pacientes deberán sumar al menos:
 - A) **1 Factor de riesgo mayor, ó**
 - B) **2 Factores de riesgo menores**

2. **Pacientes con parto Vaginal:** Estas pacientes deberán sumar al menos:
 - A) **1 Factor de riesgo mayor + 1 factor de riesgo (menor o mayor) ó**
 - B) **3 o más factores de riesgo menores.**

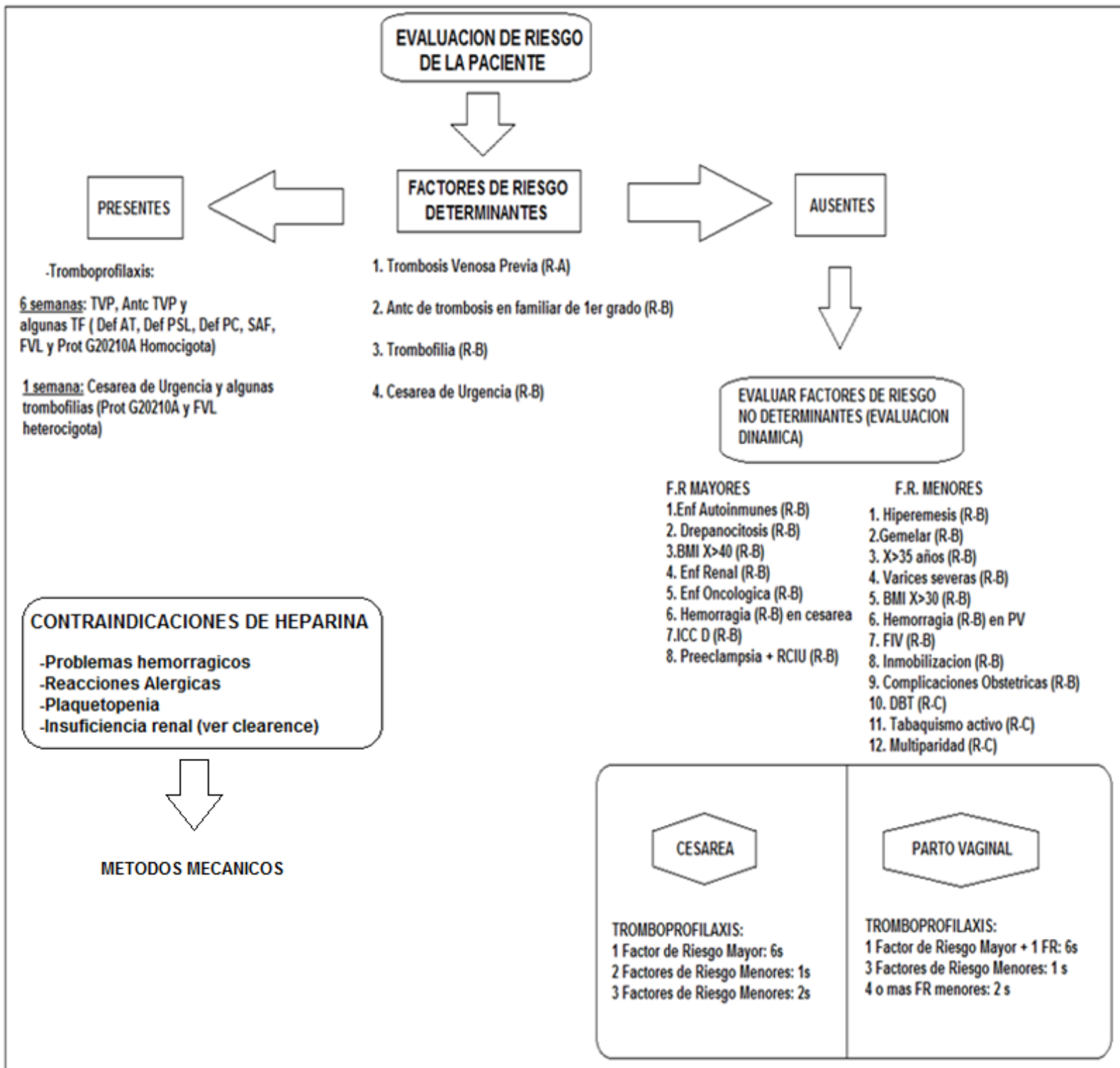


Imagen N°1: Algoritmo de implementación de tromboprophylaxis.

1. Pacientes con cesárea programada:

La mayoría de las mujeres que sufren una TEV después de la cesárea tienen otros factores de riesgo. Las Mujeres con Cesárea tienen al menos el doble de riesgo de TEV comparado con parto vaginal. La cesárea de emergencia tiene el doble de riesgo, que la programada. (GRADO DE EVIDENCIA 2A) (RECOMENDACIÓN A)

Estas mujeres deberán sumar los siguientes criterios para la implementación de medidas de tromboprofilaxis:

A) **1 Factor de riesgo mayor, ó**

B) **2 Factores de riesgo menores**

FACTORES DE RIESGO EN CESAREA	
MENORES	MAYORES
<ul style="list-style-type: none">-Multiparidad-BMI $x > 30$-Edad $x > 35$- Varices Severas-Tabaquismo activo ($x > 10$ cigarrillos)-Gemelar-Complicaciones gestacionales-inmovilizacion $x > 3$ días-FIV-DBT Previa-HIPEREMESIS-TRANSFUSIONES	<ul style="list-style-type: none">-Enfermedades Autoinmunes-ICC Descompensada-Cancer-Sindrome Nefrotico-Drepanocitosis-DBT con nefroptia-BMI $x > 40$-HPP $X > 1000$ ml-Pre-eclampsia + RCIUBMI $X > 25$ + inmovilizacion

Se agruparon a los factores de riesgo en 2 categorías (mayores y menores) según lo presentado en otras guías internacionales y en la evidencia científica más reciente, teniendo en cuenta el RR que cada factor de riesgo le agregaba al riesgo de trombosis.

De esta manera la presencia de los siguientes factores de riesgo, determinaran por si solo la necesidad de la implementación de medidas de trombopprofilaxis: (RR X>6.0)

- Presencia de Enfermedades Autoinmunes, **RR=6.69** (en especial el Lupus Eritematoso Sistémico, el Síndrome Antifosfolipidico, la enfermedad de Bowel, la colitis Ulcerosa y el Crohn) – (GRADO DE EVIDENCIA 2B) – (Recomendación tratamiento B).
- Drepanocitosis: **RR=8.08**(GRADO DE EVIDENCIA 2C) – (RECOMENDACIÓN B)
- BMI X>40: **RR=6.05**(GRADO DE EVIDENCIA 2B) – (RECOMENDACIÓN B), Es importante remarcar que el riesgo está asociado a el BMI al inicio del embarazo y no a la ganancia de peso total en todo el embarazo.
- En pacientes con BMI x>25 y inmovilización el **RR=40.1**. Este grupo sería el más beneficiado con la movilización precoz, teniendo en cuenta que la valoración de riesgo trombótico es dinámica.
- Pérdida de sangre mayor a 1 litro (este factor de riesgo es de suma importancia sobre todo en las pacientes a las que se le realiza una cesárea**RR=12.0**, en donde es un criterio mayor. En el caso del parto vaginal, este factor de riesgo no tendría el mismo impacto, **RR=3.08**) -(GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Alteraciones renales relacionadas: Síndrome. Podemos sumar a este grupo las pacientes que presentan diabetes sumado a alteraciones de la función renal. (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Patología Oncológica, es muy variable dependiendo el tipo de patología oncológica, variando su **RR=1.9 a 21.08**(GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)

- Insuficiencia Cardíaca Congestiva severa o descompensada. **RR= 6.68**(GRADO DE EVIDENCIA 3A) – (RECOMENDACIÓN C)
- Preeclampsia + RCIU- **RR= 6.02**(GRADO DE EVIDENCIA 3A) (RECOMENDACIÓN C)

A estos factores de riesgo, les podemos sumar los menores, los cuales necesitan la sumatoria de 2 de ellos para implementar la trombo profilaxis.

- Hiperémesis* (GRADO DE EVIDENCIA 2C)- (RECOMENDACIÓN B)
- Embarazo Gemelar: **RR=2.6** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Multiparidad: **RR=1.7** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN C)
- Edad mayor a 35 años **RR= 1.4**(GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Varices severas, **RR=2.69**(GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- BMI $X > 30$: **RR= 3.05**(GRADO DE EVIDENCIA 2B) – (RECOMENDACIÓN B)
- Tabaquismo Activo: **RR=2.1** ($X > 10$ cigarrillos día)- (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN C)
- FIV: **RR=4.3** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Diabetes previa al embarazo, **RR= 3.08**(GRADO DE EVIDENCIA 3A) (RECOMENDACIÓN C)
- TRANSFUSIONES SANGUINEAS: **RR=3.05** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Inmovilización por más de 3 días (Luego de una TVP previa, este es el factor de riesgo de mayor peso) (GRADO DE EVIDENCIA 1B) (RECOMENDACIÓN A).
- *Complicaciones Gestacionales, **RR=2.08**:
 - Preeclampsia Severa: **RR=1.84**(durante el embarazo está recomendado el uso de aspirina 100 mg/día en pacientes con Preeclampsia, la recomendación de trombo profilaxis, debe ser tomada en cuenta solo para el parto y puerperio) (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B). Es

importante remarcar que de no ser preeclampsia SEVERA, el RR=0.99. A su vez si la HTA es previa, el RR=0.86.

- Feto Muerto: **RR= 4.07** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Placenta previa (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Parto Prematuro **RR=2.69** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- RCIU: **RR=4.4** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)

Estos factores de riesgo determinaran la duración del tratamiento con heparina de bajo peso molecular. De esta manera cuando se implementa trombotprofilaxis utilizando como criterio un factor de riesgo mayor, se instaurará medidas de trombotprofilaxis por 2 a 6 semanas. Cuando se implementan medidas, por 2 factores de riesgo menor, se instaurará medidas de trombotprofilaxis, durante 5 a 7 días (se prolongará este periodo si aún continua la inmovilización de la paciente). Si la paciente suma 3 o más criterios menores, entonces la trombotprofilaxis se extenderá de 7 a 10 días.

Duración del tratamiento, resumen:

- Al menos 1 factor de riesgo mayor: 2 a 6 semanas de trombotprofilaxis.*
- 2 factores de riesgo menores: 5 a 7 días de trombotprofilaxis. (RECOMENDACIÓN D)
- 3 o más factores de riesgo menores: 7 a 10 días de trombotprofilaxis.

Recordar que, estos periodos de trombotprofilaxis son todos de **recomendación D**, ya que no hay medicina basada en la evidencia que determine la duración. Algunos autores sugieren la implementación de medidas de trombotprofilaxis ante factores de riesgo, solo durante el periodo de internación, minimizando el riesgo y facilitando la implementación de esta medida. (RECOMENDACIÓN D)

2. Pacientes con parto vaginal:

El parto vaginal presenta bajo riesgo de desarrollar TEV. Por esta razón se analiza separadamente, ya que los criterios para implementar medidas de tromboprofilaxis serán diferentes.

Estas mujeres deberán sumar al menos los siguientes factores de riesgo para la implementación de medidas de tromboprofilaxis:

A) **1 Factor de riesgo mayor + 1 factor de riesgo (menor o mayor)**

B) **3 o más factores de riesgo menores.**

FACTORES DE RIESGO EN PARTO VAGINAL	
MENORES	MAYORES
<ul style="list-style-type: none">-Multiparidad-BMI $x > 30$-Edad $x > 35$- Varices Severas-Tabaquismo activo ($x > 10$ cigarrillos)-Gemelar-Complicaciones gestacionales-inmovilizacion $x > 3$ dias-FIV-DBT Previa-HPP $X > 1000$ ml-HIPEREMESIS-TRANSFUSIONES	<ul style="list-style-type: none">-Enfermedades Autoinmunes-ICC Descompensada-Cancer-Sindrome Nefrotico-Drepanocitosis-DBT con nefroptia-BMI $x > 40$-Pre-eclampsia + RCIU-BMI $x > 25$ + inmovilizacion

Se agruparon a los factores de riesgo en 2 categorías (mayores y menores) según lo presentado en otras guías internacionales y en la evidencia científica más reciente, teniendo en cuenta el RR que cada factor de riesgo le agregaba al riesgo de trombosis.

De esta manera las presencias de los siguientes serán consideradas factores de riesgo mayores:

- Presencia de Enfermedades Autoinmunes, **RR=6.69** (en especial el Lupus Eritematoso Sistémico, el Síndrome Antifosfolipídico, la enfermedad de Bowel, la colitis Ulcerosa y el Crohn) – (GRADO DE EVIDENCIA 2B) – (Recomendación tratamiento B).
- Drepanocitosis: **RR=8.08**(GRADO DE EVIDENCIA 2C) – (RECOMENDACIÓN B)
- BMI $X > 40$: RR= **6.05**(GRADO DE EVIDENCIA 2B) – (RECOMENDACIÓN B), Es importante remarcar que el riesgo está asociado a el BMI al inicio del embarazo y no a la ganancia de peso total en todo el embarazo.
- En pacientes con BMI $x > 25$ y inmovilización el **RR=40.1**. Este grupo sería el más beneficiado con la movilización precoz, teniendo en cuenta que la valoración de riesgo trombótico es dinámica.
- Alteraciones renales relacionadas: Síndrome. Podemos sumar a este grupo las pacientes que presentan diabetes sumado a alteraciones de la función renal. (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Patología Oncológica, es muy variable dependiendo el tipo de patología oncológica, variando su **RR=1.9 a 21.08** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Insuficiencia Cardíaca Congestiva severa o descompensada. **RR= 6.68** (GRADO DE EVIDENCIA 3A) – (RECOMENDACIÓN C)
- Preeclampsia + RCIU- **RR= 6.02** (GRADO DE EVIDENCIA 3A) (RECOMENDACIÓN C)

A estos factores de riesgo, les podemos sumar los menores, los cuales necesitan la sumatoria de 3 de ellos para implementar la trombo profilaxis.

- Pérdida de sangre mayor a 1 litro (este factor de riesgo es de suma importancia sobre todo en las pacientes a las que se le realiza una cesárea **RR=12.0**, en donde es un criterio mayor. En el caso del parto vaginal, este factor de riesgo no tendría el mismo impacto, **RR=3.08**) -(GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Hiperemesis* (GRADO DE EVIDENCIA 2C)- (RECOMENDACIÓN B)
- Embarazo Gemelar: **RR=2.6** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Multiparidad: **RR=1.7** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN C)
- Edad mayor a 35 años **RR= 1.4** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Varices severas, **RR=2.69** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- BMI X>30: **RR= 3.05**(GRADO DE EVIDENCIA 2B) – (RECOMENDACIÓN B)
- TRANSFUSIONES SANGUINEAS: **RR=3.05** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Tabaquismo Activo: **RR=2.1** (X>10 cigarrillos día)- (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN C)
- FIV: **RR=4.3** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Diabetes previa al embarazo, **RR= 3.08**(GRADO DE EVIDENCIA 3A) (RECOMENDACIÓN C)
- Inmovilización por más de 3 días (Luego de una TVP previa, este es el factor de riesgo de mayor peso) (GRADO DE EVIDENCIA 1B) (RECOMENDACIÓN A).
- *Complicaciones Gestacionales:
 - Preeclampsia Severa: **RR=1.84**(durante el embarazo está recomendado el uso de aspirina 100 mg/día en pacientes con Preeclampsia, la recomendación de trombo profilaxis, debe ser tomada en cuenta solo para el parto y puerperio) (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B). Es

importante remarcar que de no ser preeclampsia SEVERA, el RR=0.99. A su vez si la HTA es previa, el RR=0.86.

- Feto Muerto: **RR= 4.07** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Placenta previa (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
- Parto Prematuro **RR=2.69** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B). En este caso no consideramos el parto prematuro latrogénico.
- RCIU: **RR=4.4** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)

Estos factores de riesgo determinaran la duración del tratamiento con heparina de bajo peso molecular. De esta manera cuando se implementa trombotprofilaxis utilizando como criterio al menos un factor de riesgo mayor + otro factor de riesgo, se instaurará medidas de trombotprofilaxis por 2 a 6 semanas. Cuando se implementan medidas, por 3 factores de riesgo menores, se instaurará medidas de trombotprofilaxis, durante 5 a 7 días (se prolongará este periodo si aún continua la inmovilización de la paciente). Si la paciente suma 4 o más criterios menores, entonces la trombotprofilaxis se extenderá a 7 a 10 días.

Duración del tratamiento, resumen:

- Al menos 1 factor de riesgo mayor + otro factor de riesgo: 2 a 6 semanas de trombotprofilaxis*
- 3 factores de riesgo menores: 5 a 7 días de trombotprofilaxis
- 4 o más factores de riesgo menores: 7 a 10 días de trombotprofilaxis

Recordar que, estos periodos de trombotprofilaxis son todos de **recomendación D**, ya que no hay medicina basada en la evidencia que determine la duración. Algunos autores sugieren la implementación de medidas de trombotprofilaxis ante factores de riesgo, solo durante el periodo de internación, minimizando el riesgo y facilitando la implementación de esta medida. (RECOMENDACIÓN D)

TROMBOPROFILAXIS EN EL PARTO

a) ¿Cuándo se debe iniciar?

Para minimizar los riesgos de sangrado, se debe iniciar la trombotprofilaxis, 6 horas post-parto o 12 horas post-cesárea.

b) ¿Con que? ¿Qué Dosis?

Se recomienda la profilaxis farmacológica con Heparina de bajo peso molecular.

Enoxaparina 40 mg dosis fijas cada 24 horas.

Cuando esta contraindicada la trombotprofilaxis con Enoxaparina, se podrán utilizara otras medidas de trombotprofilaxis:

- Medias elásticas de compresión graduadas
- Compresion neumática intermitente

c) ¿Por cuánto tiempo?

- **Dependiendo de los factores de riesgo, se implementará la medida con un mínimo de 1 semana a 6 semanas. A veces la duración se limitará a los días de internación, donde la paciente comenzara la deambulaci3n, determinando una disminuci3n del riesgo de ETEV.**
- **No suspender la profilaxis hasta movilizaci3n completa**

d) ¿Cuándo se debe suspender o contraindicar la trombotprofilaxis?

Si la paciente se encuentra recibiendo trombotprofilaxis anteparto, se deber3 suspender 24 hrs antes de la ces3rea. En el caso del parto vaginal, se debe educar a la paciente para no aplicarse la heparina en caso trabajo de parto.

No se deber3 aplicar epidural si se aplic3 enoxaparina en las 3ltimas 12 horas

Se contraindica la ENOXAPARINA en los siguientes pacientes:

- Hemorragia activa. ACV hemorrágico reciente
- Reacciones Alérgicas a la heparina (alergia a la heparina)
- Plaquetopenia $X < 50000$
- Otras HBPM

DATO: Ante Insuficiencia renal se debe adecuar dosis de heparina, a clarence.

Bibliografía

- Trombofilia en edad reproductiva. Consenso FASGO 2015. Latino J.O. ; Udry. S.; de Larrañaga. G.; Bolati. H.; Gerde. M.; Voto. L.; Grand. B.
- Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: the influence of a triple positive antibody profile. Latino JO, Udry S, Aranda FM, Perés Wingeyer SDA, Fernández Romero DS, de Larrañaga GF. *Lupus*. 2017 Jan 1:961203317692432.
- Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. Alyshah Abdul Sultan, bLaila J. Tata, Joe West, Linda Fiaschi, Kate M. Fleming, Catherine Nelson-Piercy, and Matthew J. Grainge. *BLOOD*, 9 MAY 2013 x VOLUME 121, NUMBER 19.
- Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. A. F. JACOBSEN, F. E. SKJELDESTAD and P. M. SANDSET. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6: 905–91
- Obstetric Thromboprophylaxis: The Swedish Guidelines. Pelle G. Lindqvist and Margareta Hellgren. *Advances in Hematology* Volume 2011, Article ID 157483, 6 pages
- Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a April 2015. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
- Prevention of Venous Thromboembolism. Australian and New Zealand Guidelines.
- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, Ginsberg JS, Hirsh J. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):7S–47S.
- European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(24):3147-97.
- thromboprophylaxis and thromboembolic disease in pregnancy. South Australian Perinatal Practice Guidelines. 29/04/13. South Australian Perinatal Practice Guidelines workgroup at: cywhs.perinatalprotocol@health.sa.gov.au
- Clinical management guidelines for obstetrician- Gynecologists, The American College of obstetricians and gynecologists. N° 123, September 2011.
- Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. No. 308, June 2014 (Replaces No. 95, September 2000)
- Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications A Randomized Controlled Trial. Bassam Haddad, MD, Norbert Winer, MD, PhD, Yvon

Chitrit, MD, Véronique Houfflin-Debarge, MD, PhD, Céline Chauleur, MD, PhD, Karine Bages, MD, Vassilis Tsatsaris, MD, PhD, Alexandra Benachi, MD, PhD, Florence Bretelle, MD, PhD, Jean-Christophe Gris, MD, PhD, and Sylvie Bastuji-Garin, MD, PhD, for the Heparin-Preeclampsia (HEPEPE) Trial Investigators. *Obst and Gynecol.* VOL. 128, NO. 5, NOVEMBER 2016.

- Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a prior history – an open-label randomised trial (the EPPI trial): study protocol. K. M. Groom^{1,2*}, L. M. McCowan^{1,2}, P. R. Stone¹, L. C. Chamley¹, C. McLintock² and the EPPI trial Study Group. *Groom et al. BMC Pregnancy and Childbirth* (2016) 16:367
- Low-molecular-weight heparin and recurrent placental-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Marc A Rodger, Jean-Christophe Gris, Johanna I P de Vries, Ida Martinelli, Évelyne Rey, Ekkehard Schleussner, Saskia Middeldorp, Risto Kaaja, Nicole J Langlois, Timothy Ramsay, Ranjeeta Mallick, Shannon M Bates, Carolien N H Abheiden, Annalisa Perna, David Petroff, Paulien de Jong, Marion E van Hoorn, P Dick Bezemer, Alain D Mayhew, for the Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group*. *www.thelancet.com* Vol 388 November 26, 2016.
- Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period (Review). Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. *TheCochrane Library* 2014, Issue 2
- Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. Shannon M. Bates, Saskia Middeldorp, Marc Rodger, Andra H. James, Ian Greer. *J Thromb Thrombolysis* (2016) 41:92–128
- Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. I. PABINGER, H. GRAFENHOFER, A. KAIDER, P. A. KYRLE, P. QUEHENBERGER, C. MANNHALTER and K. LECHNER. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3: 949–954
- Familial Clustering of Venous Thromboembolism – A Danish Nationwide Cohort Study. Caroline Sindet-Pedersen, Louise Bruun Oestergaard, Anna Gundlund, Emil Loldrup Fosbøl, Kristian Aasbjerg, Jannik Langtved Pallisgaard, Gunnar Gislason¹, Christian Torp-Pedersen, Jonas Bjerring Olesen. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0169055 December 29, 2016.
- Bramham K, Retter A, Robinson SE, Mitchell M, Moore GW, Hunt BJ. How I treat heterozygous hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. *Thromb Haemost* 2013;110:550–9. 62. Rogenhofer N, Bohlmann MK, Beuter-Winkler P, Würfel W, Rank A, Thaler CJ, et al. Prevention, management and extent of adverse pregnancy outcomes in women with hereditary antithrombin deficiency. *Ann Hematol* 2014;93:385–92. 63. Stone S, Hunt BJ, Khamashta MA, Bewley SJ, Nelson-Piercy C. Primary antiphospholipid syndrome in pregnancy: an analysis of outcome in a cohort of 33 women treated with a rigorous protocol. *J Thromb Haemost* 2005;3:243–5.

- RCOG Green-top Guideline No. 37a © Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 30 of 40
- Hunt BJ, Gattens M, Khamashta M, Nelson-Piercy C, Almeida A. Thromboprophylaxis with unmonitored intermediate dose low molecular weight heparin in pregnancies with a previous arterial or venous thrombotic event. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:735–9.
- Robertson B, Greaves M. Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Rev* 2006;20:201–12.
- Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003;349:675–83.
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al.; PREVENT Investigators. Long-term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425–34.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prevention and management of venous thromboembolism. SIGN publication no. 122. Edinburgh: SIGN; 2010.
- Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010;376:2032–9.
- Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G; SSC of the ISTH. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2012;10:698–702.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
- McIntock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, et al.; Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:3–13.
- 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;169:610–5.
- Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Parental history and venous thromboembolism: a nationwide study of age-specific and sex-specific familial risks in Sweden. *J Thromb Haemost* 2011;9:64–70.
- Sørensen HT, Riis AH, Diaz LJ, Andersen EW, Baron JA, Andersen PK. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2011;9:320–4.
- Mahmoodi BK, Brouwer JL, ten Kate MK, Lijfering WM, Veeger NJ, Mulder AB, et al. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening

- asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost* 2010;8:1193–200.
- Jacobsen AF, Dahm A, Bergrem A, Jacobsen EM, Sandset PM. Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A polymorphisms. *J Thromb Haemost* 2010;8:2443–9.
 - van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood* 2011;118:2055–61.
 - Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009;101:428–38.
 - Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost* 2005;94:17–25.
 - Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008;143:321–35.
 - Pabinger I, Schneider B; Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:742–8.
 - Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V, Palareti G, et al.; GIRTE (Italian Research Group on Inherited Thrombophilia). Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1026–33.
 - van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1999;94:2590–4.
 - Conard J, Horellou MH, van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990;63:319–20.
 - McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183–8.
 - Martinelli I, Battaglioli T, De Stefano V, Tormene D, Valdrè L, Grandone E, et al.; the GIT (Gruppo Italiano Trombophilia). The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium

in double heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin G20210A. *J Thromb Haemost* 2008;6:494–8.

- Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001;86:800–3.
- Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253–7.
- Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279–87.
- Stone S, Langford K, Nelson-Piercy C, Khamashta MA, Bewley S, Hunt BJ. Antiphospholipid antibodies do not a syndrome make. *Lupus* 2002;11:130–3.
- Soh MC, Pasupathy D, Gray G, Nelson-Piercy C. Persistent antiphospholipid antibodies do not contribute to adverse pregnancy outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1642–7.
- Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:265–71.
- Arya R, Shehata HA, Patel RK, Sahu S, Rajasingam D, Harrington KF, et al. Internal jugular vein thrombosis after assisted conception therapy. *Br J Haematol* 2001;115:153–5.
- Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women – during assisted reproductive techniques. *Thromb Res* 2009;123 Suppl 3:S8–15.
- Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekbom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013;346:e8632.
- Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:172–97.
- Harrop-Griffiths W, Cook T, Gill H, Hill D, Ingram M, Makris M, et al.; Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland; Obstetric Anaesthetists' Association; Regional Anaesthesia UK. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation. *Anaesthesia* 2013;68:966–72