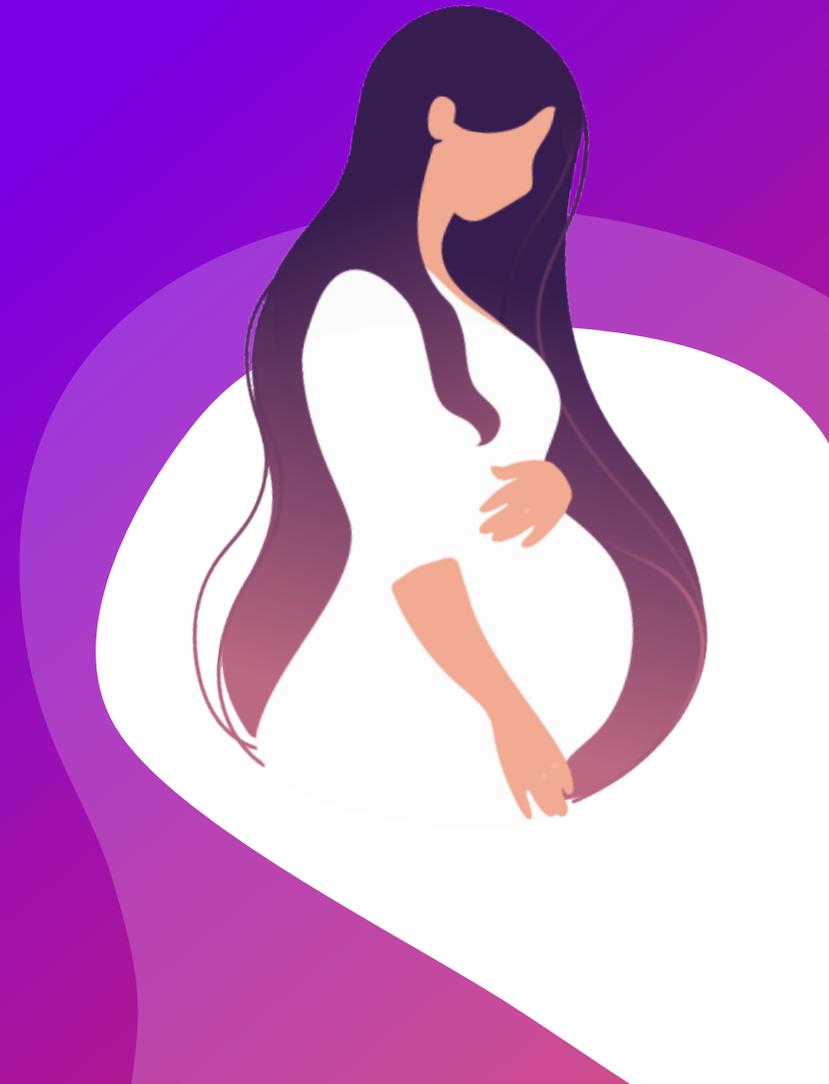
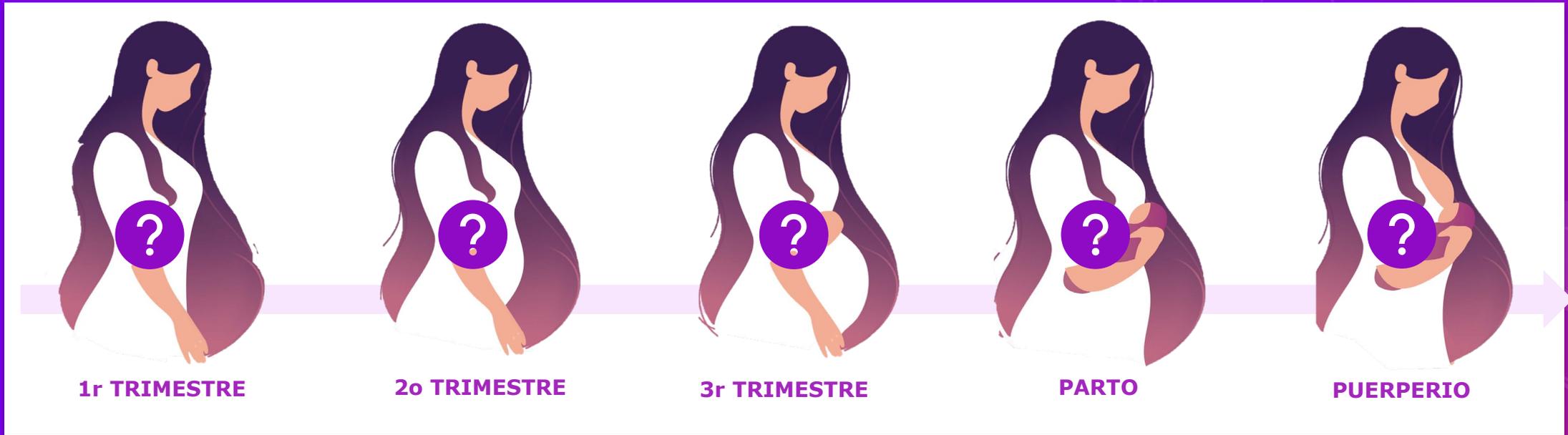


Episodio agudo de ETV Gestacional. Caso clínico.

Dr. M. Casellas Caro.

Hospital Universitari Dexeus Quirón.
Barcelona.





Conoce los detalles de la paciente

Para navegar por la información de este documento, puedes usar las flechas con vínculos o puedes hacer scroll

01

INFORMACIÓN DE LA PACIENTE

Puedes usar las flechas para navegar por la información.

PACIENTE



- 36 años de edad TEPAL 0000
- Sin AF de interés
- AP de apendicectomía y amigdalectomía en infancia.
- Obesa.
 - Peso 81 kg.
 - Talla 162 IMC (30,8 kg/m²).
- Gestante de 9 semanas



¿Qué preguntas pueden aparecer?



- Urgencias por presentar desde hace 3 días cuadro de dificultad respiratoria con taquipnea y sensación de ahogo.
- Niega hemoptisis y si ha presentado tos no productiva.
- Desde hace 6 días, además notaba hinchazón y dolor progresivo en extremidad inferior izquierda y glúteos.
- Dice que nota toda la pierna hinchada.



En la exploración aparece:

- paciente consciente,
- bien orientada ansiosa,
- con dificultad respiratoria,
- taquipnea de 22 respiraciones por minuto,
- TA 122/65
- frecuencia cardiaca regular de 110 lpm.
- La saturación de O₂ con aire ambiente es del 95%.
- La auscultación respiratoria muestra murmullo vesicular conservado sin rones ni soplos.
- La pierna izquierda aparece edematosa, pálida y dura.
- El contorno en muslo es superior en más de 2,5 cm al de la extremidad contralateral.





La paciente explica **que hace una semana acudió a urgencias de otro centro** por presentar dolor hipogástrico y en zona inguinal izquierda con febrícula (T^a axilar 37.4° C) sin otra sintomatología.



En dicho centro:

- el hemograma practicado mostró Hb de $12,2\text{g/dl}$ 13200 leucos con discreta neutrofilia. Recuento de plaquetas de $154 \times 10^9/\text{L}$.
- Se realizó sedimento de orina que evidenció 15 leucos por campo, con bacteriuria discreta, sin hematuria.
- Se orientó como ITU, se administraron analgésicos y tras cursar urocultivo recibió **tratamiento antibiótico con fosfomicina** (vo) 2 dosis de 3 g separadas 24 horas entre ellas.



Fue dada de alta al cabo de unas horas recomendando recoger resultados urocultivo en una semana (el resultado fue negativo).



¿Qué preguntas pueden aparecer?



02

PREGUNTAS

PREGUNTAS



¿Qué factores de riesgo trombótico identifica Ud. esta paciente ?



¿Hubiera sido tributaria de trombopprofilaxis?



A tenor de los síntomas que presenta, ¿qué sospecha diagnóstica establece?



¿Cree que el cuadro que presentó inicialmente podía haber tenido una explicación alternativa?





+
¿Qué estrategia se empleó en este caso?

+
¿Está de acuerdo empezar tratamiento con heparina antes de confirmar diagnóstico?

+
¿Qué Heparina y a qué dosis emplearía? ¿Ajustar según que peso?

+
¿Está de acuerdo en empezar con Doppler de EEII?

+
¿Qué prueba de imagen emplearía para el diagnóstico de EP?

+
¿Debe ingresarse la paciente con episodio de ETEV en gestación?

+
¿Es recomendable la movilización precoz?

+
¿Son útiles las MEC? ¿Para qué? ¿Durante cuánto tiempo?

+
¿Es necesaria la monitorización de anti-Xa?

+
¿Es necesario/conveniente vigilar la aparición de TIH?

+
¿Es pertinente realizar estudio de trombofilia ante un episodio de ETEV gestacional? ¿Cuándo?

+
¿Cómo influye el episodio agudo en el estudio de trombofilia hereditaria?



+ información sobre el caso





+
¿HBPM en una o dos dosis?

+
¿Puede ofrecerse un antagonista de la vitamina K o ACODs para el tratamiento de la ETEV gestacional?

+
¿Cuánto debe durar el tratamiento anticoagulante?

+
¿Es aconsejable reducir la dosis?
¿Qué ventajas tendría?

+
¿Qué podría aconsejarle si presentara sangrado?



+ información sobre el caso





+
¿Qué manifestaciones cutáneas puede producir la HBPM? ¿Son severas? ¿Cómo se solucionan?

+
¿Ante la imposibilidad de parto vaginal, qué riesgos asume la paciente desde el punto de vista trombótico?

+
¿Tienen algo que ver con la TIH?

+
¿Cómo debe ajustarse la HBPM en casos de cesárea electiva?

+
Riesgo hemorrágico y trombótico coexistentes...

+
¿Cuándo puede administrarse la peridural?

+
¿Qué vía de parto es recomendable en la gestante con ETEV?



+ información sobre el caso





¿Cuándo reinstauraría la HBPM? ¿Cómo podría hacerse?

¿Es adecuado dejar drenajes en TCS y pared?

¿Cuándo deambular?

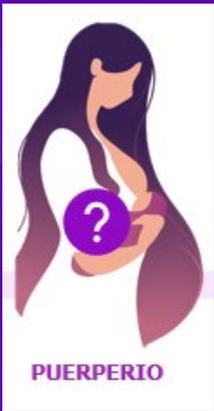
¿Qué fármacos puede emplear para la anticoagulación oral?

¿Cómo podemos pasar de HBPM a un antagonista de la vitamina K? ¿Dónde debe situarse el INR?



+ información sobre el caso





+
¿Debe hacerse el estudio de trombofilia? ¿Cuándo debe hacerse?

+
¿Es necesario prolongar la anticoagulación?

+
¿Cuál es el riesgo de recurrencia fuera de la gestación en esta paciente obesa de 36 a con ETEV y FV Leiden en gestación?

+
¿Cuál es el riesgo de recurrencia en sucesivas gestaciones?

+
¿Cuál sería la recomendación en el siguiente embarazo?

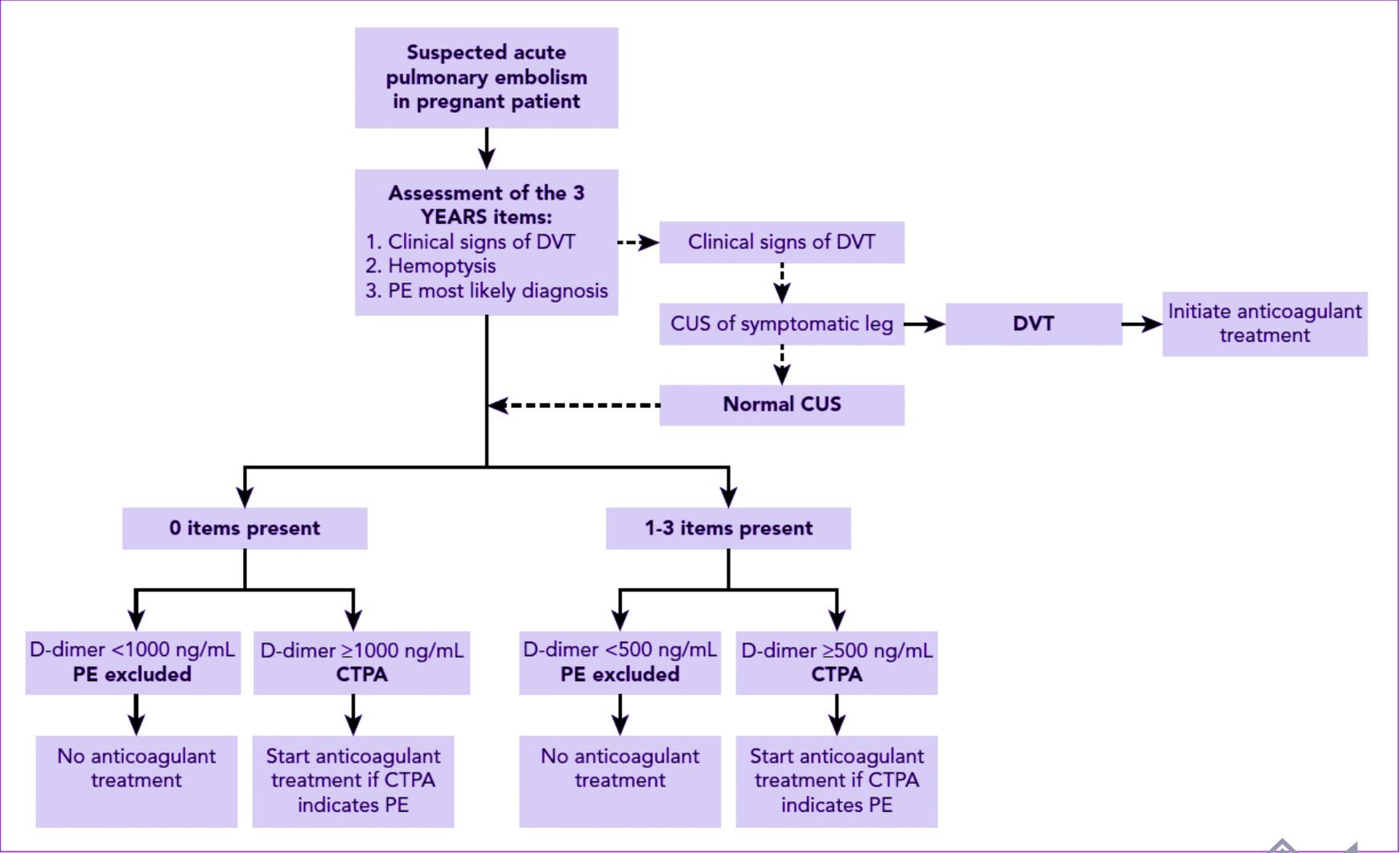
DESCUBRE DIAGNÓSTICO DE EP EN GESTACIÓN



+ información sobre el caso



Diagnóstico EP en Gestación



Van del Pol LM, N Engl J Med (2019),



03

EVOLUCIÓN DE LA PACIENTE



Con sospecha diagnóstica de TVP y EP

- se decide, previo a cualquier procedimiento diagnóstico, iniciar **tratamiento con HBPM**.
- Se realiza eco Doppler de extremidades inferiores.
 - La ultrasonografía por compresión de ambas piernas (en toda su extensión) muestra compresibilidad normal de las venas femorales y poplíteas.
 - Sin embargo, no pueden explorarse satisfactoriamente la vena ilíaca del lado izquierdo. La exploración pues resulta subóptima.



Pruebas complementarias

- Se solicita también ECG, RX Tórax así como hemograma completo, AST/ALT, urea, creatinina, ionograma, T Quick, TTPa, fibrinógeno y dímero-D.
- El hemograma muestra Hb de 12,1 g/dl, con 165 x10⁹/L plaquetas y 18.000 leucocitos. PCR negativa (< 0.05), AST/ALT 22/24 UI/L, Na 135 mEq/L, K 4,1 mEq/L, creatinina 0,6 mg/dl.
- Pruebas de coagulación normales. Dímero D 1800 ng/ml.
- La placa de tórax es informada como normal. ECG normal.

- Se realiza TC pulmonar que pone de manifiesto un embolismo bilateral, central, múltiple, con ratio VD/VI normal, sin signos de disfunción del ventrículo derecho. Se decide ingreso de la paciente con analgesia, medias de compresión elásticas y reposo inicial en cama; se mantiene tratamiento con HBPM.



La evolución clínica es favorable, a las 48 h el dolor ha disminuido lo que permite deambulación, disminuye también su fatiga y la taquipnea. Al 4º día es dada de alta, recomendando nuevo control en consultas externas en 10 días. Se mantiene tratamiento con HBPM, en dos dosis. Se solicitan niveles de anti Xa.



Día 10: semana 11 de embarazo

LA PACIENTE ACUDE A CONSULTA EXTERNA

- Se ha **producido mejoría franca** tanto de sus síntomas respiratorios como del edema en EEII izquierda. El **dolor ha disminuido** notablemente y casi no precisa analgésicos.
- La determinación de **anti Xa es de 0,8 UI/ml**.
- El **hemograma de control** muestra Hb de 11,5 g/dl, 9500 leucos con fórmula normal, plaquetas $155 \times 10^9/L$, AST/ALT 24/30, creatinina 0.5 mg/dl.
- Se insta a **mantener el mismo tratamiento y se la cita a nuevo control** en un mes instruyendo a la paciente sobre los signos y síntomas de alarma.



LA PACIENTE ACUDE DE NUEVO A CONSULTA

- La mejoría es notable. El **dolor en EEII ha desaparecido por completo** y el edema es mínimo. Respiratoriamente permanece asintomática.
- **Continúa con HBPM** que se autoadministra, a la misma dosis con buena adherencia.
- El control de **anti-Xa es de 0,85** ese mismo día.
- Usa las MEC pero admite que **le cuesta hacerlo** y que no lo hace con regularidad.
- La exploración evidencia **pequeñas equimosis en los puntos de punción de HBPM** que refiere le aparecen ocasionalmente. Se repasa la técnica de punción y administración de HBPM.
- Nos pregunta durante cuánto tiempo va a tener que hacer tratamiento anticoagulante. Nos expresa también su incomodidad por tener que administrarse la HBPM dos veces al día y **pregunta si es posible recibirla en una sola** o recibir un tratamiento anticoagulante por vía oral...

- Se opta por pasar **a una sola dosis de HBPM al día**. Con peso actual de 98 kg se recomienda emplear 150 mg/día de enoxaparina.
- En la **semana 22** la ecografía muestra anatomía fetal normal, LA normal, Doppler normal y biometrías congruentes. Se aprecia placenta posterior previa oclusiva total: se instruye a la paciente en cuanto a los posibles síntomas y complicaciones de dicha entidad y a la conducta que debería seguir si presentara clínica de sangrado.



Semana 27 de embarazo

- La paciente permanece estable.
- La adherencia al tratamiento sigue siendo correcta, no obstante, se queja de que desde hace 3 días nota prurito generalizado a nivel de abdomen, no en otras localizaciones (tórax, extremidades). No se aprecian lesiones cutáneas y sí alguna equimosis.
- La paciente explica que ha aumentado de peso 3 kg desde la última visita.



El anti Xa es de 0,65. La analítica de II T: Hb 11 g/dl, Leucocitos 8100, plaquetas 165 x 10⁹/L, Test de Sullivan 129 mg/dl. Test de Coombs indirecto negativo. Pruebas de coagulación normales.

¿Cuál es el diagnóstico más probable en esta paciente?

Semana 32 de embarazo

LA PACIENTE ACUDE DE NUEVO A CONSULTA

- Nos explica que tuvo un episodio de sangrado genital, indoloro, pero profuso. No se administró, siguiendo nuestras recomendaciones, la dosis de HBPM y acudió rápidamente al hospital. En urgencias se constató sangrado abundante con analítica que evidenció Hb de 10,1 g/dl. Se decidió ingreso.
- En el RCTG se constató dinámica uterina regular y trazado de la FCF sin patrones patológicos, con ascensos transitorios. Se inició tocólisis con Atosiban que resultó eficaz, consiguiendo disminución y posterior cese del sangrado.
- En el informe de alta (ingreso 5 días) vemos que se instauró reposo, se sustituyó la HBPM terapéutica y se recomendó **HBPM profiláctica y medias elásticas compresivas**. A las 72h, tras el cese del sangrado, se **reinició dosis terapéutica**, se permitió reposo relativo y tras permanecer sin sangrado durante 48h, fue dada de alta.

+

¿Cuál es la situación de la paciente?

+

¿Qué alternativas de tromboprolifaxis hubiera tenido esta paciente tras el empleo de dosis profilácticas y MEC?



Semana 35 de embarazo

EL FETO SE HALLA EN PRESENTACIÓN DE NALGAS

- Las biometrías fetales muestran feto en percentil 45 con LA normal y Doppler fetoplacentario normal.
- La placenta continúa siendo oclusiva total.
- Niega dinámica uterina y no ha vuelto a presentar episodios de sangrado.
- Mantiene actividad física andando regularmente por cortos periodos de tiempo.
- Se propone a la paciente la práctica de cesárea electiva en el curso de la semana 37.



Semana 37 de embarazo

SE DECIDE LA PRÁCTICA DE CESÁREA ELECTIVA

- La dosis de HBPM se suspende 24 h antes del procedimiento.
- La cesárea se práctica a las 8:30 h de la mañana.
- Durante la intervención se colocaron botas de compresión neumática intermitente. La cirugía discurrió con sangrado estimado como moderado (placenta oclusiva total de localización mayoritaria posterior).
- Se dejaron drenajes en pared y tejido celular subcutáneo. La Hb de control a las 2 h era de 9,4 g/dl. El catéter de peridural se retiró inmediatamente tras la cirugía.

Postoperatorio

- El postoperatorio discurre dentro de la más estricta normalidad, sin sangrado significativo; al segundo/tercer día se retiran drenajes. La paciente expresa que desea realizar lactancia materna y pregunta si puede emplear anticoagulación oral.
- Al 4º día es dada de alta y visitada de nuevo al cabo de 10 días en consulta. Previamente se le solicita hemograma completo.



6 semanas postparto

- La paciente es de nuevo citada en consulta; se solicita estudio de trombofilia hereditaria y adquirida.
- El estudio evidencia la presencia de F.V Leiden heterocigoto. No refiere historia familiar trombótica. No se identifica mutación A20210G del gen de la protrombina.
- Los niveles de proteína S, C y AT se sitúan en rango normal. El AL es negativo. Los ac aCL (G y M) y anti beta 2 GPI (G y M) se sitúan por debajo de 20 UI GPL y MPL. La mutación de la MTHFR en heterocigosis. Homocisteína < 7 $\mu\text{mol/L}$.

2 meses postparto

- Al cabo de dos meses es controlada por Hematología. Se trata en definitiva de una paciente con episodio agudo de ETEV (EP y TVP con toda probabilidad) al inicio de la gestación y en la que se identifica edad y obesidad como FR transitorio junto con F V Leiden heterocigoto.
- La paciente nos comenta que tras un tiempo de espera (no demasiado largo por su edad, unos 2 años) desea una nueva gestación. Nos pregunta acerca de que métodos anticonceptivos puede emplear hasta entonces y qué riesgo tiene tras la trombosis.



04

RESPUESTA A LAS PREGUNTAS

¿Qué factores de riesgo trombótico identifica esta paciente ?

Nuestra paciente presenta una edad superior a 35 años y la obesidad como factor de riesgo.



¿Hubiera sido tributaria de trombopprofilaxis?

La prevención de la ETEV gestacional descansa en la **identificación de factores de riesgo trombótico** y la instauración de la profilaxis adecuada cuando el riesgo estimado lo aconseja.

No hay consenso entre las Guías acerca de cuál es el riesgo umbral.

Tampoco hay unanimidad entre las guías acerca de si la profilaxis antitrombótica debe recomendarse en pacientes con otros FR distintos de: antecedente de ETEV previo o de ser portador de una trombofilia asintomática.

La Guía del RCOG¹ establece que la existencia de FR distintos de los citados y de diversa índole determinadas patologías maternas preexistentes (cáncer activo, LES, síndrome nefrótico...) factores generales (edad, obesidad, inmovilidad, ingreso hospitalario, viajes de larga duración...) u obstétricos (multiparidad, embarazo gemelar, hiperémesis gravídica, preeclampsia, RCIU...) puede hacer recomendable instaurar trombopprofilaxis. Dicha Guía sugiere que en el periodo antenatal la trombopprofilaxis con HBPM está indicada en presencia de un FR mayor o de 4 menores desde el inicio de la gestación y desde la semana 28 en la eventualidad que la paciente presente solo 3 factores de riesgo menores.

ETEV= Enfermedad Tromboembólica Venosa, FR= Factor de Riesgo; RCOG = Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; LES= Lupus Eritomatoso Sistémico; RCIU= Retraso del Crecimiento Intrauterino; HBPM= Heparina Bajo Peso Molecular



A tenor de los síntomas que presenta, ¿qué sospecha diagnóstica establece?

Obviamente esta paciente presenta una semiología muy sugestiva tanto de TVP como de EP. La coexistencia de ambas entidades es menos común que cualquiera de ellas por separado, tanto en el periodo antenatal como en el postnatal .

En el periodo antenatal, estudios epidemiológicos¹ muestran que la mayoría de los eventos consisten en TVP aisladas (82%) y un porcentaje mucho menor (14,4%), EP. Ambas entidades coexisten solo en el 2,9% de las ETEV gestacionales.

La mayoría de TVP gestacionales son proximales (iliacas o femorales) y, la mayoría afectan al lado izquierdo. El porcentaje de EP solo (20.5%) o asociado a TVP 4,1%, es mayor en el puerperio. Este hecho contribuye a explicar la mayor mortalidad por evento trombótico en este periodo.

TVP= Trombosis Venosa Profunda; **EP=** Embolia Pulmonar; **ETEV=** Enfermedad Tromboembólica Venosa.



¿Cree que el cuadro que presentó inicialmente podía haber tenido una explicación alternativa?

Es común en la práctica clínica que en el momento del diagnóstico de la ETEV gestacional , sobre todo en el período anteparto, la paciente exprese sintomatología desde días antes del diagnóstico formal. I Greer¹ sugiere como síntomas comunes de la TVP el dolor inguinal, y en hipogastrio (condicionado este último por el establecimiento de circulación colateral) . La febrícula suele estar presente y en la analítica es común la leucocitosis y desviación a la izquierda. Greer indica que debe hacerse diagnóstico diferencial con infecciones urinarias, apendicitis ...Todos estos síntomas estaban presentes en nuestra paciente. En la valoración inicial se orientó como una ITU que el urocultivo excluyó. El dolor en nalgas es sugestivo de trombosis iliaca.

TVP= Trombosis Venosa Profunda; **EP**= Embolia Pulmonar; **ETEV**= Enfermedad Tromboembólica Venosa.



¿Está de acuerdo empezar tratamiento con heparina antes de confirmar diagnóstico?

En presencia de síntomas altamente sugestivos de EP p TVP las guías recomiendan iniciar tratamiento anticoagulante con heparina en espera de realizar los test diagnósticos pertinentes que excluyan o confirmen el diagnóstico. (Grado de recomendación B RCOG 37 b); tales pruebas deben realizarse sin dilación.¹

TVP= Trombosis Venosa Profunda; **EP**= Embolia Pulmonar.



¿Qué Heparina y a que dosis emplearía? ¿Ajustar según que peso?

Cualquiera de las HBPM existentes en el mercado son el tratamiento de elección para el episodio agudo de ETEV (si exceptuamos el que presenta compromiso hemodinámico). Este no es el caso de nuestra paciente. La dosis a emplear son dosis plenas ajustadas según el peso de la paciente y tipo de heparina. En nuestra paciente se empleó enoxaparina.

No existe consenso en la literatura sobre si la dosis debe calcularse según el peso de la paciente en el momento del evento o al inicio de la gestación; en nuestra paciente se calculó según el peso en el momento del evento.

La HBPM ha demostrado (basados en estudios realizados en no gestantes) ser tan eficaz como la HNF en el tratamiento del episodio agudo de ETEV (y tanto en TVP como en EP) con menor tasa de efectos secundarios (hemorragia, TIH, osteoporosis y con una menor mortalidad)¹. A pesar de su mayor coste se ha demostrado coste/eficaz.

HBPM= Heparina Bajo Peso Molecular; **ETE**V= Enfermedad Tromboembólica Venosa; **HNF**= Heparina No Fraccionada; **TVP**= Trombosis Venosa Profunda; **EP**= Embolia Pulmonar, **TIH**= Trombocitopenia Inducida por Heparina.

1. Kearon C, et al. Comparación de heparina no fraccionada ajustada por peso en dosis fijas y heparina de bajo peso molecular para el tratamiento agudo de la tromboembolia venosa. JAMA 2006;296(8):935-42



¿Está de acuerdo en empezar con Doppler de EEII?

En esta paciente que presenta una sintomatología clínica florida de TVP es adecuado empezar el proceso diagnóstico mediante la práctica de ultrasonografía por compresión de ambas extremidades inferiores investigando la extremidad en su totalidad e incluyendo las venas iliacas. Este debe ser el procedimiento diagnóstico inicial . Se realiza en un corto espacio de tiempo, no comporta irradiación materna o fetal y de haber confirmado el diagnóstico hubiera hecho innecesaria la realización de otros procedimientos. Lamentablemente, en nuestro caso, y por razones técnicas, la exploración iliaca no pudo completarse.

EEII= Extremidades Inferiores; TVP= Trombosis Venosa Profunda.



¿Qué prueba de imagen emplearía para el diagnóstico de EP?

Tampoco existe evidencia en la literatura acerca de cuál es el test de imagen más adecuado en el diagnóstico del EP en la gestación. Tanto la Gammagrafía V/Q como el TC pulmonar comportan irradiación materna y fetal. La Gammagrafía supone mayor irradiación fetal mientras que el TC comporta mayor irradiación sobre la mama materna en un momento de proliferación del tejido mamario. No obstante, y a pesar de la edad gestacional, ni el riesgo oncogénico ni teratogénico suponen un riesgo significativo con ninguno de los dos métodos. En presencia de RX tórax anormal la TC es el procedimiento de elección dado que ofrece la posibilidad de establecer un diagnóstico alternativo.

Con RX tórax normal ambos procedimientos pueden usarse; la Guía del RCOG y otras sugieren que la elección se realice en función de la experiencia y disponibilidad en cada centro.¹

No obstante, la Guía de la ASH (2018) sugiere que la gammagrafía V/Q debe priorizarse sobre la TC como procedimiento diagnóstico del EP en la gestante.²

EP= Embolia Pulmonar, TC= Tomografía Computarizada; RX= Radiografía; RCOG= Royal College of Obstetricians and Gyneacologists; ASH= American Society of Hematology.

1. RCOG. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b. Abril 2015
2. Schünemann, H.J. et al. (2018) 'American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: Prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients', Blood Advances, 2(22), pp. 3198–3225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954.



¿Qué estrategia se empleó aquí?

En esta paciente se empleó el algoritmo YEARS adaptado a la gestación. Con dos de los tres ítems (EP como diagnóstico más probable y signos clínicos de TVP; sin hemoptisis); los niveles de D -dímero fueron de 1800 ng/ml.

El algoritmo YEARS (adaptado a la gestación) fue validado prospectivamente en un estudio multicéntrico e internacional en 498 gestantes. La estrategia se mostró segura y eficiente con una tasa de ETEV sintomática a los 3 meses de la exclusión de la sospecha diagnóstica de tan solo un 0.21% (IC 95% 0.04-1.20) por debajo del punto de corte exigido por la ISTH (1,82%).¹

TVP= Trombosis Venosa Profunda; **EP**= Embolia Pulmonar, **ETEV**= Enfermedad Tromboembólica Venosa; **ISTH**= International Society on Thrombosis and Haemostasis.

1. L.M. van der Pol y cols., Pregnancy adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism, The New England Journal of Medicine, 2019, 380: 1139-1149



¿Debe ingresarse la paciente con episodio de ETEV en gestación?

Nosotros preferimos manejar las gestantes con ETEV proximales y EP con un ingreso que procuramos sea con alta precoz. Este ingreso facilita el control analgésico de la paciente en la fase aguda y la monitorización estricta de los signos vitales en caso de EP. Asimismo, permite una vigilancia fetal más rigurosa en la fase aguda. Adicionalmente, posibilita la instrucción de la paciente para la autoadministración de la HBPM.

No existe en la literatura evidencia sólida acerca de si la paciente con ETEV de bajo riesgo debe ser manejada ambulatoriamente, con alta precoz o con ingreso hospitalario. En estudios randomizados en no gestantes con TVP o EP de bajo riesgo no hay evidencia que el manejo exclusivamente ambulatorio comporte peores resultados (en términos de mortalidad, recurrencia o incidencia de sangrado mayor). La evidencia existente en la gestación es totalmente insuficiente para permitir recomendaciones.

La Guía de la ASH¹ sugiere ingreso hospitalario en situaciones de:

- Compromiso de signos vitales
- Dolor severo con requerimientos importantes de analgesia.
- ETEV extensa
- Edad gestacional avanzada
- Comorbilidades que limitan tolerancia recurrencia o sangrado
- Contraindicación a HBPM
- Falta de soporte domiciliario

ETEV= Enfermedad Tromboembólica Venosa; **EP**= Embolia Pulmonar, **HBPM**= Heparina Bajo Peso Molecular; **TVP**= Trombosis Venosa Profunda; **ASH**= American Society of Hematology.

1. Schünemann, H.J. et al. (2018) 'American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: Prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients', Blood Advances, 2(22), pp. 3198–3225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954.



¿Es recomendable la movilización precoz?

Estudios randomizados han puesto de manifiesto que la deambulacion precoz con medias de compresion no incrementa el riesgo de EP ni de propagacion del trombo.

Ademas, esta estrategia se asocia a una disminucion mas rapida del dolor y del edema. La guia NICE² recomienda el empleo de MEC que generen una presion de 23 mm de Hg a nivel de tobillo y hasta debajo de la rodilla en pacientes con TVP proximal.

EP= Embolia Pulmonar, **NICE**= National Institute for Health and Care Excellence; **TVP**= Trombosis Venosa Profunda; **MEC**= Medias Elásticas Compresivas.

1. Nadia Aissaoui 1, Edith Martins, Stéphane Mouly, Simon Weber, Christophe Meune A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol* 2009 Sep 11;137(1):37-41.
2. Howard, L.S. and Hughes, R.J. (2012) 'NICE guideline: Management of venous thromboembolic diseases and role of thrombophilia testing', *Thorax*, 68(4), pp. 391-393. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202376.



¿Son útiles las MEC? ¿Para qué? ¿durante cuánto tiempo? ¿En base a que peso debe ajustarse la dosis de HBPM?

Es objeto de controversia si, a largo plazo (durante 2 años), las MEC son útiles para prevenir la aparición de Síndrome postrombótico; dicha complicación es común tras las TVP proximales en la gestación y en algunas series llega a ser del 42%. A pesar de que un metaanálisis de estudios randomizados sugieren beneficio con su empleo, otro estudio randomizado reciente niega tal aseveración no observando menor incidencia, menor severidad o menor tasa de recurrencia de ETEV. Cabe decir que ninguno de estos estudios se realizó en gestantes:

Dada la controversia, parece razonable discutir con la paciente la conveniencia de esta estrategia en casos de TVP proximales. El largo periodo de utilización y las molestias locales derivadas de su empleo limitan la adherencia de la paciente. Por otro lado, la gestante debe ser instruida cuidadosamente acerca de los pormenores de su empleo.

MEC= Medias Elásticas Compresivas; **HBPM**= Heparina Bajo Peso Molecular; **TVP**= Trombosis Venosa Profunda; **ETEV**= Enfermedad Tromboembólica Venosa.

1. Musani MH, Matta F, Yaekoub AY, Liang J, Hull RD, Stein PD. Venous compression for prevention of postthrombotic syndrome: a meta-analysis. *Am J Med* 2010;123:735-40.
2. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al.; SOX trial investigators. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2014;383:880-8.



¿Es necesaria la monitorización de anti-Xa?

Las Guías están de acuerdo en que la determinación rutinaria de anti-Xa en el manejo de la gestante con ETEV en la gestación no es necesaria. La guía ASH¹, específicamente, desaconseja su empleo argumentando que no hay evidencia científica (influencia en tasa de recurrencia, sangrado, mortalidad, Síndrome postrombótico) que avale su empleo rutinario. Por otro lado, señala que tampoco hay un rango de eficiencia de niveles de anti-Xa validado en la gestación.

No obstante, autores con experiencia (Saskia Middeldorp) que participaron también en la elaboración de diversas Guías, sugieren su empleo en la gestación y lo incorporan habitualmente en el manejo clínico. Si bien admite que no hay evidencia que tal conducta mejore los resultados clínicos, argumenta que tampoco la existe sobre que resulte perjudicial. En caso de una sola dosis el rango a obtener se sitúa entre 0.8 -1.6.

En determinadas circunstancias es adecuado incorporar la determinación rutinaria: gestantes con insuficiencia renal y en pacientes en extremos de peso, particularmente las pacientes obesas.

ETEV= Enfermedad Tromboembólica Venosa; **ASH**= American Society of Hematology.

1. Schönemann, H.J. et al. (2018) 'American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: Prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients', Blood Advances, 2(22), pp. 3198–3225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954.



¿Es necesario/conveniente vigilar la aparición de TIH?

Dada la baja prevalencia de TIH en pacientes con HBPM en la gestación (< 0,1%) no resulta necesaria la monitorización de la cifra de plaquetas (2 semanas tras la iniciación del tratamiento) para la detección rutinaria de esta grave complicación. Únicamente parece conveniente en casos de gestantes expuestas previamente a HNF .

TIH= Trombocitopenia Inducida por Heparina; **ASH**= American Society of Hematology; **HNF**= Heparina No Fraccionada.



¿Es pertinente realizar estudio de trombofilia ante un episodio de ETEV gestacional? ¿Cuándo?

El estudio de trombofilia (hereditaria o adquirida) no modifica la estrategia de manejo inicial de la gestante con episodio agudo de ETEV. Su práctica no es necesaria en dicho periodo. Además, bien como consecuencia del tratamiento con HBPM, por la propia gestación, o bien por el consumo asociados al evento trombótico, muchos parámetros del estudio de trombofilia hereditaria están modificados. Su determinación parece razonable a los 3 meses del parto.

ETEV= Enfermedad Tromboembólica Venosa; **HBPM**= Heparina Bajo Peso Molecular.



¿Cómo influye el episodio agudo en el estudio de trombofilia hereditaria?

La fase aguda de ETEV actúa modificando los valores de AT proteína S y proteína C. La gestación per se desciende los valores de proteína S.

¿HBPM en una o dos dosis?

No hay evidencia que sustente la recomendación de administrar HBPM en una o dos dosis. Estudios observacionales¹⁻³ no muestran peores resultados (en términos de recurrencia) con el empleo de una dosis. El rango de anti-Xa es distinto, no obstante. Con una sola dosis se sitúa entre 1- 2.0 y entre 0,5-1.0 con dos dosis (SCOG 2014)⁴. Una opción que puede contemplarse es el empleo de dos dosis en la fase aguda para, posteriormente, pasar a una sola dosis.

HBPM= Heparina Bajo Peso Molecular; **SOGC**= Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

1. Merli G, et al. enoxaparina subcutánea una o dos veces al día en comparación con heparina no fraccionada intravenosa para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. *Ann Intern Med* 2001;134(3):191-202.
2. Trujillo-Santos, J. et al. (2017) 'Once versus twice daily enoxaparin for the initial treatment of acute venous thromboembolism', *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(3), pp. 429-438. doi:10.1111/jth.13616.
3. Dolovich LR, et al. Metanálisis en el que se compararon las heparinas de bajo peso molecular con la heparina no fraccionada en el tratamiento de la tromboembolia venosa: se examinaron algunas preguntas sin respuesta sobre la ubicación del tratamiento, el tipo de producto y la frecuencia de administración. *Arch Intern Med* 2000;160(2):181-8.
4. SOGC Clinical Practice Guideline: venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy JOGC June 2014 N° 308. 527-553.



¿Puede ofrecerse antagonista de la vitamina K o ACODs para el tratamiento de la ETEV gestacional?

El empleo de antagonista de la vitamina K en la gestación está desaconsejado para el manejo de la gestante con ETEV, con la excepción de la paciente con episodios recurrentes de ETEV a pesar de tratamientos correctos con HBPM (y gestantes con válvulas protésicas cardíacas de alto riesgo). Fuera de estos escenarios, los riesgos de su administración (tanto en I trimestre como posteriormente en III trimestre) superan ampliamente sus beneficios.

Los ACODs tampoco deben emplearse en la gestación o en la lactancia. Estos preparados pasan la barrera placentaria y se asocian a la aparición de malformaciones fetales. Si bien el riesgo es bajo y no parece necesario la interrupción de la gestación por la exposición a estos preparados en I trimestre, si es imprescindible una monitorización estricta a fin de descartar la existencia de malformaciones.



¿Cuánto debe durar el tratamiento anticoagulante?

La duración del tratamiento anticoagulante se recomienda sea durante **toda la gestación y las seis semanas del puerperio con una duración mínima de 3 meses** para aquellos eventos que acontecen al final de la gestación.

¿Es aconsejable reducir la dosis? ¿Qué ventajas tendría?

Algunas guías^{1,2} sugieren (del mismo modo que en pacientes con cáncer y episodio de ETEV) reducir la dosis de HBPM a dosis mitad o 75% de la dosis completa. Esta estrategia, no suele emplearse en la gestante en la que las dosis plenas se mantienen durante todo el tratamiento.

Argumentos para no reducir la dosis son: el **riesgo creciente** conforme la gestación progresa (que aumenta aún más en el puerperio) y el **aumento del volumen de distribución y del filtrado glomerular**. El argumento principal esgrimido para la reducción de dosis es disminuir el riesgo hemorrágico periparto. No obstante, este riesgo es bajo.

ETEV= Enfermedad Tromboembólica Venosa.

1. RCOG. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b. Abril 2015
2. Schünemann, H.J. et al. (2018) 'American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: Prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients', Blood Advances, 2(22), pp. 3198–3225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954.



¿Qué podría aconsejarle si presentara sangrado?

La paciente fue aconsejada a no administrarse la dosis de heparina que le correspondiera en la eventualidad de presentar sangrado genital y a acudir sin dilación al hospital para valoración clínica.



¿Cuál es el diagnóstico más probable en esta paciente?

En esta paciente el diagnóstico más probable es que el prurito esté ocasionado por la distensión abdominal. Se localiza en abdomen y no se acompaña de lesiones cutáneas. Obviamente debe tenerse en cuenta también la posibilidad de un inicio de colestasis gestacional. Además, obliga al diagnóstico diferencial con las reacciones de hipersensibilidad retardada (tipo IV) por HBPM .

Estas lesiones pueden aparecer de días a semanas tras la inyección.

Dentro de los factores de riesgo para su aparición destaca: las dependientes del fármaco (aumento del peso molecular), el sexo femenino (10:1), la edad avanzada, la gestación, la exposición prolongada al fármaco y la obesidad.

¿Qué manifestaciones cutáneas puede producir la HBPM? ¿Son severas? ¿Cómo se solucionan?

La clínica es muy variable, pueden presentarse como placas eritemato-edematosas, algunas con superficie descamativa (eccematosas); en otras ocasiones son como placas eritemato-violáceas, redondeadas, con pseudovesículas en superficie, bien delimitadas (sugerentes de exantema fijo) en cada punto de inoculación. Además, estas lesiones pueden diseminarse provocando un exantema maculo papuloso o un eccema generalizado.

Estas lesiones son las más comunes y pueden manejarse, en primer término, con el cambio de HBPM. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que la reacción cruzada entre diversas HBPM es relativamente frecuente (un tercio de las pacientes). En este caso, es posible cambiar, a otra HBPM. Generalmente las lesiones remiten a las semanas de la suspensión del tratamiento. En la eventualidad de que no se solucione, la alternativa (también en caso de alergias cutáneas graves) es el paso a Fondaparinux¹.

HBPM= Heparina Bajo Peso Molecular.

1. RCOG. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b. Abril 2015



¿Tienen algo que ver con la TIH (Trombocitopenia Inducida por Heparina)?

El fondaparinux es también el fármaco de elección en pacientes que presentan trombocitopenia inducida por heparina, una complicación muy infrecuente pero grave. Su aparición, como se ha citado, es aún menos frecuente durante la gestación. La unión de la HBPM al FP 4 provoca cambios conformacionales que despiertan la formación de ac I GG que a su vez producen mayor activación plaquetaria y de los factores de la coagulación. Puede debutar 4-14 días tras el inicio del tratamiento y se asocia a una reducción al 50% en la cifra de plaquetas y a trombosis arteriales y venosas generalizadas junto con CID (frecuente).

HBPM= Heparina Bajo Peso Molecular; **FP**= Factor Plaquetario; **Ac IgG**= Anticuerpos Inmunoglobulinas G; **CID**= Coagulación Intravascular Diseminada.



¿Cuál es la situación de la paciente?

Esta paciente presenta en la semana 32 un primer episodio de sangrado genital con toda probabilidad vinculado a la placenta previa que provoca un descenso en la cifra de hemoglobina de más de un gramo

Riesgo hemorrágico y trombótico coexistentes ...

En ella pues coexiste riesgo hemorrágico (placenta previa oclusiva total + dinámica uterina) y trombótico (episodio agudo de ETEV en gestación actual).

De entrada, aun admitiendo el riesgo trombótico de la paciente se consideró adecuado indicar solo medias de compresión (15 mmHg a nivel de tobillo) y no administrar la dosis de HBPM que correspondía en espera de ver la evolución clínica. Con la administración de atosiban se consiguió el cese de la actividad uterina y una disminución notable primero y cese posterior del sangrado en las primeras 6h tras el ingreso. Se considera entonces adecuado reintroducir HBPM a dosis profiláctica, en espera de que la evolución clínica permitiera asumir la dosis terapéutica con seguridad.

La asociación de HBPM profiláctica y MEC es una estrategia recogida en la guía de la ACCP¹ en pacientes de alto riesgo sometidas a cesárea y también en la guía del RCOG² para pacientes consideradas de muy alto riesgo trombótico.

ETEV= Enfermedad Tromboembólica Venosa, **HBPM**= Heparina Bajo Peso Molecular; **MEC**= Medias Elásticas Compresivas, **ACCP**= American College of Chest Physicians; **RCOG**= Royal College of Obstetricians and Gynecologists.

1. Chest 2012; 141(2)(Suppl) 1S-801S / Executive Summary Chest 2012; 141(2)(Suppl):7S-47S
2. RCOG. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b. Abril 2015



¿Qué alternativas de trombopprofilaxis hubiera tenido esta paciente tras el empleo de dosis profilácticas y MEC?

Una alternativa a la HBPM terapéutica hubiera podido ser su sustitución por HNF por vía intravenosa de modo temporal hasta asegurar que la placenta previa permanecía asintomática.

HBPM= Heparina Bajo Peso Molecular; **MEC**= Medias Elásticas Compresivas, **HNF**= Heparina No Fraccionada.



¿Qué vía de parto es recomendable en la gestante con ETEV?

La vía de parto en pacientes con episodio agudo de ETEV en la gestación viene determinada por indicación obstétrica. De entrada, debe recomendarse el parto por vía vaginal, reservando la cesárea, como se ha dicho, por indicación obstétrica.

¿Ante la imposibilidad de parto vaginal qué riesgos asume la paciente desde el punto de vista trombótico?

La cesárea comporta mayor riesgo trombótico que el parto vaginal. La OR en la cesárea electiva respecto al parto vaginal es de alrededor de 2 y de 3 en el caso de la cesárea practicada en curso de trabajo de parto.¹

OR= Odds Ratio.

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



¿Cómo debe ajustarse la HBPM en casos de cesárea electiva?

No existe consenso acerca de si el parto debe programarse o permitirse un inicio espontáneo en pacientes con dosis plenas de HBPM. La guía de la ASH¹ sugiere (admitiendo un muy bajo nivel de evidencia en la recomendación) el parto programado con suspensión previa de la dosis de HBPM terapéutica (24h antes). Otros autores expertos² prefieren mantener la HBPM en dosis terapéuticas, instruyendo a la paciente a no administrarse la dosis de HBPM que le corresponda si inicia o cree iniciar parto o ante la aparición de síntomas sugestivos de complicación (sangrado genital, pérdida de LA...)

HBPM= Heparina Bajo Peso Molecular; **ASH**= American Society of Hematology.

1. Schünemann, H.J. et al. (2018) 'American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: Prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients', *Blood Advances*, 2(22), pp. 3198–3225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954.
2. Bates, S.M. et al. (2016) 'Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism', *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(1), pp. 92–128. doi:10.1007/s11239-015-1309-0.



¿Cuándo puede administrarse la peridural?

La finalización programada permite evitar la incertidumbre, disminuir el riesgo de sangrado y facilitar el acceso a la anestesia neuroaxial.

Durante el trabajo de parto debe procurarse mantener una hidratación adecuada, permitir en lo posible que la paciente pueda deambular hasta fases avanzadas del trabajo de parto y facilitar el empleo de medias elásticas compresivas. Se recomienda el manejo activo del III estadio del parto.

Las guías^{1,2} recomiendan un intervalo de 24h entre la última dosis de HBPM terapéutica y la peridural y de 12h si se emplean dosis profilácticas.

HBPM= Heparina Bajo Peso Molecular.

1. RCOG. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b. Abril 2015
2. Schünemann, H.J. et al. (2018) 'American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: Prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients', Blood Advances, 2(22), pp. 3198–3225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954.



¿Cuándo reinstauraría la HBPM? ¿Cómo podría hacerse?

La HBPM debe reinstaurarse lo más pronto posible en una paciente como la nuestra, con alto riesgo trombótico por el antecedente de ETEV, y los factores de riesgo adicionales como la obesidad, la edad y la cesárea.

Las guías^{1,2} recomiendan que la HBPM puede reinstaurarse a partir de las 4-6h de la retirada del catéter de peridural, si no hay preocupación por el sangrado.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta el riesgo hemorrágico de la paciente al reinstaurar HBPM.

Una estrategia es empezar precozmente con dosis profilácticas (a las 4 -6 horas de la retirada del catéter, si no hay preocupación por el sangrado) y reinstaurar la HBPM terapéutica a las 24 horas, ajustada al nuevo peso de la paciente.

HBPM= Heparina Bajo Peso Molecular; **ETEV**= Enfermedad Tromboembólica Venosa.

1. RCOG. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b. Abril 2015
2. Schünemann, H.J. et al. (2018) 'American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: Prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients', Blood Advances, 2(22), pp. 3198-3225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954.



¿Es adecuado dejar drenajes en cesárea segmentaria transversa (TCS) y pared?

La guía del RCOG¹ sugiere dejar drenajes en fascia y suturas discontinuas en piel, en base a una publicación que observaba una incidencia del 9% de hematoma de pared en pacientes en tratamiento anticoagulante. En nuestra experiencia, su indicación rutinaria no parece necesaria y considerando su colocación en función de cómo haya discurrido la intervención.

RCOG= Royal College of Obstetricians and Gynecologists.

1. RCOG. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b. Abril 2015c



¿Cuándo deambular?

La deambulación precoz debe promoverse en cualquier paciente sometida a cesárea y particularmente en la paciente de riesgo trombótico.

¿Qué fármacos puede emplear para la anticoagulación oral?

Esta paciente ha manifestado su deseo de recibir tratamiento oral. Desea también realizar lactancia materna.

La paciente tras el parto puede optar por el empleo de HBPM (consultar en FT la compatibilidad con la lactancia) o de anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K. El acenocumarol se une de forma muy importante a las proteínas con lo que el paso transplacentario es escaso.

HBPM= Heparina Bajo Peso Molecular; **FT=** Ficha Técnica.



¿Cómo podemos pasar de HBPM a antagonistas de la vitamina K? ¿Dónde debe situarse el INR?

Si la paciente opta por el empleo de antagonistas de la vitamina K esta debe iniciarse a partir del 5º-7º día postoperatorio para evitar el riesgo de hemorragia por la superposición de HBPM y acenocumarol. En este periodo deben efectuarse frecuentes controles de INR. La HBPM se interrumpe cuando el INR se mantiene de forma fija > 2 .

El objetivo terapéutico es mantenerlo entre 2-3 durante las seis semanas del puerperio.

HBPM= Heparina Bajo Peso Molecular; **INR** = Índice Internacional Normalizado



¿Debe hacerse el estudio de trombofilia? ¿Cuándo debe hacerse?

En la fase aguda, el estudio de trombofilia (hereditaria o adquirida) no aporta ningún beneficio adicional y su práctica puede obviarse.

El estudio de trombofilia en esta paciente no aporta ningún elemento adicional. En ausencia de historia familiar trombótica tampoco procede en fase aguda (al margen de la modificación de los niveles por el propio evento trombótico) realizar determinación de AT.

El estudio de trombofilia debe realizarse en ausencia de tratamiento con HBPM y al menos 2-3 meses tras el parto (dado que la gestación modifica los niveles de proteína S) y el evento agudo de ETEV puede hacer descender los niveles de S, C y AT.

AT= Antitrombina; **HBPM=** Heparina Bajo Peso Molecular; **ETEV=** Enfermedad Tromboembólica Venosa.

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. NICE clinical guideline 144. Manchester: NICE; 2012.



¿Es necesario prolongar la anticoagulación ?

En esta paciente con evento aparecido en gestación con mutación trombofilia de bajo riesgo no parece necesario prolongar a largo plazo anticoagulación ni profilaxis.

¿Cuál es el riesgo de recurrencia fuera de la gestación en esta paciente obesa de 36 a con ETEV y FV Leiden en gestación?

Esta paciente con evento trombótico de aparición en la gestación debe considerarse en sucesivas gestaciones como grupo de alto riesgo de recurrencia y, en el estado actual del conocimiento, es tributaria de recibir HBPM en sucesivas gestaciones desde el inicio de la misma y durante las seis primeras semanas del puerperio.

Además del riesgo trombótico derivado del antecedente de ETEV en gestación, el riesgo individual debe establecerse según las características clínicas y factores de riesgo adicionales en su siguiente gestación.

La mutación heterocigota del factor V (FV Leiden), sin historia familiar trombótica no parece otorgarle un riesgo trombótico adicional al del antecedente de ETEV.

¿Cuál es el riesgo de recurrencia en sucesivas gestaciones?

El riesgo de recurrencia en sucesivas gestaciones puede establecerse en un 4%-5% y a tenor de la publicación del HL < 2% si se trata con HBPM profiláctica. Como conocemos, el riesgo es mayor en el periodo postnatal que en el antenatal.

HL= HighLow; **HBPM**= Heparina Bajo Peso Molecular.

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



¿Cuál sería la recomendación en el siguiente embarazo?

A tenor de la publicación reciente de los resultados del estudio High Low debería recibir HBPM a dosis profiláctica ante y postparto (6 semanas) iniciada tan precozmente como posible.

HBPM= Heparina Bajo Peso Molecular.

1. Bistervels, I.M. et al. (2023) 'Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): An open-label, multicentre, randomised, controlled trial', *Obstetrical & Gynecological Survey*, 78(5), pp. 259–261. doi:10.1097/01.ogx.0000935828.55597.e4.

