

# THROMBOSIS

## M E D I C I N E

Número 17 - 2022

Revisión

La enfermedad tromboembólica venosa en la mujer: tratamiento hormonal y embarazo-puerperio

Dra. Ángeles Blanco Molina  
Dr. A. Javier Trujillo Santos

sanofi



### **Dra. Ángeles Blanco Molina**

Especialista en Medicina Interna y doctora en Medicina por la Universidad de Córdoba. Ejerce su actividad asistencial como jefa de Sección de la Unidad Clínica de Gestión de Medicina Interna del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba y su labor docente como profesora asociada del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Córdoba. Es la responsable de la Unidad de ETV de su hospital y pertenece al Grupo RIETE desde hace más de 20 años. En este grupo ha centrado su labor de investigación clínica en el área de “ETV y mujer”. Ha sido coordinadora del Grupo de ETV de la Sociedad Española de Medicina Interna. Ha publicado más de 60 artículos indexados en PubMed, además de capítulos de libros, monografías, ponencias y comunicaciones a congresos nacionales e internacionales. Ha participado como docente en másteres universitarios y ha sido directora de varias tesis doctorales.



### **Dr. A. Javier Trujillo Santos**

Licenciado y doctor en Medicina, especialista en Medicina Interna. Ejerce su actividad profesional asistencial en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena, Murcia) en el que forma parte de la Unidad de Tromboembolismo. Es miembro activo del registro RIETE y del Grupo de Tromboembolismo de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La actividad investigadora la ha desarrollado principalmente en el campo de la enfermedad tromboembólica venosa y la anticoagulación. Ha participado como investigador principal en varios ensayos clínicos internacionales y ha obtenido varias becas de investigación relacionadas con el tema. Ha publicado más de 100 artículos indexados en PubMed, capítulos de libros, monografías, guías clínicas, comunicaciones y ponencias invitadas a congresos y reuniones. Forma parte del personal docente e investigador de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM) y es profesor en los grados de Medicina y Odontología, así como en algunos másteres universitarios relacionados, habiendo dirigido varias tesis doctorales (fundamentalmente relacionadas con el tromboembolismo venoso), trabajos de fin de grado y de fin de máster y ha formado parte de tribunales de valoración de tesis y de dichos trabajos. Actualmente es miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Murciana de Medicina Interna (SOMIMUR) en calidad de vicepresidente.

©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

ISBN 978-84-19264-17-6

DL B 10508-2017

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Thrombosis Medicine no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

# THROMBOSIS

## M E D I C I N E

Número 17 - 2022

Monografías coordinadas por:

**Dr. Antoni Riera-Mestre**

*Unidad Funcional de ETV. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge -IDIBELL.  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona.*

**Dr. A. Javier Trujillo Santos**

*Unidad de Tromboembolismo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Santa Lucía. Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (Región de Murcia). Universidad Católica San Antonio de Murcia.*

Revisión

## La enfermedad tromboembólica venosa en la mujer: tratamiento hormonal y embarazo-puerperio

Dra. Ángeles Blanco Molina, Dr. A. Javier Trujillo Santos

### Índice

Resumen.....	4
ETV y terapia hormonal femenina.....	5
Anticoncepción hormonal y riesgo de ETV.....	5
Tratamiento hormonal y coagulación.....	6
Riesgo de ETV de los diferentes anticonceptivos hormonales.....	7
Factores de riesgo a considerar antes de la prescripción de anticonceptivos hormonales .....	8
Anticoncepción hormonal durante el tratamiento anticoagulante tras una ETV.....	9
Anticoncepción tras la supresión del tratamiento anticoagulante..	10
Características de la TVP y la EP durante el embarazo-puerperio....	10
ETV en el embarazo y el puerperio .....	11
Diagnóstico de la ETV durante el embarazo-puerperio.....	11
Tratamiento de la ETV durante el embarazo-puerperio .....	18
Puntos clave .....	21
Bibliografía .....	22

# La enfermedad tromboembólica venosa en la mujer: tratamiento hormonal y embarazo-puerperio

**Dra. Ángeles Blanco Molina**

*Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Unidad de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.*

**Dr. A. Javier Trujillo Santos**

*Unidad de Tromboembolismo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Santa Lucía.*

*Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (Región de Murcia). Universidad Católica San Antonio de Murcia.*

## Correspondencia:

**Dra. Ángeles Blanco Molina**

E-mail: [mablancom@telefonica.net](mailto:mablancom@telefonica.net)

**Dr. A. Javier Trujillo Santos**

E-mail: [javier.trujillosantos@gmail.com](mailto:javier.trujillosantos@gmail.com)

## Resumen

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) al producir un estado de hipercoagulabilidad, condicionado por el estrógeno y contrarrestado con distinta intensidad por los diferentes progestágenos. Las recomendaciones son iniciar un tratamiento con AHC con dosis bajas de estrógeno y levonorgestrel.

La mujer con factores de riesgo para ETV como ETV previa, obesidad, tabaquismo, trombofilia genética, etc., debe usar un anticonceptivo con solo progestágeno, que no incide sobre el riesgo de ETV. Se podría mantener el AHC tras una ETV mientras se reciba tratamiento anticoagulante, pero ha de sustituirse por un solo progestágeno antes de retirar la anticoagulación. El AHC está contraindicado en la mujer con antecedentes de ETV que ya no está anticoagulada y ha de usar un anticonceptivo con solo progestágenos.

El diagnóstico de la ETV durante el embarazo tiene unas características propias, debido a la limitación del riesgo de irradiación del feto y de las mamas de la mujer gestante. La trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores suele ser más frecuentemente izquierda, mientras que la embolia pulmonar (EP) puede diagnosticarse mediante gammagrafía de ventilación/perfusión pulmonar o angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) pulmonar.

El algoritmo diagnóstico YEARS permite optimizar la realización de angio-TC pulmonar en la mujer gestante. El tratamiento de la ETV durante la gestación deberá realizarse preferentemente con heparina de bajo peso molecular (HBPM), durante al menos tres meses, incluyendo siempre las seis semanas de puerperio.

El tratamiento de la ETV durante el puerperio se deberá extender a tres meses, evitando aquellos anticoagulantes que pasen a la leche materna en caso de lactancia natural.

## ETV y terapia hormonal femenina

### Anticoncepción hormonal y riesgo de ETV

La ETV incluye la trombosis venosa de las piernas, la embolia de pulmón y también la trombosis de senos venosos cerebrales y la trombosis visceral. La incidencia de la ETV en la población general es de un caso por cada 1.000 personas/año<sup>1</sup> y su aparición aumenta de forma progresiva con la edad.

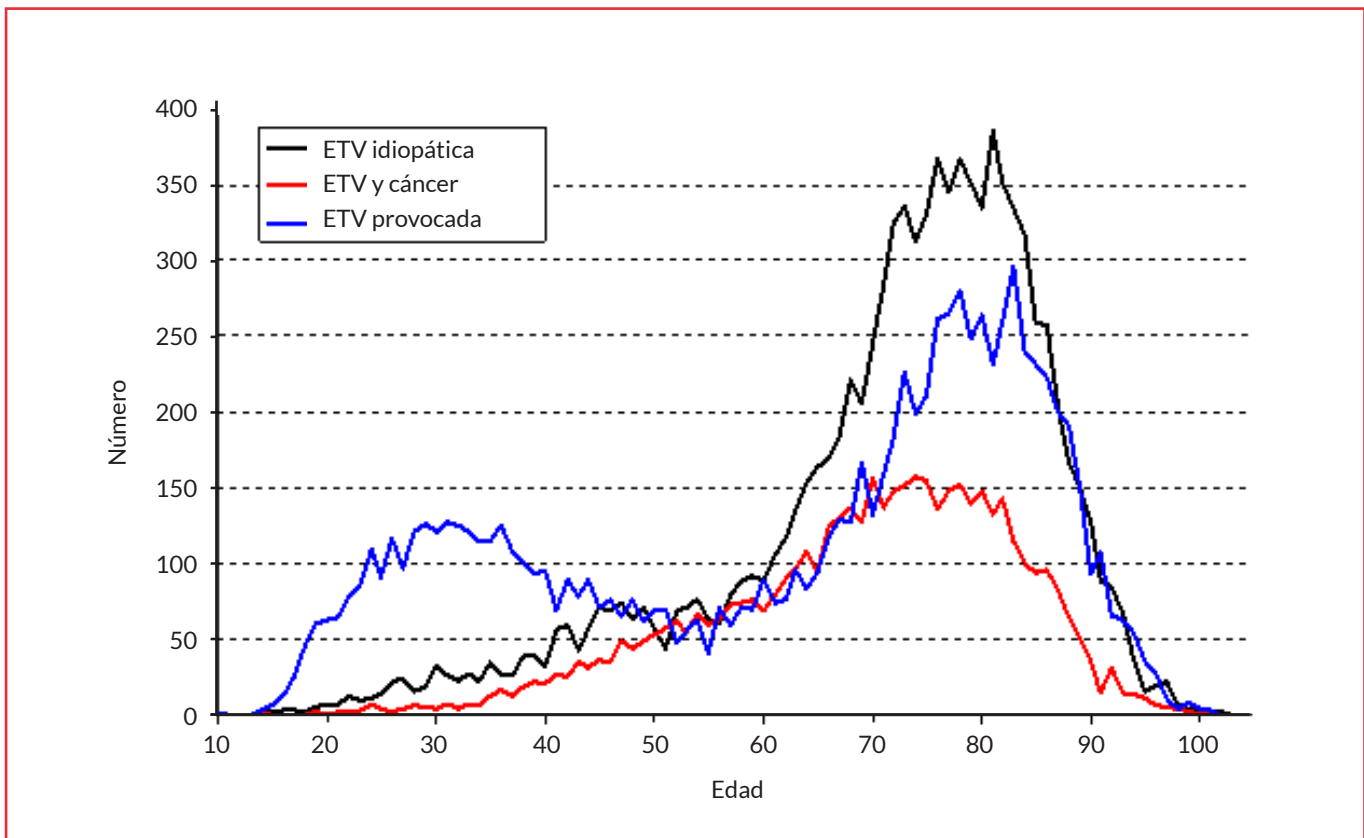
La mayoría de las ETV que aparecen en la mujer antes de la menopausia se relacionan con un factor de riesgo transitorio (Figura 1), que en la edad fértil suele ser el embarazo, el puerperio o la toma de AHC<sup>2</sup>. La incidencia de ETV en la mujer en edad fértil es de 1-5/10.000 mujeres/año y asciende hasta 5-20/10.000 casos durante el embarazo y 40-65/10.000 casos/año durante el puerperio (*American Society Reproductive Medicine*)<sup>3</sup>.

En las mujeres que consumen AHC, el riesgo de ETV es de 3-15/10.000 mujeres/año (*American Society Reproductive Medicine*)<sup>3</sup>.

La anticoncepción hormonal es un método muy eficaz en el control de la natalidad y existen diferentes tipos (Tabla 1). Los AHC son los más usados de todos ellos, siendo muy útiles como método anticonceptivo, y su uso está ampliamente extendido en todo el mundo. Los AHC pueden administrarse por vía oral y contienen etinilestradiol (estrógeno sintético) a dosis bajas (20-30 µg) en combinación con progestágenos de segunda generación (levonorgestrel o norgestrel), de tercera generación (desogestrel, gestodeno o norgestimato) o de cuarta generación (drospirinona)<sup>3</sup>.

Los AHC también se administran por vía vaginal, como el anillo (etinilestradiol + etonogestrel) o por vía transdérmica (etinilestradiol + norelgestromina). Otros tipos de anticonceptivos hormonales son los que contienen solo progestágenos, como las píldoras

Figura 1. Prevalencia de enfermedad tromboembólica venosa en mujeres según la edad en años.



Fuente: Blanco et al.<sup>2</sup>.

**Tabla 1. Tipos de anticonceptivos hormonales.**

Anticonceptivos hormonales combinados (EE + progestágeno)	
Vía oral	Segunda generación: - EE + levonorgestrel - EE + norgestimato Tercera generación: - EE + desogestrel - EE + gestodeno Cuarta generación: - EE + clormadiona - EE + drospirona - EE + ciproterona Estradiol + nomegestrol Valerato estradiol + dienogest
Vía vaginal (anillo)	EE + etonogestrel
Vía transdérmica	EE + norelgestromina
Anticonceptivos con solo progestágenos	
Vía oral	Levonorgestrel Desogestrel Drospirona
Vía subcutánea (implantes)	Levonorgestrel Etonogestrel
Dispositivo intrauterino	Levonorgestrel
Vía intramuscular	Medroxiprogesterona

EE: etinilestradiol.  
Tabla de elaboración propia.

(desogestrel o drospirona), los implantes subcutáneos (etonogestrel o levonorgestrel) y el dispositivo intrauterino (DIU) hormonal (levonorgestrel). Uno de los efectos adversos más importantes derivados del uso de AHC es el desarrollo de trombosis venosas<sup>4</sup>.

### Tratamiento hormonal y coagulación

Los AHC inducen cambios importantes en las proteínas procoagulantes y en los anticoagulantes naturales, condicionando un estado de hipercoagulabilidad con un incremento en la producción de fibrina. El componente estrogénico del anticonceptivo es el

principal responsable de estas modificaciones. Aunque se conoce que los estrógenos afectan a múltiples parámetros hemostáticos, el mecanismo molecular mediante el cual los estrógenos inducen trombosis no está aún aclarado.

Los estrógenos producen una elevación del factor de Von Willebrand a través de una estimulación directa de las células endoteliales, así como de su replicación celular<sup>5</sup>. Además, aumentan los niveles de los factores II, VII, VIII y X y del fibrinógeno, disminuyendo los del factor V. Se ha descrito también una disminución de los inhibidores de la hemostasia, como el inhibidor de la vía del factor tisular y de la antitrombina III<sup>6,7</sup>. La proteína C está aumentada con la toma de AHC, y concomitantemente también se elevan sus inhibidores, como la  $\alpha$ -1 antitripsina y la  $\alpha$ -2 macroglobulina<sup>6,8</sup>. Los niveles de proteína S disminuyen con el uso de AHC. Uno de los cambios más importantes es la inducción de una resistencia adquirida a la proteína C activada, sin que se conozca el mecanismo que la produce, aunque este efecto podría ser explicado en parte por la disminución de la proteína S<sup>9</sup>.

Estas modificaciones en los diferentes parámetros de la coagulación son más importantes cuando el AHC contiene progestágeno de tercera o cuarta generación, comparados con las inducidas por los que contienen progestágenos de segunda generación<sup>10</sup>. En relación con la fibrinólisis, la toma de AHC disminuye la concentración del PAI-1 e incrementa el activador del plasminógeno tisular, pero no está claro si estos cambios tienen relevancia clínica<sup>11</sup>.

Hay pocos estudios que analicen el efecto de los progestágenos solos sobre la hemostasis *in vivo*. Se ha demostrado que el uso de desogestrel y levonorgestrel producen una reducción de la actividad del factor VII y de la concentración plasmática de los fragmentos de protrombina, indicando que ambos progestágenos reducen la potencia de la vía de la coagulación dependiente del factor tisular y el *turnover* de la protrombina<sup>12</sup>. También se ha confirmado este efecto de los progestágenos sobre el factor VII con la drospirona<sup>13</sup>.

Se podría especular que la reducción de la actividad del factor VII inducida por los progestágenos podría ser debida a un incremento paralelo del inhibidor de la vía del factor tisular, que es el mayor regulador de esta vía de la coagulación y amortigua la acción del factor VII. En este sentido, se ha demostrado que los esteroides anabolizantes aumentan la concentración plasmática del inhibidor de la vía del factor tisular, y

por esta acción retrasan la generación de trombina a través de dicha vía<sup>14</sup>. Pero aún se requieren más estudios que analicen de forma detallada los efectos de los diferentes progestágenos sobre las distintas vías de la coagulación y de la fibrinólisis.

### Riesgo de ETV de los diferentes anticonceptivos hormonales

El riesgo de ETV de los AHC va a variar dependiendo de la dosis de estrógeno que contenga el AHC y del tipo de progestágeno. La mayoría de los AHC contienen etinilestradiol sintético en dosis bajas y un progestágeno. La dosis de etinilestradiol ha ido descendiendo desde los 105 µg de los primeros anticonceptivos hasta los actuales 20-35 µg, con una reducción muy importante del riesgo de ETV<sup>15</sup>.

El responsable del efecto protrombótico es el componente estrogénico (etinilestradiol). Los progestágenos que componen el AHC van a contrarrestar esa acción protrombótica con diferente intensidad, dependiendo del tipo de progestágeno.

Los progestágenos que contienen los AHC han cambiado a lo largo de los años, desde los llamados de segunda generación (levonorgestrel, norgestrel o norgestrona) hasta los de tercera generación (desogestrel o gestodeno) o los de cuarta generación (ciproterona, drospirinona).

Una revisión sistemática de la *Cochrane*, publicada en el 2014, pone de manifiesto que los AHC con progestágenos de segunda generación aumentan el riesgo de ETV (riesgo relativo [RR]: 2.8) pero en menor intensidad que los de tercera y cuarta generación<sup>16</sup>. En una revisión más reciente que incluye 22 estudios se demuestra que el uso de AHC con ciproterona, desogestrel, drospirinona o gestodeno se asoció a un aumento significativo del riesgo de ETV comparados con el uso de levonorgestrel (RR: 1,5-2). Cuando el análisis se restringió a los AHC de formulación monofásica con 30 µg de etinilestradiol, los resultados fueron similares. Los autores concluyen que, comparados con los AHC que contienen levonorgestrel, el uso de AHC con otros progestágenos es asociado con un discreto aumento del riesgo de ETV<sup>17</sup>. Una posible explicación para estos hechos es que el impacto directo sobre los factores protrombóticos y antitrombóticos de los progestágenos varía según el tipo de compuesto<sup>18</sup>.

También se ha demostrado un incremento del riesgo de ETV para los AHC administrados por vía

vaginal y transdérmica. En un estudio de cohortes, se objetivó un aumento de ese riesgo en 7,9 veces en las usuarias de parches transdérmicos de etinilestradiol + norelgestromina y de 6,5 veces para las que usaban anillos vaginales, en comparación con las mujeres que consumían AHC conteniendo levonorgestrel o norgestimato<sup>19</sup>.

El efecto protrombótico del AHC se debe fundamentalmente al etinilestradiol de su composición y al impacto que tiene este compuesto sobre la síntesis de proteínas por el hígado. Como alternativa a estos AHC con estrógeno sintético, han aparecido los AHC que contienen estrógenos naturales (estradiol o valerato de estradiol). Los datos disponibles muestran que las combinaciones de estradiol + acetato de nomegestrol y valerato de estradiol + dienogest son eficaces como anticonceptivos, bien tolerados y muestran un riesgo de ETV similar al de la combinación de etinilestradiol + levonorgestrel<sup>20,21</sup>.

Los anticonceptivos con solo progestágenos no contienen estrógenos. Pueden administrarse por vía oral (píldoras), vaginal (DIU con levonorgestrel), subcutánea (etonogestrel) o intramuscular (medroxiprogesterona). Su uso es mucho menos frecuente que los AHC. La mayoría de los anticonceptivos con solo progestágenos no aumentan el riesgo de ETV, a excepción de las inyecciones de medroxiprogesterona a dosis altas.

En un metaanálisis publicado en 2018, se muestra como el RR de estos anticonceptivos para ETV, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, fue de 1,06 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,70-1,62), 0,98 (IC del 95%: 0,66-1,47) y 1,02 (IC del 95%: 0,72-1,44), respectivamente<sup>22</sup>.

El análisis estratificado por vía de administración mostró que los anticonceptivos con solo progestágenos administrados por vía intramuscular (medroxiprogesterona *depot*) se asociaban a un aumento del riesgo de ETV (RR: 2,62; IC del 95%: 1,74-3,94). Las mujeres que usaron DIU con levonorgestrel presentaban una reducción del riesgo de ETV con un RR de 0,53 (IC del 95%: 0,32-0,89).

Estos autores concluyen que los anticonceptivos con solo progestágenos no se asocian a un incremento del riesgo de eventos cardiometabólicos, mientras que los inyectables con solo progestágenos aumentan el riesgo de ETV.

## Factores de riesgo a considerar antes de la prescripción de anticonceptivos hormonales

Dado que el efecto adverso más importante de los anticonceptivos hormonales combinados es la ETV, la decisión de la elección de uno de estos debe estar condicionada en primer lugar por el riesgo que tiene cada mujer de sufrir una ETV.

Los factores que van a determinar ese riesgo individual de ETV incluyen<sup>23</sup>:

- Historia personal de ETV.
- Historia familiar de eventos tromboticos.
- Edad (>35 años), índice de masa corporal (>35 kg/m<sup>2</sup>).
- Tabaquismo (>15 cigarrillos/día).
- Paresia de miembros inferiores.
- Inmovilización o cirugía mayor.
- Trombofilia personal conocida o en familiares de primer grado.

Las mujeres que desean usar un AHC deben consultar con una persona experta en métodos anticonceptivos antes de elegirlo. En esta primera consulta, se ha de realizar una historia clínica para detectar posibles características o antecedentes de la mujer que contraindiquen el uso de un AHC. Actualmente se recomienda el uso de una *checklist* (lista de verificación) que incluya las condiciones médicas que contraindican el uso de AHC, los factores de estilo de vida y la historia personal y familiar<sup>24</sup>.

El uso de estas *checklists* (Tabla 2), tanto en la entrevista personal como en una plataforma *online*<sup>25</sup>, va a permitir identificar a las mujeres con condiciones médicas en las que existe una contraindicación para el uso de AHC, o con factores de riesgo que hacen inasumible la toma de estos AHC (Tabla 2).

Es importante señalar que antes de la prescripción de un anticonceptivo hormonal no está indicado el estudio de trombofilia genética de forma generalizada, a menos que la mujer tenga antecedentes personales de ETV o historia de ETV en un familiar de primer grado<sup>23</sup>, debido la baja prevalencia de las trombofilias y al alto coste de su estudio.

En las guías, no se recomienda el uso de anticonceptivos hormonales combinados en la mujer que es portadora de una trombofilia genética<sup>26</sup>.

Un metaanálisis publicado por Van Vlijmen *et al.* en 2016<sup>27</sup> concluye que el uso de AHC no es recomendable en mujeres portadoras de trombofilia hereditaria de alto riesgo (déficit de antitrombina III, déficit de proteína C o S, homocigoto o doble heterocigoto para la

**Tabla 2. Condiciones médicas a valorar antes del uso anticoncepción hormonal combinada.**

Lactancia	Antecedente de enfermedad coronaria.
Postparto	Ictus previo.
Edad >35 años y tabaquismo	Enfermedad valvular cardiaca complicada.
Historia de cirugía bariátrica	Cardiopatía periparto.
Hipertensión arterial no controlada	Lupus con ACA+.
Antecedente de ETV	Migrañas con aura.
ETV aguda	Esclerosis múltiple con inmovilización.
Cirugía mayor	Cáncer de mama.
Trombofilias	Diabetes con complicaciones.
Trombosis venosa superficial	Enfermedad inflamatoria crónica.

Modificado de *FRSH Guideline*<sup>24</sup>.

mutación de factor V Leiden o 20210 de la protrombina) por el efecto aditivo en el riesgo de ETV.

Sin embargo, encuentran que ese efecto aditivo de las trombofilias de bajo riesgo (heterocigosis para factor V Leiden o mutación 20210 de la protrombina) es discreto y que los AHC podrían usarse en las portadoras de esas trombofilias cuando estas mujeres no presenten otros factores favorecedores de ETV y no toleren las otras alternativas de anticoncepción<sup>27</sup>.

En otro estudio, Khialani *et al.* describen cómo el efecto conjunto de los anticonceptivos combinados y las trombofilias genéticas va a depender del progestágeno que contengan. Cuando analizan los AHC compuestos por 30 µg de etinilestradiol y diferentes progestágenos, observan que los que contienen levonorgestrel se asocian a un menor riesgo de ETV en comparación con los que contienen gestodeno, desogestrel o ciproterona en las mujeres portadoras de una trombofilia genética<sup>28</sup>.

Por otro lado, no hay que olvidar que el riesgo de ETV debe ser analizado, tanto en el momento del inicio del tratamiento como a lo largo del mismo, porque se puede modificar por situaciones añadidas, como



son una cirugía programada o una inmovilización no prevista.

En los casos en los que la mujer va a ser sometida a una cirugía mayor o a una inmovilización prolongada, se aconseja cambiar cuatro semanas antes el AHC por otro más seguro, como las píldoras con solo progestágenos. En los escenarios en los que no se pueda sustituir el anticonceptivo, se deben optimizar las medidas de trombopprofilaxis adecuadas<sup>24</sup>.

No es conveniente iniciar un tratamiento hormonal combinado cuando está programada una cirugía mayor o una inmovilización, y es preferible esperar a que desaparezcan estos factores desencadenantes de ETV.

Actualmente las recomendaciones de las guías<sup>24</sup> y de los expertos<sup>28</sup> indican que la AHC se debe iniciar con un compuesto que contenga dosis bajas de etinilestradiol y levonorgestrel, para minimizar el riesgo de ETV. En los casos en que esta formulación no sea tolerada, se modificará a un combinado con un progestágeno de tercera o cuarta generación. En las mujeres que presenten factores de riesgo de ETV, se debe usar un anticonceptivo con solo progestágeno por vía oral o por vía vaginal (DIU levonorgestrel).

### Anticoncepción hormonal durante el tratamiento anticoagulante tras una ETV

Tras el diagnóstico de una trombosis en una mujer joven sin otro factor de riesgo de ETV diferente al uso de un AHC, por regla general, se suspende la toma de este. Sin embargo, este proceder no está exento de problemas. Por una parte, después de objetivarse la trombosis, se va a iniciar el tratamiento anticoagulante que, en unos casos, será con antivitaminas K, y en otros, con anticoagulantes de acción directa. Estos fármacos están contraindicados durante el embarazo, por lo que la mujer va a precisar algún método anticonceptivo para prevenir futuras gestaciones.

Por otra parte, a menudo, el AHC se ha prescrito como método anticonceptivo, pero también para controlar sangrados menstruales anómalos. La supresión del mismo y el inicio de la anticoagulación van a condicionar que ese sangrado vaginal se incremente de forma severa.

El 70% de las mujeres que recibe tratamiento anticoagulante sufren un sangrado vaginal intenso que las condiciona laboral y socialmente, y este varía según el anticoagulante usado. El problema reside en la definición de sangrado vaginal anómalo usado en

“ El tromboembolismo venoso es un efecto adverso importante de los anticonceptivos hormonales. ”

los diferentes trabajos. Los definidos como sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante son usados exclusivamente en los ensayos clínicos, y estos excluyen el muy frecuente sangrado vaginal intenso, que es crónico y recurrente, pero que no encaja en las definiciones de los anteriores.

Aunque las mujeres con sangrado vaginal intenso no requieren transfusiones o experimentan un descenso brusco de la hemoglobina, frecuentemente desarrollan ferropenia, y a veces severa, pero no siempre solicitan la atención de un médico. Por tanto, este sangrado vaginal intenso y anómalo está infraestimado y poco representado en los diferentes estudios<sup>29</sup>.

Una de las opciones de tratamiento del sangrado vaginal anómalo durante una terapia anticoagulante es el tratamiento hormonal, bien manteniendo el AHC tras el desarrollo de la ETV y durante el periodo de anticoagulación o introduciéndolo de nuevo. No existen muchas evidencias sobre el riesgo de recurrencias de la ETV cuando se mantiene o se introduce el tratamiento hormonal durante la anticoagulación.

Los datos más consistentes provienen del ensayo EINSTEIN, en el que se compara el rivaroxabán con la warfarina en más de 8.000 pacientes con ETV aguda. En un análisis *post hoc*, se estudian 475 mujeres que además estaban expuestas a tratamiento hormonal durante la anticoagulación (306 con AHC, 217 con solo progestágenos, 48 con uso secuencial de diferentes terapias hormonales). Todas estas mujeres tuvieron un riesgo de ETV similar al de las 1.413 mujeres <60 años que no usaron tratamiento hormonal<sup>30</sup>.

El hecho de tener una ETV contraindica el uso de anticoncepción hormonal, sobre todo combinada, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, que considera el riesgo de ETV inaceptable<sup>26</sup>. Sin embargo, otras guías, como la de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, incluyen la continuación de los AHC como una opción en aquellas mujeres con ETV mientras que permanezcan con

tratamiento anticoagulante. Ahora bien, aconsejan el uso de AHC de bajo riesgo que contengan dosis bajas de etinilestradiol y levonorgestrel<sup>31</sup>.

Actualmente, algunos autores recomiendan continuar con el AHC hasta unas seis semanas antes de la supresión de la anticoagulación, y cambiar en ese momento a un anticonceptivo con solo progestágeno, bien píldoras, DUI con levonorgestrel o implantes subcutáneos<sup>23</sup>. En ese sentido, el DIU con levonorgestrel en un método eficaz de contracepción, que no aumenta el riesgo de ETV<sup>32-34</sup> y que reduce el sangrado vaginal anómalo de forma eficaz en mujeres anticoaguladas con antivitaminas K<sup>35</sup>.

### Anticoncepción tras la supresión del tratamiento anticoagulante

La ETV relacionada con el uso de anticoncepción hormonal combinada es considerada como una ETV con factor de riesgo transitorio, y recomiendan una duración del tratamiento anticoagulante de entre 3-6 meses<sup>36</sup>. Sin embargo, algunas guías, como la de la Sociedad Europea de Cardiología, recomiendan un tratamiento anticoagulante indefinido en las mujeres con ETV relacionada con la toma de estrógenos al estimar un riesgo de recurrencias 3-8% por año<sup>37</sup>.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis y una revisión sistemática en la que describen el riesgo de recurrencia de ETV relacionada con el uso de anticonceptivos combinados. El riesgo estimado en este estudio fue bajo, con una tasa agrupada de 1,57 por 100 pacientes/año, lo que sugiere que un tratamiento corto entre 3-6 meses es apropiado para evitar las recurrencias<sup>38</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, se puede mantener el AHC mientras la mujer recibe tratamiento anticoagulante, pero este debe sustituirse por un solo progestágeno seis semanas antes de retirar la anticoagulación.

La información disponible acerca del uso de tratamiento hormonal en la mujer que ya ha sufrido una ETV y no está anticoagulada es escasa. Un estudio analiza el riesgo de recurrencia de ETV tras la reintroducción de la AHC en mujeres que ya han suprimido la anticoagulación<sup>39</sup>.

Este trabajo incluye 172 mujeres con ETV previa relacionada con AHC. De estas, 160 finalizaron la anticoagulación, y la incidencia de ETV recurrente fue

del 5,1% al año y 14% a los cinco años. El 100% de las mujeres que reiniciaron el uso de AHC tras finalizar la anticoagulación sufrieron una recurrencia, comparadas con el 20% que usaron anticonceptivos con solo progestágeno.

En otro trabajo se estudia el riesgo de recurrencia de ETV en mujeres con trombosis previas expuestas a anticoncepción con progestágenos orales o DIU de levonorgestrel durante una media de 2,5 años. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de ETV en las mujeres expuestas a los progestágenos (10,6/1.000 mujeres/año, IC del 95%: 4,8-23,7) comparadas con las no expuestas a ese tratamiento hormonal (18,6/1.000 mujeres/año, IC del 95%: 12,9-26,7)<sup>40</sup>.

Las guías<sup>24,26</sup> contraindican el uso de AHC en mujeres con historia de ETV si no reciben tratamiento anticoagulante. Por el contrario, ya que los anticonceptivos con solo progestágenos no se asocian a un incremento del riesgo de ETV, parece razonable indicar su prescripción en las mujeres con antecedentes de ETV que han finalizado el tratamiento anticoagulante<sup>41</sup>.

### Características de la TVP y la EP durante el embarazo-puerperio

El embarazo y el puerperio son periodos de riesgo elevado para padecer un episodio de ETV, de tal forma que se ha estimado que, durante el embarazo, aumenta hasta en diez veces el riesgo preconcepcional de la mujer durante esos nueve meses, y hasta cinco veces más durante las seis semanas del puerperio<sup>42</sup>, pudiéndose cuantificar que hasta un tercio de los episodios de TVP ocurren durante el puerperio<sup>43</sup>.

En términos generales, se ha establecido que uno de cada 500 embarazos/puerperios padecerá un episodio de ETV, siendo el 75% de ellos en forma de TVP de miembros inferiores, repartiéndose por igual en los tres trimestres del embarazo<sup>43</sup>. La importancia de esta entidad aún se ve incrementada por el hecho de que actualmente la EP supone la principal causa de muerte materna en los países desarrollados durante el embarazo-puerperio<sup>44</sup>.

La elevada incidencia de eventos de ETV durante el embarazo-puerperio se debe a que confluyen los tres elementos de la tríada de Virchow. Existe una mayor estasis venosa secundaria al efecto de los estrógenos, por un efecto mecánico, debido a la compresión del útero grávido sobre las venas de la pelvis (venas ilíacas). En segundo lugar, existe un daño endotelial veno-

so, sobre todo en el momento del parto, incrementado cuando el parto es instrumental. Y finalmente, existe una mayor hipercoagulabilidad que pretende proteger a la mujer gestante de un riesgo hemorrágico elevado tanto durante el embarazo como en el periodo del parto<sup>45</sup>.

Todas las anteriores características determinan que la TVP de miembros inferiores sea más frecuentemente (90%) de localización izquierda en las pacientes gestantes/puérperas. Aún más, son más proximales, con una localización preferentemente iliocofemoral en tres cuartas partes de los casos, siendo muy infrecuente la localización en las piernas<sup>46</sup>.

## ETV EN EL EMBARAZO Y EL PUERPERIO

### Diagnóstico de la ETV durante el embarazo-puerperio

El proceso diagnóstico de la TVP y de la EP durante el embarazo tiene una serie de particularidades motivadas por las características diferenciales con las mujeres no gestantes y por el hecho de tener que limitar la radiación empleada para minimizar los efectos secundarios sobre las mamas de la madre y sobre el feto.

#### Utilidad del dímero D

La utilidad de la determinación de los valores sanguíneos de dímero D durante la gestación se ve limitada por el hecho de que, durante toda ella, sus valores están persistentemente elevados, con una gran variabilidad y sin un valor de corte de la normalidad que facilite emplearlo con su característica principal de tener un valor predictivo negativo elevado. Por ello, la utilidad del dímero D en el proceso diagnóstico de un episodio de ETV durante el embarazo/puerperio viene determinada por los infrecuentes casos con valores normales (no elevados) y con una ecografía venosa de compresión negativa<sup>47</sup>.

En una reciente revisión sistemática en la que se evaluó la capacidad diagnóstica de los valores de dímero D durante la gestación, se concluyó que estos podían excluir de forma segura una TVP si su prevalencia era baja o intermedia o si la probabilidad clínica de la enfermedad era improbable, todo ello gracias a haber presentado una sensibilidad del 99,5% (95% del

IC: 95,0-100%) y un valor predictivo negativo del 100% (95% del IC: 99,19-100%) en todas las categorías de prevalencia y de probabilidad clínica de forma global<sup>48</sup>.

### Diagnóstico de la TVP de miembros inferiores

El diagnóstico de la TVP de miembros inferiores en las gestantes sigue el mismo esquema que en las mujeres no gestantes, es decir, la realización de una ecografía venosa de compresión como método de elección, teniendo en cuenta las particularidades de la forma de presentación habitual. Por ello, la ecografía venosa de compresión no debe circunscribirse a la exploración de tres puntos o a la exploración completa del sistema venoso profundo, desde la vena femoral común a la poplítea (incluso a los troncos tibioperoneos), sino que tendrá que prestar una especial atención a la afectación iliaca, es decir, pélvica.

Las venas iliacas son de difícil acceso a la ecografía, máxime en una paciente gestante, por lo que no es posible pretender que la ausencia de compresión en un segmento venoso sea el criterio diagnóstico, sino que habrá que complementarlo con métodos indirectos, como la variación en el flujo venoso durante la inspiración con la paciente en decúbito lateral izquierdo<sup>49</sup>.

En los casos en los que no se consigue un diagnóstico certero de TVP de miembros inferiores con la ecografía venosa de compresión, cabría la posibilidad de repetirla al cabo de 3-7 días, siguiendo el fundamento de que hasta un 20% de los TVP distales (difícilmente accesibles a la ecografía venosa de compresión) progresan a venas proximales en menos de una semana. Pero en la mujer gestante, este razonamiento tiene una utilidad limitada, ya que la mayoría de las TVP de miembros inferiores asientan en el territorio iliaco, no en las venas distales. Por ello, la siguiente prueba diagnóstica de imagen debe ser aquella que consiga visualizar las venas pélvicas, como es la resonancia magnética sin gadolinio, capaz de diagnosticar la práctica totalidad de las TVP pélvicas<sup>50</sup>.

La posibilidad de utilizar otras técnicas de diagnóstico de la TVP de miembros inferiores en las pacientes gestantes pasa por estimar el riesgo asociado a la radiación recibida por el feto durante la exploración. Así, la flebografía, que fue la prueba de referencia diagnóstica hasta la llegada de la ecografía venosa de compresión y que en la gestante podría tener su utilidad, dada la localización preferente de la TVP en territorio iliaco, queda relegada, al considerarse su potencial teratogénico y oncogénico.

“

**El DIU de levonorgestrel o las píldoras con solo progestágenos no parecen aumentar el riesgo de ETV.**

”

Lo mismo sucede cuando se valora la realización de una flebografía por TC (flebo-TC) para realizar la aproximación diagnóstica. El potencial teratogénico de estas técnicas es realmente bajo, habiéndose estimado que la realización de una flebografía con protección abdominal supone una exposición fetal inferior a 0,5 miligrays (mGy), que aumenta a 3,2 mGy cuando se retira la protección<sup>51</sup>, muy por debajo del límite de 150 mGy que algunos estudios han establecido como teratogénicos, si bien otros han llegado a determinar una incidencia de tumores del doble con exposiciones inferiores a 50 mGy, lo que supondría una incidencia de 0,1-0,2% en el primer año de vida<sup>52</sup>. La exposición fetal a la radiación emitida al realizar un flebo-TC es superior a la de la flebografía, motivo por el que no se incluye en el proceso diagnóstico.

Las reglas de predicción diagnóstica de TVP de miembros inferiores durante el embarazo tienen una limitada utilidad, toda vez que la mujer gestante puede presentar un aumento de perímetro del miembro inferior izquierdo que se puede confundir con una TVP.

En un estudio prospectivo en el que se incluyeron 14 gestantes con sospecha de un primer episodio de TVP, se estableció que el acrónimo LEft podía identificar a las pacientes con alto riesgo de padecer una TVP.

Las tres variables que conforman esta regla de predicción son: presentar síntomas/signos en el miembro inferior izquierdo (L = *left*), edema del miembro inferior (E = edema, entendiéndose con ello una diferencia de al menos 2 cm en el perímetro de la pantorrilla respecto a la contralateral) y presentación en el primer trimestre (Ft = *first trimester*)<sup>53</sup>.

En el estudio original, todas las pacientes que fueron diagnosticadas de TVP tuvieron al menos uno de los criterios, y, al contrario, las que tuvieron al menos una variable tenían una probabilidad del 16,4% de padecer una TVP.

Varios estudios han intentado validar esta regla de predicción LEft en poblaciones diferentes a la original, y aunque los resultados han sido similares a los de la cohorte original, recomiendan que, en el proceso diagnóstico de una gestante con sospecha de una TVP de miembros inferiores, se utilice no de forma aislada, sino en conjunto, con la determinación de los valores del dímero D y de la ecografía de compresión<sup>54</sup>.

El proceso diagnóstico de la TVP de miembros inferiores en la mujer púérpera es similar a la paciente no gestante, teniendo en cuenta que los valores plasmáticos de dímero D descenderán de forma progresiva durante las semanas posteriores al parto, por lo que su valor predictivo negativo permanecerá inalterado.

Durante la gestación, la combinación de las pruebas anteriormente mencionadas pueden quedar engranadas de tal forma que se optimice la capacidad diagnóstica con el menor riesgo para el feto.

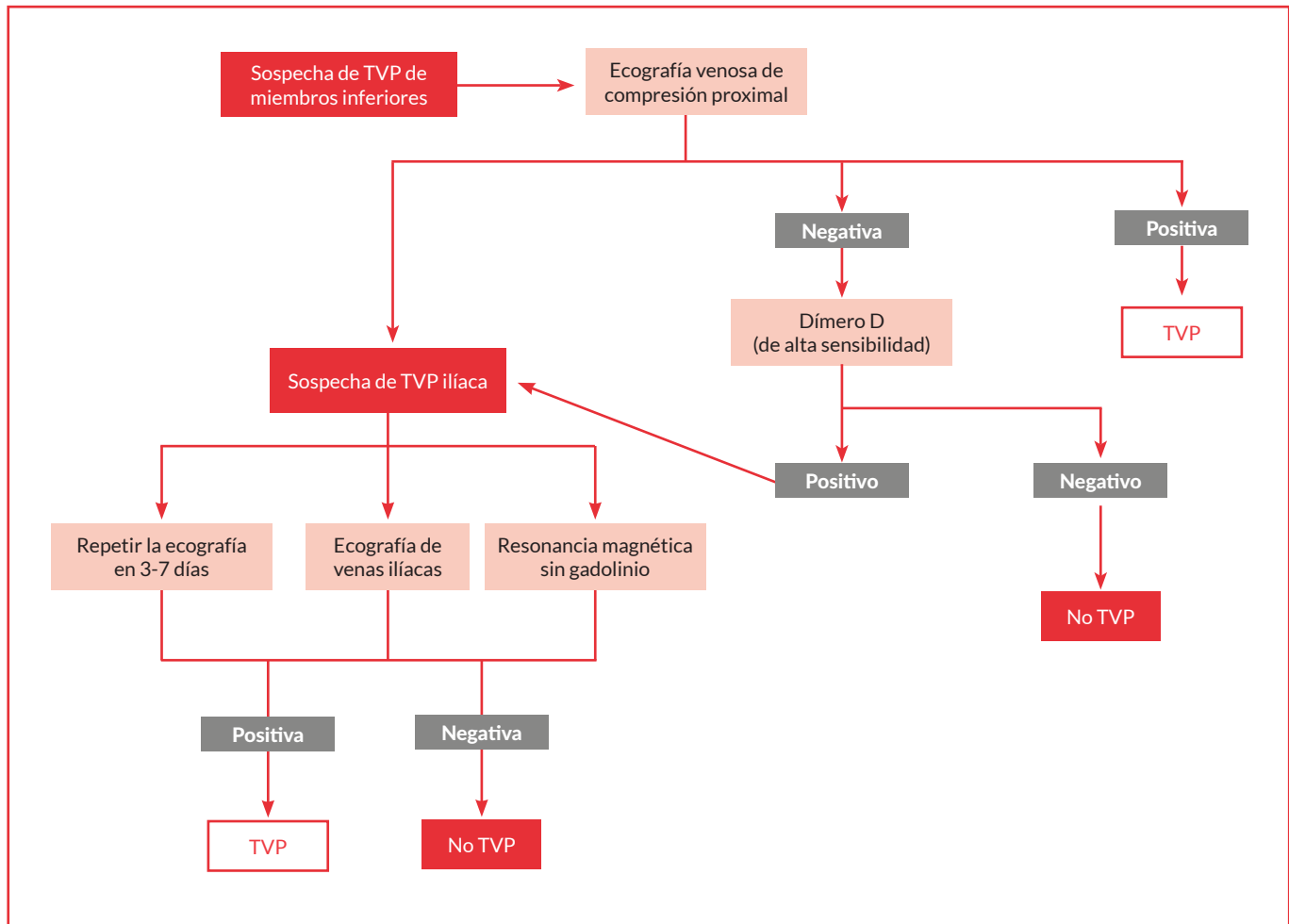
Entre los algoritmos diagnósticos propuestos, destaca el expuesto en la Figura 2, en el que se incluyen las diferentes exploraciones que, por otro lado, podrían ensamblarse de algún otro modo, sobre todo en relación a la probabilidad de la sospecha clínica y a la disponibilidad de medios<sup>55</sup>. La utilidad del dímero D quedaría relegada a descartar definitivamente una TVP en una gestante con ecografía venosa de compresión negativa y un valor del dímero D normal, situación altamente improbable durante el embarazo.

En el caso de que una ecografía venosa de compresión detectara una región venosa con ausencia de compresibilidad, la TVP quedaría diagnosticada, teniendo en cuenta que hay que reforzar el hecho de que los signos indirectos de TVP no son válidos en el sistema venoso profundo distal a la vena femoral común. Solo en el caso de sospecha de TVP de vena iliaca (común y/o externa), este último signo podría tener valor diagnóstico, aunque habría que intentar realizar un diagnóstico objetivo por medio de una ecografía venosa iliaca, una estrategia de repetición de la ecografía venosa a los 3-7 días de la primera ecografía no diagnóstica o la realización de una resonancia magnética sin contraste (Figura 2).

#### **Diagnóstico de la embolia pulmonar**

Los síntomas de la EP durante la gestación y el puerperio son similares a los de la paciente no gestante, no debiéndose retrasar el proceso diagnóstico por las graves implicaciones que podría suponer el retraso terapéutico. El procedimiento diagnóstico de la EP está marcado por la limitación de la radiación

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la trombosis venosa profunda de miembros inferiores en la gestante.



TVP: trombosis venosa profunda.  
Modificado de Bates *et al.*<sup>55</sup>.

que puede recibir el feto en sus diferentes fases de desarrollo intraútero y por la capacidad diagnóstica de las exploraciones a realizar. La dosis de radiación basal absorbida durante un embarazo normal es de 0,5-1 mGy.

En las dos primeras semanas de gestación, dosis de 50-100 mGy pueden producir un fallo en la implantación, con el consiguiente aborto precoz, o no ser determinantes en un daño del embrión por la alta capacidad de reparación de las células del blastocisto dañadas (periodo del “todo o nada”).

El embrión en crecimiento y el feto son más vulnerables a los efectos de la radiación entre las semanas 8 y 15 de gestación, asumiéndose que se pueden producir malformaciones congénitas, alteraciones del

crecimiento o abortos cuando la dosis de radiación absorbida es superior a 100-200 mGy<sup>56</sup>.

Las cantidades de radiación que son absorbidas por el feto con cualquier exploración radiológica cae por debajo del umbral de 100-200 mGy, siendo menor la radiación recibida por el feto cuanto menor sea la edad gestacional, puesto que la distancia del feto al tórax materno (donde se concentra la radiación emitida por la prueba radiológica) es mayor<sup>57</sup>.

Las radiaciones maternas y fetales recibidas con las pruebas radiológicas quedan resumidas en la Tabla 3. A pesar de estas bajas dosis de radiación recibidas por el feto, los “modelos de riesgo lineal sin umbral” aceptados actualmente establecen la hipótesis de que las radiaciones ionizantes pueden causar cáncer a cualquier

**Tabla 3. Dosis de radiación materna y fetal relacionada con diferentes exploraciones diagnósticas del tromboembolismo venoso.**

Exploración radiológica	Exposición fetal (mGy)	Exposición materna (mGy)
Radiografía de tórax (dos proyecciones)	0,001-0,01	<0,01
Gammagrafía pulmonar de ventilación con Tc <sup>99m</sup>	0,1-0,3	<0,01
Gammagrafía pulmonar de perfusión de baja dosis	0,1-0,6	0,2-1,2
Angio-TC pulmonar	0,01-0,66	7-70
Angiografía pulmonar convencional	2,2-3,7	15-20
Flebografía convencional	3-6	0,5-2
Flebo-TC de las venas ilíacas	1-50	10-50

mGy: miligray; TC: tomografía computarizada; Tc<sup>99m</sup>: tecnecio de masa atómica 99. Modificada de Linnemann *et al.*<sup>57</sup>.

dosis, es decir, un riesgo estocástico de carcinogénesis tras la exposición a la radiación en el útero. Por ello, se intenta minimizar el riesgo de exposición del feto.

Además, se debe considerar la exposición de las mamas maternas a la radiación, pues son especialmente sensibles durante la gestación, por encontrarse en un periodo glandular proliferativo, sobre todo cuando se realiza una angio-TC pulmonar. Se ha llegado a estimar que este expone a una mujer de 35 años a un 14% de exceso de riesgo de cáncer de mama respecto al riesgo de la población general de esa edad<sup>58</sup>, aunque con la reducción de la dosis de radiación de las angio-TC pulmonares actuales, se ha estimado que no existe tal riesgo a corto plazo, quedando pendiente de valoración su incidencia a largo plazo<sup>59</sup>, algo que podría minimizarse aún más si se utiliza la protección radiológica de las mamas.

Otro aspecto a considerar es el potencial riesgo de hipotiroidismo fetal inducido por los contrastes yodados administrados a la madre gestante. Este riesgo se considera extremadamente bajo y, por otra parte, su potencial teratógeno no ha sido demostrado ni en estudios animales. No obstante, el cribado universal de hipotiroidismo que se realiza a todos los recién nacidos limitaría su impacto en ellos. En el caso de utilizar el contraste yodado en el puerperio, la lactancia del recién nacido no se debe ver alterada, pues menos del 1% del contraste yodado administrado a la madre es excretado por la leche materna<sup>60</sup>.

Respecto a las exploraciones radiológicas diagnósticas de embolia pulmonar, hay que considerar algunas

otras particularidades, además del nivel de radiación expuesto anteriormente.

La ecografía venosa de compresión de los miembros inferiores, cuya finalidad sería diagnosticar una TVP que obligara a iniciar un tratamiento anticoagulante y pudiera obviar la realización de más pruebas radiológicas en relación con el diagnóstico de una EP, puede ser de ayuda en el caso de ser positiva, pero como se ha visto en el apartado del diagnóstico de la TVP en la embarazada, tiene una serie de particularidades que obligarían a centrarse en el diagnóstico de la EP en el caso de que se sospechara que la gestante presenta una EP.

Otra exploración ecográfica potencialmente útil en el diagnóstico de la EP es la ecocardiografía transtorácica, sin riesgo de radiación para la madre y el feto, en el que la presencia de una sobrecarga ventricular derecha aguda estuviera presente.

El dilema fundamental asienta en elegir entre una angio-TC pulmonar y una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión para el diagnóstico de la EP. En general, el 70% de las gammagrafías de perfusión son normales, y solo un 5-10% son diagnósticas de EP, lo que conllevaría la necesaria realización de una gammagrafía de ventilación en el resto (20-25%) y el aumento de la dosis de radiación expuesta.

Existe un consenso amplio, desde hace más de una década, de que la gammagrafía pulmonar debería utilizarse en el caso de que la radiografía de tórax de la gestante fuera normal, dado que permite minimizar la radiación materna, mientras que la angio-TC pul-

monar debería reservarse para aquellas gestantes con radiografía de tórax anormal, situación en la que la gammagrafía presenta más limitaciones diagnósticas y la angio-TC pulmonar permite obtener diagnósticos alternativos, máxime con los recientes dispositivos de TC multidetector y la utilización de bajas dosis de radiación<sup>61</sup>.

La utilización de la resonancia magnética en el diagnóstico de la EP se ve limitada a que tiene una inferior sensibilidad en la detección de trombos/émbolos más allá de la región segmentaria, con la limitación adicional de la recomendación de no utilizar gadolinio como método de contraste, por los posibles efectos secundarios sobre el feto.

En cuanto a la arteriografía pulmonar, prueba de referencia en el diagnóstico de la EP, obviamente ve muy restringido su uso a situaciones clínicas en las que las exploraciones anteriores no fueran diagnósticas y en situaciones de compromiso vital, utilizándose la vía venosa braquial en lugar de la femoral para minimizar la exposición fetal a la radiación<sup>62</sup>.

Con todas las características diferenciales indicadas y con la intención de la optimización de los recursos, se ha establecido un algoritmo diagnóstico en la mujer gestante con sospecha de embolia pulmonar. El algoritmo para la mujer en el periodo del puerperio se limitaría a una aproximación diagnóstica, como en la mujer no gestante, con la salvedad de tener en consideración los efectos secundarios de los contrastes intravenosos y los radioisótopos en la lactancia. El algoritmo diagnóstico queda reflejado en la Figura 3. En el caso del diagnóstico de la EP, aunque es posible apoyarse en el valor plasmático del dímero D, al igual que en la TVP de miembros inferiores, solo es útil para excluir un episodio de ETV, pero debido a la potencial gravedad de la EP, se considera que la sospecha clínica de EP es lo suficientemente poderosa como para continuar con todo el procedimiento diagnóstico.

Así, en el caso de la EP, pudiera iniciarse el tratamiento con una HBPM o incluso con heparina no fraccionada (HNF), como si se hubiera confirmado la enfermedad, en el caso de que la situación clínica no permitiera esperar al resultado diagnóstico, la sospecha clínica fuera alta y el riesgo de iniciar el tratamiento anticoagulante fuera bajo.

Con el objeto de minimizar la exposición fetal al riesgo de irradiación, en el caso de que la gestante tuviera signos/síntomas de TVP, se iniciaría el proceso diagnóstico con la realización de una ecografía venosa

“

**El diagnóstico de la ETV durante el embarazo es difícil, tanto de la TVP como de la EP.**

”

de compresión, pero con la consideración especial, ya comentada anteriormente, de que la mayoría de las TVP en esta situación suele tener una localización ilio-cofemoral, y que no será posible emplear la estrategia de ecografías seriadas en el caso de que la primera ecografía realizada fuera negativa. Desde el punto de vista práctico, esta exploración debería ser la primera a realizar, dada su inocuidad, independientemente de que la gestante tuviera datos de TVP, sobre todo porque su diagnóstico implicaría el mismo tratamiento anticoagulante que si la paciente tuviera una EP sin inestabilidad clínica.

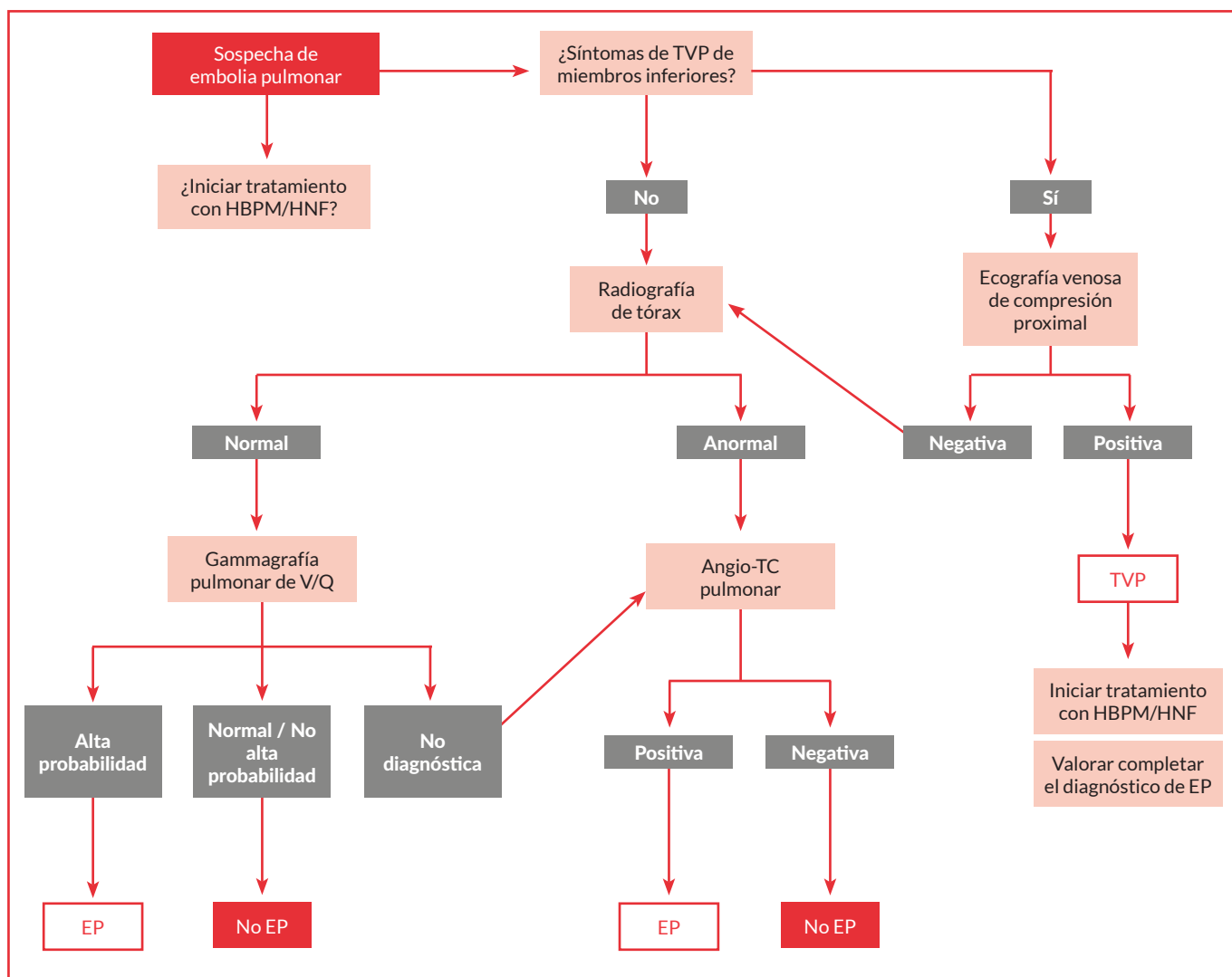
La siguiente exploración a realizar sería una radiografía de tórax, dado que sus hallazgos determinan la mayor utilidad de la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión y de la angio-TC pulmonar en los casos en que fuera normal o anormal, respectivamente. Si alguna de las dos fuera no diagnóstica, se tendría que valorar la realización de la otra exploración<sup>44,57,63</sup>.

La situación de la ecocardiografía transtorácica en el algoritmo diagnóstico, dada su inocuidad, debería ser en las primeras etapas, máxime teniendo en cuenta que solo sería diagnóstica de EP en el caso de descubrir un trombo en las cavidades cardíacas derechas y, de forma indirecta, al determinar una sobrecarga sistólica aguda ventricular derecha<sup>44,57</sup>.

Se ha definido un algoritmo de predicción diagnóstica que utiliza diferentes criterios clínicos y valores plasmáticos de dímero D para optimizar la realización de una prueba diagnóstica objetiva de EP como es la angio-TC pulmonar. Esta escala YEARS<sup>64</sup> adaptada a la mujer gestante ofrece un esquema variable según los síntomas/signos de la paciente y los valores de dímero D (Figura 4).

El algoritmo juega con la sensibilidad y la especificidad de los signos clínicos y la cuantificación de la determinación de dímero D para excluir una EP cuan-

**Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la embolia pulmonar en la gestante.**



EP: embolia pulmonar; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; TVP: trombosis venosa profunda; V/Q: ventilación/perfusión.

Modificado de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia<sup>63</sup> y Linnemann *et al.*<sup>57</sup>.

do la probabilidad clínica es baja y para realizar una angio-TC pulmonar cuando mayor es la probabilidad pretest de que presente una EP.

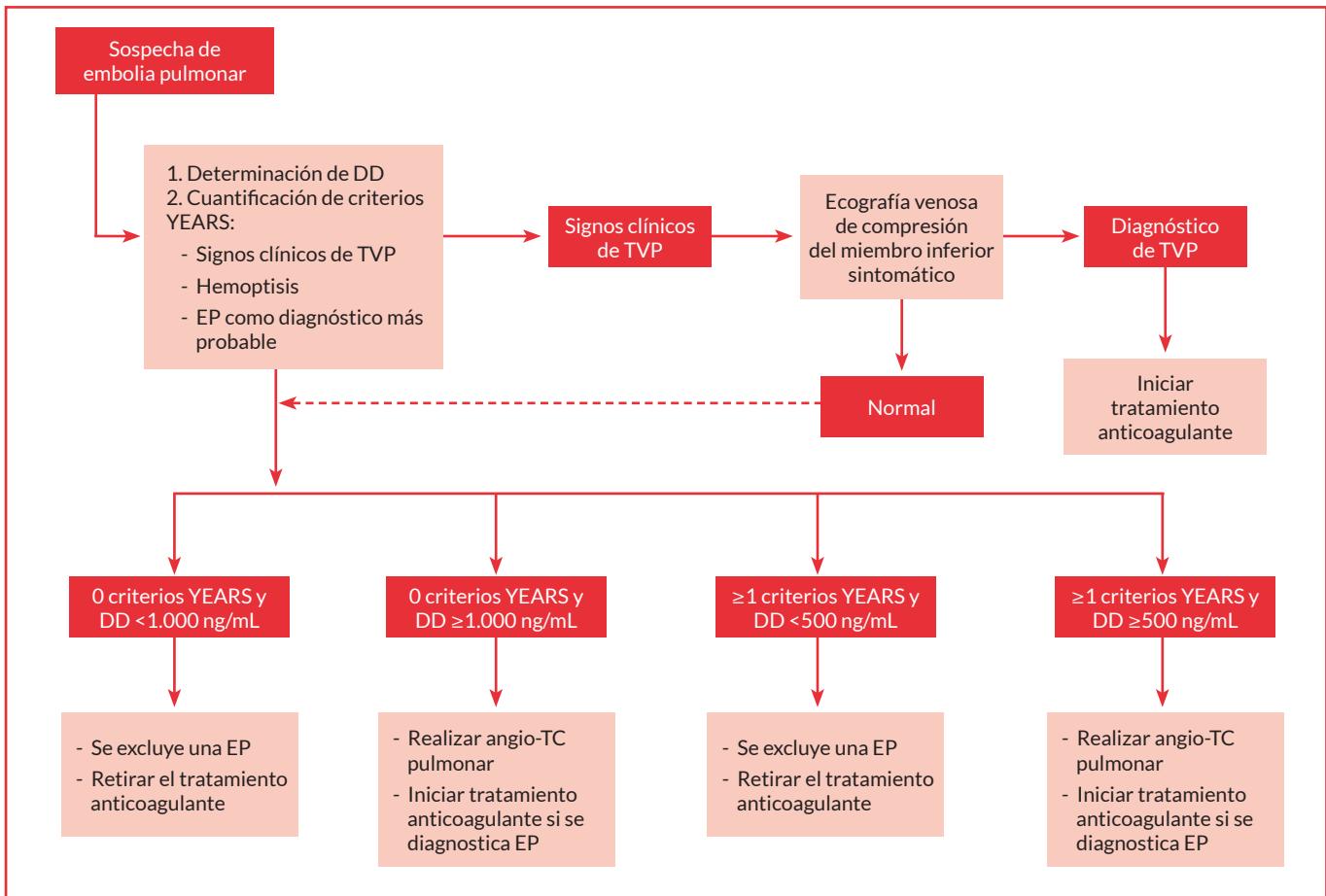
En cualquier momento, si la paciente se diagnostica de TVP de miembros inferiores, se asume la presencia de una EP y se inicia el tratamiento anticoagulante sin esperar a confirmar la EP. Se definen inicialmente unos criterios clínicos denominados YEARS que incluyen la presencia de signos clínicos de TVP (no necesariamente diagnosticada de forma objetiva), la presencia de hemoptisis y el diagnóstico de EP como entidad más probable ante los síntomas/signos de la gestante.

En aquellas gestantes que no presentan ningún criterio YEARS y tengan un valor de dímero D inferior a 1.000 ng/mL, se podría excluir una EP sin realizar angio-TC pulmonar. En el caso de que no tuvieran ningún criterio YEARS, pero el valor del dímero D fuera de al menos 1.000 ng/mL, habría que realizar una angio-TC pulmonar, pues es alta la probabilidad de que la paciente presente una EP.

Como tercera posibilidad, estaría el caso en que la gestante presentara al menos un criterio YEARS con un valor de dímero D inferior a 500 ng/mL, situación en la que nuevamente se puede excluir sin realizar una



**Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la embolia pulmonar en la gestante según el protocolo YEARS adaptado.**



DD: dímero D; EP: embolia pulmonar; TC: tomografía computarizada; TVP: trombosis venosa profunda.

Modificado de Van der Pol *et al.*<sup>64</sup>.

angio-TC pulmonar. Finalmente, si la gestante presenta al menos un criterio YEARS y el valor de dímero D es de al menos 500 ng/mL, habría que realizar una angio-TC pulmonar, dada que es alta la probabilidad de que presente una EP (Figura 4)<sup>64</sup>.

En el estudio original, se incluyeron un total de 498 gestantes, en 20 de las cuales (4,0%) se diagnosticó una EP. Durante el seguimiento, no se diagnosticó ningún caso de EP y solo uno de TVP de miembros inferiores.

Este algoritmo se mostró igualmente útil en todos los trimestres del embarazo, y gracias a él, se consiguió evitar realizar una angio-TC pulmonar en el 32% de las gestantes en el primer trimestre y en el 65% en el tercer trimestre. La validación externa de la eficiencia de este algoritmo rápidamente se comprobó retrospectivamente en una cohorte de pacientes en la

que se realizaba un estudio diagnóstico prospectivo de EP en la mujer gestante<sup>65</sup>.

En este estudio, se concluyó que, de haber utilizado este algoritmo diagnóstico, se habría excluido una EP y se habría evitado realizar una angio-TC pulmonar en el 20% de las gestantes.

### Tratamiento de la ETV durante el embarazo-puerperio

Durante la gestación, la utilización de algunos fármacos anticoagulantes utilizados para el tratamiento de la ETV tiene limitado su uso. Así, hay una serie de fármacos que no es posible utilizar, como son los anticoagulantes orales directos o fondaparinux, o que tienen efectos secundarios inadmisibles (teratogenicidad),



**El tratamiento de la ETV durante el embarazo debe incluir las 6 semanas postparto y durar al menos 3 meses.**



como son los antivitamina K, y su uso se ve relegado a circunstancias muy especiales. Por ello, el tratamiento anticoagulante de elección de la ETV durante la gestación es la HBPM o, en su caso, la HNF.

No existen ensayos clínicos en gestantes sobre las diferentes opciones terapéuticas anticoagulantes, por lo que las recomendaciones del tratamiento anticoagulante se han obtenido de la extrapolación de los estudios en no gestantes y de las consideraciones fisiopatológicas anteriormente mencionadas. Así, la recomendación actual es la utilización de una HBPM a dosis terapéuticas.

Las HBPM no atraviesan la barrera placentaria, por lo que no producen ningún efecto deletéreo en el feto, al igual que la HNF, aunque esta última, debido a su difícil manejo intravenoso, tiene un uso muy restringido. La posología de la HBPM dependerá de lo indicado en su ficha técnica, no debiendo modificarse esta por la situación de embarazo, aunque se recomienda utilizar una HBPM con una posología de una vez al día en lugar de dos veces al día<sup>66</sup>.

En este sentido, algunos estudios han comprobado que los niveles de antifactor X activado (anti-Xa), con los que se ha intentado comprobar el efecto terapéutico de las HBPM administradas durante el embarazo, eran más bajos con las HBPM cuya posología era de una vez que con aquellas que era dos veces al día, que presentaban un mayor perfil terapéutico teórico. No se ha comprobado que este hecho tenga repercusión clínica, por lo que actualmente se sigue recomendando la posología de una vez al día con HBPM en los tres trimestres de la gestación, y no se recomienda de forma rutinaria la utilización de los niveles de actividad anti-Xa para gestionar el régimen terapéutico o el tipo de HBPM utilizada<sup>66</sup>.

La modificación de la dosis de HBPM durante los trimestres del embarazo acorde a la ganancia de peso de la gestante es otro aspecto a considerar. Aunque el volumen de distribución de la HBPM aumenta en la gestante debido a su ganancia de peso, una parte de ese peso se debe al feto, la placenta, los anejos, etc., lugares a los que la HBPM no va a difundir. A pesar de ello, en general, se recomienda modificar la dosis de HBPM administrada según el peso total de la gestante.

Por otra parte, algunos autores consideran que se debe modificar la posología de la HBPM cuando se acerca el momento del parto, con el objeto de asegurar una exposición a unos niveles plasmáticos inferiores de HBPM y así minimizar el riesgo de hemorragia durante el parto. Aunque los resultados de los estudios son contradictorios, en general, se prefiere esta aproximación, porque además permite programar con más seguridad la inserción del catéter epidural para anestesia<sup>66</sup>.

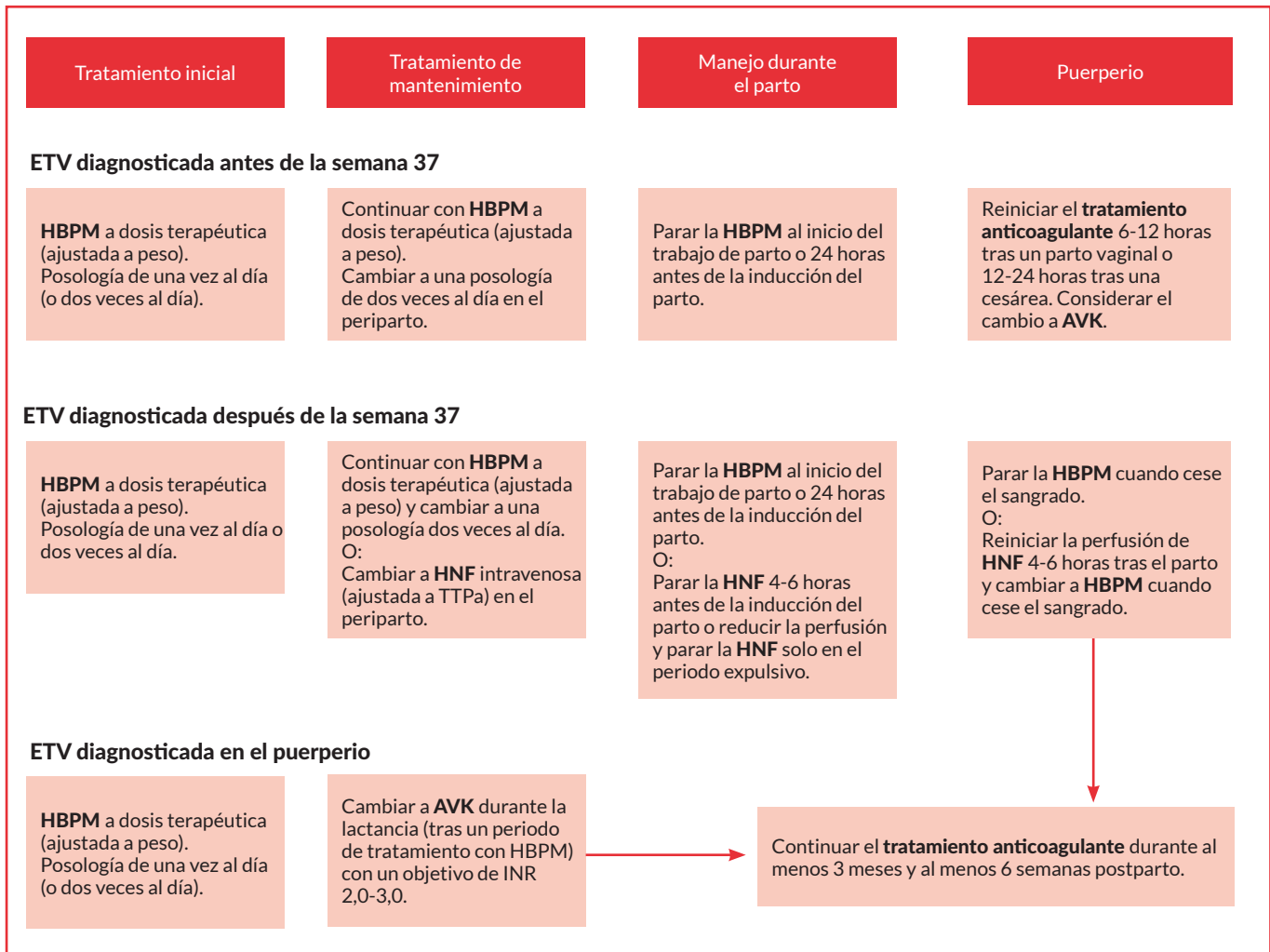
Algunos autores recomiendan un diferente régimen terapéutico según el inicio del tratamiento anticoagulante durante la gestación. Así, se iniciaría el tratamiento con HBPM si la ETV se diagnostica antes de la semana 37, con una posología de una o dos veces al día, mientras que si se diagnostica tras la semana 37, se inicia el tratamiento anticoagulante con un régimen de HBPM dos veces al día (Figura 5).

En el primer caso, se pararía la HBPM al menos 24 horas antes del parto programado o al inicio del trabajo de parto, mientras que en el segundo caso, se iniciaría una perfusión de HNF en el periparto que se pararía al menos 4-6 horas antes del parto programado, o se enlentecería y pararía la perfusión solo en la fase de expulsión. En el primer caso, se reiniciaría la anticoagulación con HBPM a las 6-12 horas tras un parto vaginal o 12-24 horas tras una cesárea, y se cambiaría a un antivitamina K, mientras que en el segundo supuesto, se reiniciaría la perfusión de HNF a las 4-6 horas del parto con cambio a HBPM cuando el sangrado cesara (Figura 5)<sup>67</sup>.

Durante el puerperio, el tratamiento anticoagulante debe ser modificado y pasar de la HBPM a fármacos antivitaminas K. Las HBPM puedan excretarse por la leche materna, pero no son activas por vía oral, por lo que podrían administrarse a la madre durante el puerperio, aunque con la incomodidad de su administración parenteral<sup>67</sup>.

En cambio, los fármacos antivitaminas K no pasan a la leche materna, por lo que son seguros durante el

Figura 5. Esquema terapéutico de la enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo y el puerperio.



AVK: antivitamina K; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; INR: ratio internacional normalizada (*international normalized ratio*); TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activada.

Modificado de Bates et al.<sup>66</sup> y Linnemann et al.<sup>57</sup>.

puerperio, salvo el caso del fenprocumon, mucho más lipofílico y que sí es excretado por la leche materna, por lo que está contraindicado durante la lactancia<sup>60</sup>. En el caso de que se diagnosticara una ETV en el puerperio, el tratamiento anticoagulante se iniciaría con una HBPM (con una posología de una o dos veces al día), y se solaparía y mantendría posteriormente el tratamiento anticoagulante con antivitaminas K, según el esquema clásico del tratamiento anticoagulante en la ETV.

La duración óptima del tratamiento anticoagulante de la ETV durante el embarazo no se ha estudiado, pero nuevamente se extrapolan las recomendaciones de las pacientes no gestantes, de modo que se recomienda

que la duración del tratamiento sea de al menos tres meses y que siempre se incluyan las seis semanas de puerperio, por ser el periodo de mayor riesgo de recidivas tromboembólicas venosas. Algunos consideran incluso prolongar el tratamiento anticoagulante en el caso de que la TVP iliaca femoral no obtuviera una buena recanalización, dado el riesgo elevado que tendrían estas pacientes de desarrollar un síndrome posttrombótico grave<sup>57</sup>.

Un caso especial a considerar sería el de la gestante con una EP inestable en la que se pudiera plantear la posibilidad de realizar una trombolisis. Este tratamiento está contraindicado en el embarazo por su riesgo hemo-

rrágico, pero en algunas ocasiones, habría que considerarlo para salvaguardar la vida de la madre y del feto.

En una revisión de la literatura se comprobó que, aunque los riesgos materno y fetal eran bajos tras una trombolisis sistémica, e incluso tras una trombectomía mecánica, estos eran más elevados en el caso de utilizar una trombolisis dirigida por catéter<sup>67</sup>, debiéndose limitar su uso por tanto para aquellos casos de EP con riesgo vital para la madre<sup>66</sup>.

La utilización de un filtro de vena cava inferior es también controvertida. Aunque en general no se recomienda su uso como terapia adicional al tratamiento anticoagulante (como en el resto de pacientes no

gestantes con ETV), podría utilizarse en los casos que existiera una contraindicación grave al tratamiento anticoagulante y en los que ocurriera una recidiva tromboembólica venosa a pesar de una adecuada anticoagulación<sup>57</sup>.

Ahora bien, en los casos en que la ETV se diagnostique tras la semana 36 de gestación, se podría valorar la inserción de un filtro temporal de vena cava inferior en el periparto para evitar una EP durante el parto, teniendo en cuenta una eventual inserción suprarrenal, una mayor frecuencia de complicaciones (fractura o migración del filtro, perforación de la cava) y una mayor exposición abdominal a la radiación<sup>68</sup>.

## Puntos clave

- El efecto adverso más importante de los AHC en el aumento del riesgo de ETV.
  - La mejor forma de prevenir la ETV relacionada con el tratamiento hormonal es hacer una buena elección del anticonceptivo con el consejo de un experto.
  - El DIU de levonorgestrel o las píldoras con solo progestágenos son seguros en mujeres con factores de riesgo de ETV.
  - El diagnóstico de la ETV durante el embarazo se optimiza con el algoritmo YEARS.
  - El tratamiento de la ETV durante el embarazo debe prolongarse al menos durante tres meses e incluir siempre las seis semanas del postparto.
-

## Bibliografía

- Bistervels IM, Scheres LJJ, Hamulyák EN, Middeldorp S. Sex matters: Practice 5P's when treating young women with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2019;17(9):1417-29.
- Blanco-Molina A, Enea I, Gadelha T, Tufano A, Bura-Riviere A, Di Micco P, et al. Sex differences in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Medicine*. 2014;93(17):309-17.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril*. 2017(1);107:43-51.
- Morimont L, Haguët H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol*. 2021;12:769187.
- Harrison RL, McKee PA. Estrogen stimulates von Willebrand factor production by cultured endothelial cells. *Blood*. 1984;63(3):657-64.
- Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MC, Meijers JC, Prins MH, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost*. 2000;84(1):15-21.
- Cosman F, Baz-Hecht M, Cushman M, Vardy MD, Cruz JD, Nieves JW, et al. Short-term effects of estrogen, tamoxifen and raloxifene on hemostasis: a randomized-controlled study and review of the literature. *Thromb Res*. 2005;116(1):1-13.
- Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, Tans G, Bouma BN, Curvers J, et al. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor VLeiden mutation: a randomized trial. *Blood*. 2004;103(3):927-33.
- Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, Thomassen MC, Van Oerle R, Van der Ploeg PM, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol*. 1997;97(1):233-8.
- Middeldorp S, Meijers JC, Van den Ende AE, Van Enk A, Bouma BN, Tans G, et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost*. 2000;84(1):4-8.
- Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res*. 2020;192:40-51.
- Winkler UH, Howie H, Bühler K, Korver T, Geurts TB, Coelingh Bennink HJ. A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75 microgram desogestrel or 30 microgram levonorgestrel. *Contraception*. 1998;57(6):385-92.
- Regidor PA, Colli E, Schindler AE. Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24 + 4 cycle with desogestrel 75 µg per day. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(9):749-51.
- Chang S, Rasmussen JJ, Frandsen MN, Schou M, Johansen ML, Faber J, et al. Procoagulant State in Current and Former Anabolic Androgenic Steroid Abusers. *Thromb Haemost*. 2018;118(4):647-53.
- Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol*. 1991;133(1):32-7.
- De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(3):CD010813.
- Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141(3):287-94.
- Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, Martínez EZ, Marzocchi-Machado CM, De Sá MFS, et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. *Medicine*. 2015;94(4):e385.
- Dore DD, Norman H, Loughlin J, Seeger JD. Extended case-control study results on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users. *Contraception*. 2010;81(5):408-13.
- Jensen J, Bitzer J, Serrani M. Comparison of the Pharmacologic and Clinical Profiles of New Combined Oral Contraceptives Containing Estradiol. *Open Access J Contraception*. 2013;4:39-50.
- Reed S, Koro C, DiBello J, Becker K, Bauerfeind A, Franke C, et al. Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate (2.5mg) and 17β-oestradiol (1.5mg) (PRO-E2 study): risk of venous and arterial thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021;26(6):439-46.
- Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, Chadni M, Asllanaj E, Rojas LZ, et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(10):1042-52.
- Beyer-Westendorf J, Bauersachs R, Hach-Wunderle V, Zotz RB, Rott H. Sex hormones and venous thromboembolism - from contraception to hormone replacement therapy. *Vasa*. 2018;47(6):441-50.
- FSRH Guideline (January 2019) Combined Hormonal Contraception (Revision due by January 2024). *BMJ Sex Reprod Health*. 2019;45(Suppl 1):1-93.
- Zuniga C, Grossman D, Harrell S, Blanchard K, Grindlay K. Breaking down barriers to birth control access: An assessment of online platforms prescribing birth control in the USA. *J Telemed Telecare*. 2020;26(6):322-31.
- World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. [Internet]. 5<sup>a</sup> ed. WHO; 2015. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/181468>
- Van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1393-403.
- Khialani D, Le Cessie S, Lijfering WM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A. The joint effect of genetic risk factors and different types of combined oral contraceptives on venous thrombosis risk. *Br J Haematol*. 2020;191(1):90-7.

29. Samuelson Bannow B. Management of heavy menstrual bleeding on anticoagulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):533-7.
30. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, Van Bellen B, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood*. 2016;127(11):1417-25.
31. Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G, et al. 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(4):698-702.
32. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(11):2297-300.
33. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: followup study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012;344:e2990.
34. Bergendal A, Persson I, Odeberg J, Sundström A, Holmström M, Schulman S, et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol*. 2014;124(3):600-9.
35. Kilic S, Yuksel B, Doganay M, Bardakci H, Akinsu F, Uzunlar O, et al. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on menorrhagia in women taking anticoagulant medication after cardiac valve replacement. *Contraception*. 2009;80(2):152-7.
36. Middeldorp S, Iorio A. Oral contraceptive use is a provoking factor for venous thromboembolism. *BMJ*. 2017; 357:j2073.
37. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
38. Wiegers HMG, Knijp J, Van Es N, Coppens M, Moll S, Klok FA, Middeldorp S. Risk of recurrence in women with venous thromboembolism related to estrogen-containing contraceptives: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2022;20(5):1158-65.
39. Vaillant-Roussel H, Ouchchane L, Dauphin C, Philippe P, Ruyvard M. Risk factors for recurrence of venous thromboembolism associated with the use of oral contraceptives. *Contraception*. 2011;84(5):e23-30.
40. Le Moigne E, Tromeur C, Delluc A, Gouillou M, Alavi Z, Laccut K, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism on progestin-only contraception: a cohort study. *Haematologica*. 2016;101(1):e12-4.
41. The Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. *Uk Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use | 2016 (Amended September 2019)*. [Internet]. FSRH; 2016. Disponible en: <https://www.fsrh.org/documents/ukmec-2016/>
42. Kujovic JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematologic*. 2004;126(4):443-54.
43. 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(4):265-71.
44. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. *Green-top Guideline*. 2015;37b.
45. Greer I. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet*. 1999;353(9160):1258-65.
46. Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovascular Diagn Ther*. 2017;7(Supl 3):S309-19.
47. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, 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(5):1004-11.
48. Bellesini M, Robert-Ebadi H, Combescure C, Dediongingi C, Le Gal G, Righini M. D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2021;19(10):2454-67.
49. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(2):191-7.
50. Torkzad MR, Bremme K, Hellgren M, Eriksson MJ, Hagman A, Jörgensen T, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasonography in diagnosis of pelvic vein thrombosis during pregnancy. *Thromb Res*. 2010;126(2):107-12.
51. Ratnapalan S, Bentur Y, Koren G. "Doctor, will that x-ray harm my unborn child?". *CMAJ*. 2008;179(12):1293-6.
52. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol*. 1997;70:130-9.
53. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Crowther M, Rodger M, Ramsay T, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in LEFT field? *Ann Intern Med*. 2009;151(2):85-92.
54. Righini M, Jobic C, Boehlen F, Broussard J, Becker F, Jaffrelo M, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: external validation of the LEFT clinical prediction rule. *Haematologica*. 2013;98(4):545-8.
55. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Supl):351S-418S.
56. Niemann T, Nicolas G, Roser HW, Müller-Brand J, Bongartz G. Imaging for suspected pulmonary embolism in pregnancy: what about the fetal dose? A comprehensive review of the literature. *Insights Imaging*. 2010;1(5-6):361-72.
57. Linnemann B, Bauersachs R, Rott H, Halimeh S, Zotz R, Gerhardt A, et al. Diagnosis of pregnancy-associated venous thromboembolism position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa*. 2016;45(2):87-101.
58. Scarsbrook AF, Evans AL, Owen AR, Gleeson FV. Diagnosis of suspected venous thromboembolic disease in pregnancy. *Clin Radiol*. 2006;61(1):1-12.
59. Burton KR, Park AL, Fralick M, Ray JG. Risk of early-onset breast cancer among women exposed to thoracic computed tomography in pregnancy or early postpartum. *J Thromb Haemost*. 2018;16(5):876-85.
60. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med*. 2000;343(2):118-26.

61. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, *et al.* An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline: Evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Resp Crit Care Med.* 2011;184(10):1200-8.
62. Nijkeuter M, Geleijns J, De Roos A, Meinders AE, Huisman MV. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: rationalizing fetal radiation exposure in radiological procedures. *J Thromb Haemost.* 2004;2(10):1857-8.
63. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Enfermedad tromboembólica venosa en la gestación. En: *Protocolo. SEGO*; 2014.
64. Van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, Van Bemmel T, Bertolotti L, *et al.* Pregnancy-Adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1139-49.
65. Langlois E, Cusson-Dufour C, Mounneh T, Elias A, Meyer G, Lacut K, *et al.* Could the YEARS algorithm be used to exclude pulmonary embolism during pregnancy? Data from the CT-PR-pregnancy study. *J Thromb Haemost.* 2019;17(8):1329-34.
66. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317-39.
67. Ho VT, Dua A, Lavingia K, Rochenberg K, Rao C, Desai SS. Thrombolysis for venous thromboembolism during pregnancy: a literature review. *Vasc Endovasc Surg.* 2018;52(7):527-34.
68. Liu Y, Sun Y, Zhang S, Jin X. Placement of a retrievable inferior vena cava filter for deep venous thrombosis in term pregnancy. *J Vasc Surg.* 2012;55(4):1042-7.



