

# ACTUALIZACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO EN LA MUJER



PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA  
EN LA GESTACIÓN Y  
EL PUERPERIO

Dr. Manel Casellas Caro

sanofi

©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

ISBN: 978-84-19264-26-8

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.

Actualización del riesgo trombótico en la mujer no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

La información contenida en esta revisión está dirigida exclusivamente al profesional médico, con la intención de proporcionar información científica de interés. Cualquier indicación fuera de ficha técnica mencionada será con el único objetivo de intercambio científico y no representa una promoción.

SANOFI no recomienda el uso de sus productos fuera de lo indicado en sus respectivas fichas técnicas.

# ACTUALIZACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO EN LA MUJER

NÚMERO 3 - 2023

Coordinador de las monografías:

**Dr. Manel Casellas Caro**

Especialista Referente. Jefe de la Unidad de Prevención y Tratamiento de la ETEV en el embarazo.  
Profesor Asociado Obstetricia y Ginecología Universidad Autónoma Barcelona.  
Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.  
Médico Especialista Obstetricia y Ginecología. Institut Universitari Dexeus. Barcelona.

Revisión

**Profilaxis antitrombótica en la gestación y el puerperio**

Dr. Manel Casellas Caro

## ÍNDICE

Resumen.....	4
Introducción .....	5
Revisión .....	5
Características de la ETV gestacional .....	5
Consideraciones sobre profilaxis antitrombótica en gestación y puerperio .....	5
Recomendaciones según grupos de riesgo.....	8
Conclusiones .....	19
Bibliografía.....	21

# PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN LA GESTACIÓN Y EL PUERPERIO

## Dr. Manel Casellas Caro

Especialista Referente. Jefe de la Unidad de Prevención y Tratamiento de la ETEV en el embarazo.

Profesor Asociado Obstetricia y Ginecología Universidad Autónoma Barcelona.

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Médico Especialista Obstetricia y Ginecología. Institut Universitari Dexeus. Barcelona.



Manel Casellas Caro

[macasell17302@gmail.com](mailto:macasell17302@gmail.com)

## RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una de las principales causas de mortalidad materna en países industrializados, circunstancia que se ha mantenido invariable a lo largo de los años. La falta de evidencia científica sólida sobre la que basar las recomendaciones para su prevención limita la calidad de la asistencia otorgada en la práctica clínica.

Diversas guías de sociedades científicas internacionales<sup>1-10</sup> se han ocupado de su tratamiento y prevención. Existe una variabilidad significativa en sus recomendaciones.

La estrategia común en todas las guías<sup>1-10</sup> se basa en la identificación de factores de riesgo trombótico. Los principales son el antecedente de ETV y, en menor grado, la existencia de una trombofilia asintomática (hereditaria o adquirida). Algunas guías<sup>2-4,10</sup> incorporan un tercer grupo de factores de riesgo en el que se consideran los factores generales y la patología médica u obstétrica.

El número de eventos trombóticos es prácticamente el mismo en el periodo antenatal y el postnatal<sup>11</sup>, sin embargo, el riesgo/día y la mortalidad en el puerperio son mayores, habida cuenta de su menor duración y su mayor mortalidad (porcentaje superior de embolismo pulmonar [EP]). Consecuentemente, las recomendaciones para instaurar profilaxis en este periodo son menos exigentes.

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) es el fármaco de elección para la profilaxis y el tratamiento de la fase aguda de la ETV<sup>1-10</sup>.

Toda gestante debe recibir al inicio de la gestación una valoración individualizada y dinámica de su riesgo trombótico. En lo posible, debe procurarse realizar una cuantificación de dicho riesgo, de la reducción previsible del mismo con el empleo de HBPM y de los riesgos inherentes a su administración. Las pacientes consideradas de mayor riesgo trombótico deben atenderse por expertos en trombosis y embarazo, y su manejo, idealmente, ha de ser multidisciplinar (hematólogos, obstetras, internistas)<sup>4</sup>.

## INTRODUCCIÓN

Esta monografía se justifica en base a:

- La importancia de la ETV gestacional que constituye, desde hace muchos años e invariablemente, una de las principales (si no la principal) causas de muerte materna en países industrializados.
- Las particularidades de la ETV en este periodo: baja incidencia, largo periodo de exposición, similitud de los síntomas de ETV (trombosis venosa profunda [TVP] y EP) con algunas manifestaciones propias de la gestación.
- La falta de evidencia científica sólida, lo que impide establecer recomendaciones basadas en evidencia de calidad y que explica (al menos en parte) la falta de uniformidad en las recomendaciones de las distintas guías.
- La constatación de que la atención subóptima está presente en un porcentaje significativo de las pacientes con ETV gestacional y particularmente en las que fallecen por dicho motivo.
- La necesidad de difundir, entre las diversas especialidades que se ocupan de estas pacientes, el estado actual de nuestro conocimiento sobre el tema.

## REVISIÓN

Esta revisión acerca de la profilaxis de la ETV gestacional (gestación y puerperio) se estructura en los siguientes puntos.

## CARACTERÍSTICAS DE LA ETV GESTACIONAL

La incidencia de ETV gestacional es de 1,2-1,5/1.000 partos. Se estima que el riesgo es de 0,6/1000 partos en cada uno de los periodos antenatal y postparto<sup>12,13</sup>.

El termino ETV incluye la TVP y el EP. La TVP es la manifestación más común tanto en la gestación como en el puerperio. La mayoría de los eventos tiene lugar en las venas proximales, siendo mucho menos frecuentes las trombosis poplíteas. La gran mayoría se localizan en el lado izquierdo. La frecuencia de eventos trombóticos (TVP y EP) es muy similar en el periodo antenatal y en el puerperio, si bien en este último, el porcentaje de EP (aislado o asociado a TVP) es mayor<sup>11</sup>.

## CONSIDERACIONES SOBRE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN GESTACIÓN Y PUERPERIO

Es una recomendación básica (en todas las guías<sup>1-10</sup>) que cualquier gestante debe recibir una estimación de su riesgo trombótico basada en la identificación de factores de riesgo. La evaluación ha de tener un carácter dinámico, y debe realizarse<sup>4</sup>:

- Al inicio de la gestación (tan pronto como sea posible).
- Ante cualquier ingreso hospitalario.
- Ante cualquier cambio clínico.
- En el postparto o puerperio inmediato (particularmente).

Los grupos de mayor riesgo, como se ha citado previamente, son el antecedente de ETV y ser portador de una trombofilia asintomática (hereditaria o adquirida). Estos dos grupos son constantes en todas las guías internacionales. Algunas guías<sup>2-4,10</sup> consideran otros grupos de riesgo (generales, médicos u obstétricos) como factores relevantes, proponiendo una estatificación de los mismos para introducir el empleo de HBPM (véase más adelante la profilaxis por factores de riesgo distintos de ETV y trombofilia asintomática).

La valoración del riesgo debe siempre individualizarse, tomando en consideración no solo su pertenencia a un determinado grupo, sino también la coexistencia de otros factores de riesgo. Por ejemplo, una

paciente con antecedente de trombosis asociada a un factor de riesgo mayor transitorio no presente en la actualidad y con estudio de trombofilia negativo, o una paciente con mutación heterocigota aislada del gen de la protrombina, no precisarán profilaxis antitrombótica antenatal en base a la evidencia existente. No obstante, la coexistencia de otros factores de riesgo (edad mayor de 35 años, obesidad, multiparidad, historia familiar [HF] trombótica, etc.) puede hacer aconsejable instaurar dicha profilaxis<sup>4</sup>.

Siempre que sea posible, debe ofrecerse a la paciente una cuantificación de su riesgo trombótico, de la reducción del mismo previsible con HBPM y de los efectos secundarios (infrecuentes pero posibles) de esta. Esta información es de ayuda para la paciente en la toma conjunta de decisión con el facultativo en situaciones en las que la evidencia es más limitada. Los grupos de mayor riesgo deberían recibir una evaluación pregestacional por profesionales expertos con diseño de un plan prospectivo de manejo<sup>4</sup>. Asimismo, durante la gestación, requieren una atención multidisciplinar (hematólogos, obstetras, internistas, vasculares)<sup>4</sup>.

Si bien el riesgo trombótico se incrementa conforme la gestación progresa (alcanzando un máximo en las últimas semanas y más aún en el puerperio), todo el embarazo debe considerarse de riesgo. Por ello, cuando existe indicación para tromboprofilaxis, esta debe iniciarse lo más precozmente posible y mantenerse durante toda la gestación<sup>4</sup>.

Toda paciente tributaria de profilaxis antenatal debe recibirla, al menos a la misma dosis, durante seis semanas en el puerperio<sup>4</sup>.

Aunque la incidencia de ETV es similar en el periodo antenatal y en el puerperio, el riesgo/día y la mortalidad en el segundo es mayor. Estos hechos podrían justificar un umbral más bajo para instaurar la profilaxis en dicho periodo.

La duración de la profilaxis en el puerperio es variable. En pacientes consideradas de **alto riesgo**, debe extenderse durante seis semanas. En pacientes con **riesgo intermedio** (véase más adelante), la profilaxis se recomienda durante diez días<sup>4</sup>, ampliándola (de

forma variable y hasta seis semanas) si persisten los factores de riesgo<sup>1-10</sup>.

La HBPM es el fármaco de elección para la profilaxis antitrombótica en la gestación y el puerperio<sup>1-5,7-10</sup>. Su eficacia en estos escenarios se estima similar a la observada en otras situaciones: entre un 60-70%.

La Tabla 1 muestra los efectos secundarios en las dos series probablemente más amplias de empleo de HBPM en la gestación: el estudio de Greer<sup>14</sup> (en el que se evaluó mayoritariamente enoxaparina) y el de Nelson Piercy (en el que se analizó exclusivamente tinzaparina)<sup>15</sup>.

La evidencia existente sugiere que la HBPM es un fármaco seguro en la gestación. Puede emplearse tanto en el periodo antenatal como en el postnatal o en la paciente lactante. La HBPM no atraviesa la barrera placentaria.

**Tabla 1. Seguridad de la heparina de bajo peso molecular.**

Variable	Greer I, 2005 2777 (174/2603)	Nelson Piercy, 2011 1267 (254/1013)
<b>Algún sangrado</b>	55 (1,9)	41 (3,2)
Lugar inyección	–	2 (0,2)
Anteparto	<b>12 (0,43)</b>	<b>3 (0,2)</b>
Postparto	<b>26 (0,94)</b>	<b>21 (1,6)</b>
Hematoma pared	<b>17 (0,61)</b>	<b>6 (0,5)</b>
Requiere intervenc.	–	<b>13 (1,11)</b>
<b>Trombopenia</b>	3 (0,11)	0
<b>TIH</b>	0	0
<b>Osteoporosis</b>	1 (0,04) fractura	3 (0,2)
<b>Alergia</b>	50 (1,80)	6 (0,5)
Anafilaxis	–	0
Cutáneas locales	–	2 (0,2)
Generalizadas (stop)	–	4 (0,3)
<b>Muerte neonatal, defectos congénitos, hemorragia neonatal</b>	–	0
<b>EDEV</b>	24 (0,86)	15 (1,2)
<b>Muerte materna o hematoma espinal</b>	0	0

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TIH: trombopenia inducida por heparina.

Adaptado de: Greer *et al.*<sup>14</sup> y Nelson-Piercy *et al.*<sup>15</sup>.

La Tabla 2 recoge las dosis de HBPM sugeridas (para profilaxis y tratamiento) según peso en el nº 37 de la *Green-top Guideline* del *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG)<sup>4</sup> para cada tipo de HBPM. Esta recomendación de ajustar la dosis según el peso no se basa en una evidencia científica reconocida (ni el rango de dosis de HBPM recomendada, ni el intervalo de peso en que hay que administrarla), y surgió de la observación en las encuestas confidenciales de mortalidad materna inglesas de que pacientes obesas que recibían dosis de HBPM estándar experimentaban episodios de trombosis.

No existe evidencia científica sólida que apoye el empleo de dosis intermedias (definidas como dosis superior a la estándar e inferior a la terapéutica)<sup>8</sup> para la profilaxis de ETV en la gestación. A pesar de ello, algunas guías sugieren su empleo para profilaxis en determinadas situaciones:

- En pacientes obesas<sup>4</sup>.
- En pacientes con algunas formas de trombofilia hereditaria<sup>1,4</sup>.
- En el puerperio de algunas trombofilias<sup>1,4,8</sup>.
- En pacientes tributarias a profilaxis con dosis estándar en las que coexisten otros factores de riesgo<sup>4</sup>.

En pacientes en quienes esté contraindicado el empleo de HBPM (con alergia cutánea severa o antecedente de trombopenia inducida por HBPM), el

fondaparinux<sup>4</sup> constituye una alternativa adecuada tanto para profilaxis como para tratamiento.

Otras medidas antitrombóticas son consideradas en la gestación. Las medias elásticas compresivas (que proveen de una presión de 20 mmHg a nivel de tobillo) pueden tener un papel en la prevención del riesgo trombotico en obstetricia: la guía del *American College of Chest Physicians* (ACCP) (2012)<sup>1</sup> recomienda su empleo en pacientes de alto riesgo sometidas a cesárea cuando existe contraindicación al empleo de HBPM o asociadas a esta, en pacientes consideradas de muy alto riesgo.

Las pacientes que, previamente a la gestación, estén en tratamiento con anticoagulantes orales (antivitaminas K o anticoagulantes orales de acción directa), deben ser instruidas para asegurar el cambio a HBPM tan pronto se conozca la concepción (retraso menstrual con test de embarazo positivo) y antes de la sexta semana de embarazo<sup>9</sup>.

La inducción del parto parece la actitud más razonable en gestantes que reciben heparina a dosis intermedias o terapéuticas. Con dosis profilácticas, no parece necesaria, reservándose por indicación obstétrica.

La práctica de anestesia peridural debe posponerse hasta 12 h después de la última dosis de HBPM profiláctica y, al menos, 24 h después de la última dosis terapéutica o intermedia.

**Tabla 2. Dosis de heparina de bajo peso molecular profiláctica, intermedia y terapéuticas ajustadas por peso.**

Rango de peso (kg)	Enoxaparina (mg/día)	Tinzaparina (unidades/día)	Dalteparina (unidades/día)	Bemiparina (unidades/día)
<50	20	3.500	2.500	2.500
50-90	40	4.500	5.000	3.500
91-130	60	7.000	7.500	5.000
131-170	80	9.000	10.000	7.500
>170	0,6 mg/kg/día	75 U/kg/día	75 U/kg/día	75 U/kg/día
Dosis profiláctica alta	40 mg/12 h	4.500 U/12 h	5.000 U/12 h	—
Dosis terapéutica	1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/24 h	175 U/kg/día	175 U/kg/día	115 U/kg/día

Adaptado de: RCOG, 2015<sup>4</sup>.

## RECOMENDACIONES SEGÚN GRUPOS DE RIESGO

Las recomendaciones se establecen según los grupos de riesgo.

### Antecedente de ETV

El antecedente de ETV es el factor de riesgo individual más importante de ETV gestacional<sup>1-10</sup>.

La gestante con antecedente de ETV tiene un mayor riesgo de recurrencia durante el embarazo. El estudio de Pabinger<sup>16</sup> mostró un riesgo relativo (RR) de 3,5 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,6-7,8) durante la gestación (incidencia absoluta 10,9% frente a una incidencia fuera de la misma del 3,7%).

Se estima que, en gestantes con antecedentes de ETV, el riesgo absoluto sin profilaxis es de un 4,2% (IC del 95%, 0,3-6%) en el anteparto y de un 6,5% (IC del 95%, 4,3-9,7%) en el puerperio<sup>17</sup>. Estas cifras son muy superiores al riesgo estimado en población general del 0,6% en ambos periodos<sup>12,13</sup>.

Con profilaxis con HBPM, la incidencia en el anteparto fue de un 0,9% (IC del 95%, 0,5-1,8%), y en el postparto, de un 1,8% (IC 95%, 1,2-2,7%)<sup>17</sup>.

El contexto en el que tuvo lugar el episodio primario parece condicionar el riesgo de recurrencia en la gestación, permitiendo un cierto grado de estratificación. En un análisis combinado de cuatro estudios de cohorte<sup>17</sup>, el riesgo de recurrencia anteparto fue:

- Del 6,4% (IC del 95%, 3,9-10,4%) para gestantes con episodio previo asociado a hormonas (gestación o toma de anticonceptivos combinados).
- Del 3,6% (IC del 95%, 0,14-8,9%) si se trató de un episodio idiopático.
- Del 1,1% (IC del 95%, 0,2-5,8%) para gestantes cuyo episodio previo aconteció asociado a un factor de riesgo mayor transitorio no hormonal (cirugía, reposo en cama, traumatismo, cáncer activo, etc.).

Resultados similares muestra la publicación de White<sup>18</sup>, obtenida a partir de una base de datos ad-

ministrativa de los informes de alta de pacientes: incidencia en gestación en pacientes con ETV previa idiopática del 2,7% (37/1.353); incidencia en pacientes con ETV previo asociado a gestación: 4,5% (21/465); RR = 1,7 (IC del 95%, 1,0-2,8).

Basados en estos datos, la guía del ACCP de 2012<sup>1</sup> estratifica los grupos de riesgo en tres:

- **Bajo riesgo:** ETV previo provocado por un factor de riesgo mayor (trauma, cirugía, inmovilización) transitorio y no presente en la actualidad, sin otros factores de riesgo en la actualidad.
- **Riesgo intermedio:** si el episodio previo tuvo lugar durante la gestación o el puerperio, durante la toma de anticonceptivos orales combinados o si fue idiopático.
- **Alto riesgo:** episodios idiopáticos múltiples o persistencia de factores de riesgo (por ejemplo, parálisis).

Existe un consenso generalizado entre las guías<sup>1-10</sup> de que todas las pacientes con antecedente de ETV (salvo las consideradas de bajo riesgo) deben recibir profilaxis antitrombótica antenatal. En el puerperio, cualquier paciente con antecedente de ETV es tributaria de recibir HBPM postnatal durante seis semanas<sup>1-10</sup>.

De todos los grupos de riesgo de ETV gestacional, este es el único en el que existe un análisis de rentabilidad. En el estudio de Johnston<sup>19</sup>, se agruparon las gestantes con antecedente de ETV en colectivos de alto y bajo riesgo de recurrencia.

En el considerado de **bajo riesgo** (tromboembolismo venoso previo, asociado a factor de riesgo mayor no presente, con riesgo de recurrencia estimado en 0,5%), el manejo expectante fue más efectivo y menos costoso que la profilaxis.

Para las mujeres de **alto riesgo** (ETV previa idiopática o asociada a trombofilia), con un riesgo de recurrencia estimado del 5,9%, la profilaxis con HBPM generó una relación coste-efectividad razonable (38.700 dólares estadounidenses por años de vida ajustados por calidad), con un riesgo de complicaciones hemorrágicas estimado inferior al 1%<sup>19</sup>.



## RECOMENDACIONES SEGÚN ESCENARIOS CLÍNICOS

El término "vigilancia clínica", que se emplea en los siguientes apartados, hace referencia a una actitud proactiva de control clínico estricto de signos y síntomas de ETV e investigación activa inmediata (mediante pruebas de imagen) de aquellas pacientes con semiología de TVP o EP.

### **Escenario 1. Paciente con antecedente de episodio único de ETV aparecido en relación a un factor de riesgo transitorio mayor no presente en la actual gestación y con estudio de trombofilia negativo (por ejemplo: ETV tras inmovilización por una fractura, o cirugía)**

Un estudio prospectivo<sup>20</sup> mostró que el riesgo de recurrencia en este colectivo fue del 0%. Prácticamente todas las guías coinciden en que estas pacientes son tributarias de seguimiento clínico estricto (sin HBPM) durante la gestación y de recibir profilaxis con HBPM durante seis semanas postparto.

Solo la guía del RCOG<sup>4</sup> sugiere considerar profilaxis desde la semana 28 aun cuando no concurren otros factores de riesgo.

### **Escenario 2. Pacientes cuyo episodio trombótico apareció en relación a estrógenos (uso de anticonceptivos o en gestación previa) o en pacientes con episodio aislado de tromboembolismo venoso idiopático con trombofilia negativa y sin tratamiento anticoagulante a largo plazo**

En ambos casos, se recomienda vigilancia clínica estricta y HBPM profiláctica antenatal y seis semanas postparto.

La HBPM debe iniciarse tan precozmente como sea posible en la gestación.

### **Escenario 3. Gestantes con episodio aislado de ETV y trombofilia (confirmada mediante analítica sanguínea) o, en ausencia de la misma, con antecedentes familiares de trombosis y que no están recibiendo tratamiento anticoagulante a largo plazo**

En trombofilias de bajo riesgo, vigilancia clínica y HBPM profiláctica.

En trombofilias de alto riesgo (déficit de antitrombina, síndrome antifosfolípido [AFL], trombofilias complejas o combinadas o mutaciones homocigotas del factor V Leiden o del gen de la protrombina

A20210G), es necesario el empleo de HBPM a dosis anticoagulante<sup>1,4</sup>.

### **Escenario 4. Gestantes con dos o más episodios previos de ETV y/o pacientes en tratamiento anticoagulante a largo plazo**

Se sugiere HBPM antenatal a dosis terapéutica, reanudando el tratamiento previo tras el parto<sup>4</sup>. Estas pacientes deben instruirse para cambiar de anticoagulación oral a HBPM tan pronto el test de embarazo sea positivo y antes de la quinta semana.

Respecto a la dosis de HBPM para profilaxis en este colectivo de pacientes con antecedentes de ETV, un reciente ensayo aleatorizado y controlado<sup>21</sup> compara el empleo de dosis estándar frente al de dosis intermedias para profilaxis antitrombótica en gestación y puerperio en pacientes con antecedentes de ETV consideradas de alto riesgo.

El estudio pone de manifiesto que no hubo diferencias entre ambos grupos en el objetivo principal (incidencia global de eventos tromboticos), y tampoco en los aspectos de seguridad (incidencia de hemorragia), por lo que administrar las dosis estándar de HBPM, iniciadas tan precozmente como sea posible, sería la estrategia adecuada. No obstante, el estudio puso también de manifiesto una menor incidencia de EP y de tromboflebitis superficial en el grupo de pacientes que recibió dosis intermedias, y dicha disminución se objetivó merced a una menor incidencia en el puerperio.

En espera de estudios futuros que aporten luz a esta importante observación, validándola de forma definitiva, podría considerarse ofrecer el empleo de dosis intermedias durante el puerperio, máxime si tenemos en cuenta que la incidencia de hemorragia postparto mayor o no mayor, pero clínicamente relevante, no difirió entre ambos grupos de tratamiento.

## **Pacientes portadoras de trombofilia asintomática**

Las trombofilias suponen una serie de alteraciones que predisponen a la aparición de complicaciones tromboticas principalmente venosas.

Existen alteraciones genéticas y adquiridas (alteraciones de base autoinmune: anticuerpos AFL).

Entre las primeras, el estudio estándar incluye las mutaciones del gen de la protrombina (*A20210G*) y del factor V Leiden, así como los déficits proteicos (proteína S, C y antitrombina [AT]). En la gestación, no se incluye la mutación de la metilén tetrahidrofólico reductasa. En conjunto, estas alteraciones están presentes en un 15% de la población general, estando su frecuencia global y la distribución de cada trombofilia influidas por las etnias. La Tabla 3 del *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2018)*<sup>6</sup> muestra, en la primera columna, la prevalencia de cada trombofilia en población general.

No todas las alteraciones hereditarias comportan el mismo riesgo (Tablas 4 y 5). Las de menor riesgo son las mutaciones heterocigotas del gen de la protrombina y el factor V Leiden, mientras que en el otro extremo, se sitúan sus mutaciones homocigotas y las trombofilias complejas (más de una alteración trombofílica coincidente) (Tabla 3).

Los déficits proteicos (S, C y AT) son trombofilias poco frecuentes; y son las alteraciones con una mayor variabilidad en las recomendaciones de las distintas guías.

En el manejo de estas pacientes, hay que preguntarse siempre por la existencia o no de HF trombótica, ya que esta incrementa el riesgo de ETV unas 2-4 veces. El riesgo es tanto mayor cuanto más rica sea dicha HF.

Otra consideración importante es que las pacientes con trombofilia hereditaria presentan un riesgo trombótico absoluto mayor durante el puerperio que en el periodo antenatal (Tabla 4).

En este apartado, al hablar de la actuación en estas pacientes, se considera la gestante con una alteración trombofílica aislada; no obstante, el manejo debe ser individualizado e investigada la presencia de otros factores de riesgo existentes (edad, obesidad, embarazo gemelar, preeclampsia, etc.). Asimismo, en los casos de déficits proteicos, debe considerarse su severidad.

A diferencia del grupo de antecedentes de ETV, en pacientes con trombofilia hereditaria asintomática, existe bajo nivel de evidencia acerca de un beneficio claro del empleo de profilaxis (antenatal o postnatal) para la prevención de ETV. La guía de la *American Society of Hematology (ASH) (2018)*<sup>8</sup>, no obstante, sugiere que es probable que la profilaxis anticoagulante reduzca el riesgo de desarrollar ETV anteparto con un bajo riesgo de causar daño, y que probablemente el beneficio supere al riesgo.

**Tabla 3. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa con trombofilia hereditaria.**

Trombofilia	Prevalencia en población general (%)	Riesgo de ETV en gestación sin historia familiar previa (%)	Riesgo en gestación con antecedente familiar de ETV (%)	Porcentaje de todos los ETV (%)
FVL heterocigoto	1-15	0,5-3,1	10	40
FVL homocigoto	<1	2,2-14	17	2
MGP heterocigoto	2-5	0,4-2,6	>10	17
MGP homocigoto	<1	2-4	>17	0,5
Doble heterocigoto FVL y MGP	0,01	4-8	>20	1-3
Déficit de AT	0,02	0,2-11,6	40	1
Déficit de proteína C	0,2-0,4	0,1-1,7	4-17	14
Déficit de proteína S	0,03-0,13	0,3-6,6	0-22	3

AT: antitrombina; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; FVL: factor V Leiden; MGP: mutación del gen de la protrombina. Adaptado de: ACOG, 2018<sup>6</sup>.

**Tabla 4. Riesgo absoluto de ETV durante la gestación en alteraciones trombofílicas hereditarias en mujeres con historia familiar trombótica.**

Alteración trombofílica hereditaria	Gestación % (IC 95%)	Antenatal % (IC 95%)	Postnatal % (IC 95%)
Déficit de AT, proteína S o proteína C	4,1 ( 1,7-8,3)	1,2 (0,3-4,2)	3,0 (1,3-6,7)
Déficit de AT tipo I (rango)	15-50	0-40	11-28
Factor V Leiden heterocigoto	2,1 (0,7-4,9)	0,4 (0,1-2,4)	1,7 (0,7-4,3)
Mutación del gen de la protrombina heterocigota	2,3 (0,8-5,3)	0,5 (0,1-2,6)	1,9 (0,7-4,7)
Factor V Leiden homocigoto, o mutaciones complejas (factor V Leiden + mutación del gen de la protrombina) heterocigotas	1,8-15,8	0-5	1-10

AT: antitrombina; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IC: intervalo de confianza.  
Adaptado de: RCOG, 2015<sup>4</sup>.

**Tabla 5. Periodo antenatal. Factores de riesgo trombótico mayores.**

- Ingreso hospitalario.
- Procedimiento quirúrgico intercurrente (p. ej., apendicectomía).
- Lupus eritematoso sistémico activo.
- Enfermedades inflamatorias intestinales o poliartropatía.
- Drepanocitosis.
- Insuficiencia cardíaca o pulmonar.
- Cáncer.
- Síndrome nefrótico.
- Diabetes tipo 1 con nefropatía.
- Drogadicción por vía endovenosa.
- Síndrome de hiperestimulación ovárica severo.
- Enfermedad tromboembólica venosa asociada a cirugía mayor.
- Trombofilia de alto riesgo asintomática.

Modificada de: RCOG, 2015<sup>4</sup>.

## RECOMENDACIONES DE TROMBOPROFILAXIS EN TROMBOFILIA ASINTOMÁTICA (HEREDITARIA Y ADQUIRIDA)

### Mutaciones heterocigotas del factor V Leiden y del gen de la protrombina A20210 G

El riesgo absoluto de ETV antenatal es bajo (<1%) tanto sin HF trombótica como con ella: factor V Leiden: 0,5% (IC del 95%, 0,06-1,21); mutación del gen de la protrombina: 0% (IC del 95%, 0%-0,73%). En este escenario, ninguna guía recomienda profilaxis antenatal con HBPM<sup>1-10</sup>.

No obstante, como se ha mencionado, en la evaluación del riesgo individual deben considerarse todos los factores de riesgo coexistentes. El RCOG 2015 sugiere instaurar profilaxis antenatal desde el inicio del embarazo en presencia de otros tres factores de riesgo, y desde la semana 28, si coexisten solo dos. Estos factores de riesgo están recogidos en la Tabla 6 (se verá más adelante). Se estima que cada uno aporta un riesgo inferior al 1%<sup>4</sup>.

En el puerperio, se sugiere profilaxis con HBPM (al menos durante diez días) si la mutación coexiste con al menos un factor de riesgo menor de los recogidos en el apartado de profilaxis postnatal (se verá más adelante), prolongándola en la eventualidad de que el factor o los factores de riesgo persistan (Tabla 7). En presencia de HF trombótica, se sugiere profilaxis con HBPM durante seis semanas<sup>4</sup>.

### Mutaciones homocigotas del factor V Leiden y del gen de la protrombina A20210 G

En gestantes con alguna de estas infrecuentes mutaciones, e independientemente de la existencia o no de HF trombótica, se recomienda la administración de HBPM antenatal<sup>2,4,6</sup>. La evidencia disponible es menos sólida para las pacientes con mutación del gen de la protrombina sin HF trombótica; en este supuesto, la guía de la ASH<sup>8</sup> no contempla la administración de HBPM.

En el puerperio, se sugiere profilaxis con HBPM durante seis semanas, independientemente de la existencia o no de HF trombótica<sup>1-10</sup>.

**Tabla 6. Periodo antenatal. Factores de riesgo trombótico menores.**

- Obesidad (índice de masa corporal  $>30$  kg/m<sup>2</sup> al inicio de la gestación).
- Edad  $>35$  años.
- Paridad  $>2$ .
- Hábito tabáquico.
- Grandes venas varicosas (sintomáticas, por encima de la rodilla, o asociadas a flebitis, edema o cambios en la piel).
- Preeclampsia actual.
- Inmovilidad  $>3$  días.
- Embarazo múltiple.
- Fertilización *in vitro*.
- Deshidratación.
- Hiperémesis.
- Infección sistémica actual.
- Viaje de larga duración (más de 4 h).
- Historia familiar de enfermedad tromboembólica venosa idiopática o asociada a estrógenos.
- Trombofilia de bajo riesgo.

Modificada de: RCOG, 2015<sup>4</sup>.

### Trombofilias complejas

En pacientes con más de una mutación heterocigota, el riesgo estimado de ETV antenatal en estudios caso/control fue del 2,82%; se sugiere (exista o no HF) profilaxis con HBPM antenatal (desde el inicio de la gestación) y postnatal (seis semanas)<sup>2-4,5,6,8</sup>. La única discrepancia es la recomendación del ACCP<sup>1</sup>, que sugiere vigilancia clínica antenatal (independientemente de la HF) y vigilancia clínica en el puerperio en ausencia de la misma.

### Déficits de proteínas S y C

En pacientes con déficits de proteínas S o C, se sugiere vigilancia clínica anteparto. No obstante, en la toma de decisión, debe considerarse la coexistencia de otros factores de riesgo y la severidad del déficit, por lo que la administración de HBPM profiláctica durante todo este periodo es una opción razonable<sup>4,6</sup>. En el postparto de pacientes con déficit de proteína C y S, se sugiere vigilancia clínica estricta a menos que coexista con HF trombótica o algún otro factor de riesgo, en cuyo caso se sugiere HBPM profiláctica durante seis semanas<sup>2,4,6</sup>.

**Tabla 7. Periodo postnatal. Factores de riesgo menor.**

- Edad  $\geq 36$  años.
- Paridad  $>2$ .
- Cesárea electiva.
- Síndrome varicoso severo.
- Inmovilidad, por ejemplo: paraplejía.
- Viaje de larga duración.
- Parto vaginal operatorio, fórceps rotacional.
- Pérdida sanguínea  $>1$  L.
- Transfusión sanguínea.
- Índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.
- Hábito tabáquico.
- Procedimiento quirúrgico puerperal.
- Infección sistémica actual.
- Preeclampsia
- Historia familiar de enfermedad tromboembólica venosa.
- Trombofilia de bajo grado.
- Parto prolongado ( $>24$  h).
- Embarazo múltiple.
- Parto prematuro en la gestación actual.
- Feto muerto en la gestación actual.

Adaptado de: RCOG, 2015<sup>4</sup>.

### Déficit de antitrombina

En pacientes con déficit de AT y HF trombótica, se sugiere el empleo de HBPM durante el periodo antenatal, recomendándose en el puerperio durante seis semanas. Dada la notable variabilidad en la literatura en la estimación del riesgo en gestantes asintomáticas con déficit de AT sin HF, y a pesar de que algunas guías no lo estiman necesario, parece razonable, siguiendo el parecer de otras de instaurar profilaxis con HBPM<sup>2,4,6</sup>.

### ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO PERSISTENTES SIN SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

No hay una recomendación uniforme. La guía del RCOG<sup>4</sup> sugiere considerar los anticuerpos AFL persistentes (sin especificar isotipo) como un factor de bajo riesgo, y sugiere profilaxis con HBPM en presencia de otros factores de riesgo. Desde el inicio, si coexiste con otros tres; y desde la semana 28, si lo hace con otros dos. La guía de la *European Alliance*

of Associations for Rheumatology (EULAR) (2019)<sup>22</sup> sugiere que debe considerarse el tratamiento con ácido acetilsalicílico a baja dosis (75-100 mg/día) en mujeres gestantes con perfil de anticuerpos AFL de alto riesgo. En dicha guía, la recomendación se sugiere tanto si los anticuerpos AFL están o no asociados a lupus eritematoso sistémico (LES). La guía de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y la Sociedad Española de Reumatología (SER) (2021), sugiere en este grupo de pacientes la administración de ácido acetilsalicílico a baja dosis en pacientes con anticuerpos AFL considerados de alto riesgo<sup>23</sup>.

### Pacientes con factores de riesgo distintos de antecedente de ETV y trombofilia asintomática

La guía del RCOG (2015)<sup>4</sup> y algunas otras<sup>2,3,9,10</sup> incluyen otros factores de riesgo distintos de los previamente citados, cuya presencia debe hacer considerar la oportunidad de establecer profilaxis antenatal (y postnatal) con HBPM. En esta exposición, se resumen las recomendaciones del RCOG de 2015, probablemente la guía más utilizada en la actualidad.

#### PROFILAXIS ANTENATAL

No todos los factores recogidos presentan el mismo riesgo. Una publicación reciente de Bates señala el riesgo absoluto de alguno de estos factores<sup>24</sup>. La interacción entre los factores de riesgo puede resultar en una potenciación del mismo más allá del simplemente aditivo. La evidencia actual existente no permite, realizar una estimación precisa del riesgo absoluto surgido de cada interacción.

Los factores de riesgo pueden estratificarse<sup>4</sup> en:

- **Alto riesgo:** el ya considerado antecedente de ETV en todos sus escenarios (excepto el acontecido en asociación con factor de riesgo mayor no presente en la actual gestación y sin trombofilia).

- **Riesgo intermedio:** se incluyen aquí pacientes con factores de riesgo diversos (patología médica coexistente, complicaciones obstétricas asociadas, o factores generales y constitucionales).

Algunos de ellos ameritan por sí solos considerar profilaxis antitrombótica, mientras que otros, de menor peso, requieren el concurso de varios para instaurarla. Los primeros se recogen en la Tabla 5, mientras que los segundos lo hacen en la Tabla 6.

Así, en las pacientes con uno o más de los factores recogidos en la Tabla 5, debe considerarse el empleo de HBPM profiláctica antenatal. En las pacientes con cuatro o más de los factores recogidos en la Tabla 6 (factores de riesgo menores), se recomienda emplear profilaxis desde el primer trimestre<sup>4</sup>. Las gestantes con tres de esos factores deberían iniciar profilaxis desde la semana 28<sup>4</sup>.

En pacientes con menos de tres factores de riesgo, no se recomienda el empleo de HBPM, sino la movilización y evitar la deshidratación<sup>4</sup>.

Como se ha citado previamente, aquellas pacientes que han recibido HBPM antenatal por la existencia de una determinada patología (LES, enfermedades inflamatorias intestinales, insuficiencia cardíaca o pulmonar, etc.), deben recibirla también, al menos a la misma dosis, en el puerperio durante seis semanas<sup>4</sup>.

#### PROFILAXIS POSTNATAL

Recomendaciones básicas en toda paciente<sup>4</sup>:

- Evitar la deshidratación durante el parto.
- Favorecer la movilización durante el trabajo de parto y en el puerperio precoz.
- Realizar una evaluación rigurosa de su riesgo trombótico en el periodo intraparto o en el postparto inmediato.

#### PROFILAXIS POR FACTORES DE RIESGO POSTNATAL

##### Escenario clínico: riesgo alto<sup>4</sup>

Se considera riesgo alto si la paciente puede incluirse en alguno de los siguientes grupos de la Tabla 8.



**Tabla 8. Alto riesgo ETV.**

- Antecedente de enfermedad tromboembólica venosa (sea cual sea el subgrupo).
- Paciente que ha recibido heparina de bajo peso molecular profiláctica antenatal a largo plazo.
- Paciente con trombofilia de alto riesgo.
- Paciente con trombofilia de bajo riesgo, pero con historia familiar trombótica.

Modificada de: RCOG, 2015<sup>4</sup>.

En estas pacientes, se recomienda HBPM profiláctica al menos durante seis semanas postparto<sup>4</sup>.

#### **Escenario clínico: riesgo intermedio<sup>4</sup>**

Incluye aquellas pacientes con uno o más de los factores de riesgo recogidos en la Tabla 9 (factores de riesgo mayores), o con dos o más de los factores de riesgo recogidos en la Tabla 7 (factores de riesgo menores).

Todas estas pacientes son tributarias de profilaxis postnatal durante diez días al menos, considerando extender la profilaxis hasta seis semanas si persisten los factores de riesgo o concurren más de tres.

En las puérperas con menos de dos factores de riesgo menores (Tabla 7), no se recomienda HBPM postnatal. Es suficiente la movilización precoz y evitar la deshidratación<sup>16</sup>.

#### **Tromboprofilaxis en la cesárea**

La cesárea es, con probabilidad, la intervención quirúrgica más practicada en el mundo. Se estima que su frecuencia se sitúa en alrededor del 30% de los partos en muchos países.

La cesárea comporta un mayor riesgo de ETV comparada con el parto vaginal. El metaanálisis de Blondon<sup>25</sup> muestra que la *odds ratio* (OR) o razón de posibilidades de la cesárea respecto al parto vaginal es de 3,7 (IC del 95%, 3-4,6%). En dicho estudio, la cesárea electiva tuvo una OR menor (2,3) que la cesárea realizada en el curso de trabajo de parto (OR: 3,6; IC del 95%, 2,8-4,7).

En términos absolutos, la incidencia de ETV postcesárea se estima en un 3/1.000.

**Tabla 9. Periodo postnatal. Factores de riesgo mayores.**

- Cesárea en trabajo de parto.
- Índice de masa corporal  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (obesidad de clase 3).
- Reingreso o ingreso prolongado ( $\geq 3$  días en el puerperio).
- Cualquier procedimiento quirúrgico en el puerperio, excepto episiorrafia u otra reparación inmediata del perineo.
- Lupus eritematoso sistémico activo.
- Enfermedades inflamatorias intestinales o poliartropatía inflamatoria.
- Drepanocitosis.
- Trombofilia asintomática.
- Insuficiencia cardíaca.
- Diabetes tipo 1 con nefropatía.
- Cáncer.
- Síndrome nefrótico.
- Consumo de drogas por vía parenteral.

Adaptado de: RCOG, 2015<sup>4</sup>.

Establecer recomendaciones adecuadas respecto a la profilaxis antitrombótica tras cesárea es relevante, dado que el 70% de la mortalidad materna por ETV acontece tras la misma. No existen datos concluyentes en la literatura en los que basar las recomendaciones. Una revisión sistemática de la Cochrane no pudo demostrar que el empleo de heparina redujera el riesgo de ETV, con un RR de heparina frente a no HBPM para eventos sintomáticos de 1,30 (IC del 95%, 0,39-4,27)<sup>26</sup>.

En este estado de cosas, la decisión de realizar profilaxis o no debe basarse en una evaluación del riesgo de ETV frente al de complicaciones derivadas del empleo de HBPM. Dos estudios de decisión de análisis aportan información teórica al respecto. En el primero de ellos<sup>26</sup>, se compararon tres estrategias de tromboprofilaxis:

- Heparina rutinaria.
- Heparina profiláctica solo en pacientes portadores de trombofilia hereditaria.
- Botas de compresión neumática universales.

Estos tres grupos se compararon con un último grupo constituido por pacientes que no recibieron ningún método de tromboprofilaxis.

Los resultados incluyeron la evaluación de la incidencia de ETV y de complicaciones asociadas al empleo de heparina: trombosis inducida por heparina y sangrado mayor.

El estudio concluyó que el empleo universal de botas de compresión neumática fue la estrategia con menor número de complicaciones, presentando una eficacia similar al grupo que recibió heparina rutinaria (en un millón de mujeres sometidas a cesárea, hubo 675 episodios de ETV en el grupo de botas de compresión neumática frente a 672 en el grupo de empleo universal de heparina). El empleo rutinario de heparina se asoció a un exceso de riesgo de trombosis inducida por heparina y de sangrado mayor. Otro estudio publicado más tarde, también de decisión de análisis<sup>27,28</sup>, contradice los resultados del primero. Dicho estudio concluye:

- En mujeres de bajo riesgo, el empleo rutinario de HBPM profiláctica siete días postcesárea fue seguro, pero solo marginalmente más efectivo.
- En mujeres con: cesárea realizada en trabajo de parto, gestantes con índice de masa corporal (IMC) >25, hábito tabáquico o en pacientes con más de uno de los factores de riesgo enumerados, la reducción en el riesgo de ETV fue superior al incremento en el riesgo de hemorragia mayor, acompañándose de un modesto beneficio en términos de reducción de mortalidad.

Globalmente, el estudio sugiere que los beneficios del empleo de HBPM postcesárea superan los riesgos, aunque dicho beneficio es solo marginal en mujeres sin factores de riesgo.

Las recomendaciones en las distintas guías son dispares. La guía del RCOG (2015)<sup>4</sup> sugiere el empleo de HBPM profiláctica durante diez días en gestantes sometidas a cesárea en dos escenarios:

- Cesárea electiva en presencia de, al menos, un factor de riesgo adicional (Tabla 7).
- Cesárea en trabajo de parto (con o sin factores de riesgo adicionales).

Si los factores de riesgo persisten, la duración de la misma debe también extenderse hasta seis semanas. En otras guías<sup>1,5</sup>, el empleo de la profilaxis antitrombótica es más restrictivo. Basadas en datos indirectos obtenidos de pacientes sometidos a cirugía general, se sugiere que la profilaxis está indicada cuando el riesgo de ETV se estima  $\geq 30/1.000$ . El riesgo basal de ETV tras cesárea se establece en un 0,5%.

La guía de la ACCP de 2012<sup>1</sup> y la de Bates<sup>5</sup> sugieren instaurar profilaxis antitrombótica en pacientes de alto riesgo de ETV (riesgo estimado >3%) por la presencia de, al menos, uno de los considerados factores de riesgo mayor (OR para cada uno >6), o al menos dos de los considerados factores de riesgo menor (OR >6 cuando son combinados).

Factores de riesgo mayor:

- Inmovilidad (reposo en cama  $\geq 7$  días en el periodo anteparto).
- Hemorragia postparto de 1.000 mL con cirugía.
- ETV previo.
- Preeclampsia con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) asociado.
- Trombofilia:
  - Déficit de AT.
  - Factor V Leiden (homocigoto o heterocigoto).
  - Mutación del gen de la protrombina (homocigota o heterocigota).
- Transfusión sanguínea.
- Infección postparto.
- Enfermedades coincidentes:
  - LES.
  - Enfermedad cardíaca.
  - Drepanocitosis.

Factores de riesgo menor (se requiere la presencia de al menos dos factores de riesgo o uno en el contexto de cesárea urgente para un riesgo de ETV >3%):

- IMC >30 kg m<sup>2</sup>.
- Embarazo múltiple.
- Hemorragia postparto >1 L.
- Hábito tabáquico (>10 cigarros/día).
- Peso fetal <25 del percentil (ajustado por sexo y edad gestacional).
- Trombofilia.

- Déficit de proteína C.
- Déficit de proteína S.
- Preeclampsia.

La profilaxis puede hacerse indistintamente con métodos mecánicos (botas de compresión neumática o medias de compresión elástica) o farmacológicos (HBPM profiláctica).

La duración de la tromboprofilaxis se recomienda hasta el alta o mientras persistan los factores de riesgo (hasta seis semanas).

En pacientes consideradas de muy alto riesgo trombotico, se sugiere el empleo combinado de HBPM y los métodos mecánicos.

## PROFILAXIS EN SITUACIONES ESPECIALES

### Portadora de válvulas mecánicas cardiacas

Dado el alto riesgo de estas gestantes (probabilidad estimada de obtener un feto vivo sin complicaciones maternas de alrededor del 58%), deben ser atendidas por equipos expertos, multidisciplinares (cardiólogos, obstetras, hematólogos especialistas en hemostasia), en centros con disponibilidad de recursos para atender las graves complicaciones que pueden surgir.

No existe una opción de anticoagulación ideal. La decisión debe tomarse de forma individualizada, tras discutir pormenorizadamente con la paciente las ventajas e inconvenientes de cada alternativa.

Son posibles tres opciones<sup>29</sup>:

- HBPM en dos dosis anticoagulantes separadas 12 horas (1 mg/kg/12 h si se emplea enoxaparina) entre las semanas 5 y 12 de gestación, sustituida por anticoagulantes orales desde entonces hasta la semana 36, aproximadamente, reintroduciendo entonces la HBPM hasta el parto. Monitorización bisemanal (mínimo) de antifactor Xa.
- HBPM a dosis anticoagulantes todo el embarazo, administrada (dos dosis separadas 12 horas). Control semanal o quincenal de antifactor Xa.
- En pacientes de muy alto riesgo de tromboembolismo (prótesis valvulares mecánicas de primera generación en posición mitral o con historia de tromboembolismo), se sugiere el uso de antivitaminas K durante todo el embarazo, con cambio

a HBPM cerca del término. Esta opción prioriza disminuir el riesgo de trombosis valvular sobre el de posibles malformaciones fetales.

Sea cual sea la estrategia empleada, la paciente debe ser consciente de que el estricto cumplimiento de la misma es crucial para disminuir el riesgo de complicaciones.

El paso de un anticoagulante a otro se recomienda que se efectúe siempre con la paciente hospitalizada. En ausencia de estudios randomizados, la evidencia actual sugiere que el uso de anticoagulantes orales (antivitamina K) durante el embarazo, bajo un control estricto de INR, es la estrategia más segura para prevenir el riesgo de trombosis valvular.

Por otro lado, debe informarse de que los anticoagulantes orales comportan mayor riesgo de pérdida gestacional: aborto (28,6%) comparado con heparina no fraccionada o HBPM (9,2%) y pérdida fetal (32,5% con anticoagulación oral); y 12% con el empleo exclusivo de HBPM.

Adicionalmente, el empleo de anticoagulantes orales en el primer trimestre comporta un riesgo de embriopatía del 0,6-10% dependiente de la dosis.

Debe informarse asimismo del riesgo de fetopatía asociado a la anticoagulación oral en el segundo y tercer trimestre (0,7-2%), consistente en anomalías oculares, del sistema nervioso central, y hemorragia intracraneal.

El lector interesado podrá obtener estas referencias consultando la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)<sup>30</sup>.

El parto programado es adecuado. En pacientes de muy alto riesgo de trombosis valvular, puede considerarse la práctica de cesárea electiva, a fin de reducir el tiempo sin anticoagulación. Tras el parto, se reinstaurará la anticoagulación oral.

### Síndrome de hiperestimulación ovárica severa

Las técnicas de reproducción asistida se asocian a un incremento de riesgo de ETV. En pacientes no seleccionados, el riesgo absoluto es bajo, inferior al 1%<sup>31-34</sup>. No obstante, se han definido riesgos mayores en gestantes con síndrome de hiperestimulación ovárica severa (2,5-6,6%) y en gestantes con síndrome



de hiperestimulación ovárica que requieren hospitalización (1,6%)<sup>35-38</sup>.

En estas situaciones, se recomienda emplear HBPM a dosis profiláctica hasta la resolución clínica de la complicación, manteniéndola en las pacientes que permanezcan gestantes, al menos, hasta la semana 12<sup>4</sup>.

### Viajes de larga duración (mayores de 4 horas)

Se incluyen en este apartado tanto viajes en avión como en coche<sup>4</sup>.

Medidas generales recomendadas:

- Ingesta abundante de líquidos (agua).
- Evitar el alcohol y la cafeína.
- Deambulación intermitente por los pasillos del avión (cada 2 horas) o paradas en el vehículo con deambulación en el mismo periodo de tiempo.
- Realizar series periódicas de contracciones de gemelos mientras se mantenga en sedestación.
- En pacientes consideradas de mayor riesgo, pausar HBPM profiláctica una hora antes del vuelo<sup>4</sup>.

### Gestante con infección por COVID-19

La infección por enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19) con datos procedentes del Sistema de Vigilancia Obstétrica del Reino Unido (UKOSS) muestran tasas de ingreso en gestantes de 4,9/1.000 gestaciones, un 10% de las cuales precisan cuidados críticos, con una mortalidad del 1%<sup>39</sup>.

Comparada con mujeres no gestantes de la misma edad, la infección por COVID-19 durante el embarazo se asocia a una mayor severidad de la enfermedad. Los datos de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos<sup>40,41</sup> en mujeres entre 15 y 44 años evidencian que las gestantes presentan mayores tasas de ingreso hospitalario (31,5% frente al 5,8%), y es más probable que requieran el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica<sup>40</sup>.

La infección por COVID-19 comporta (en población general) un incremento de riesgo trombotico. Se considera que, en las formas leves, el riesgo es de un 1%, incrementándose hasta un 5% en pacientes

hospitalizados. En pacientes críticos en UCI, la incidencia se estima en el 20-25%.

Estas cifras superan ampliamente el riesgo provocado por la propia gestación. Hasta la fecha, no hay datos que sugieran que el riesgo trombotico en la gestante con infección por COVID-19 sea superior al de la paciente no gestante.

Los mecanismos protrombóticos en la infección por COVID-19 parecen ser dos:

- ETV asociada al ingreso hospitalario.
- Trombosis microvascular en el pulmón (inmuno-trombosis).

Se han identificado hasta 14 guías de sociedades científicas en el mundo que ofrecen recomendaciones para tromboprofilaxis en la embarazada. Todas basan sus recomendaciones en la opinión de expertos. La disparidad es frecuente, aunque se reconoce en todas ellas que la infección por enfermedad asociada al coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es un factor de riesgo trombotico<sup>42</sup>.

La toma de decisión de a quién se debe realizar la tromboprofilaxis y su duración ha de tener en cuenta:

- La severidad clínica de la enfermedad (asintomática o sintomatología leve, sintomatología moderada, neumonía con ingreso hospitalario y necesidad de oxígeno suplementario e ingreso en la UCI con necesidad de ventilación mecánica).
- Ingreso hospitalario (y su duración) o aislamiento domiciliario.
- Momento cronológico en el que acontece la infección (gestación o puerperio).
- Proximidad al parto.
- Coexistencia de factores de riesgo trombotico.
- Coexistencia de morbilidades.

Las recomendaciones deben hacerse de modo individualizado para cada paciente.

Toda paciente con infección conocida ha de recibir una evaluación rigurosa de su riesgo trombotico, en la que deben considerarse todos los factores de riesgo coexistentes.

La HBPM es el fármaco de elección. En la inmunotrombosis, su papel seguramente es poco relevante.

En casos de alergia o trombosis inducida por heparina, el fondaparinux a dosis de 2,5 mg/24 h es una alternativa razonable.

Las gestantes con infección por COVID-19 que estaban previamente en tratamiento (por otras indicaciones) con HBPM, a dosis estándar o terapéutica, deben continuarla.

Las pacientes hospitalizadas con infección por COVID-19, sea esta o no la causa del ingreso, deben recibir (consenso general) una dosis estándar de tromboprofilaxis.

Tras el alta y en pacientes gestantes con enfermedad severa y crítica, la tromboprofilaxis con HBPM ha de mantenerse. La duración de la misma se establecerá de acuerdo a la duración del ingreso, severidad de la enfermedad, presencia de factores de riesgo concomitantes y el periodo (gestación o puerperio). Algunas guías, no obstante, sugieren no continuar el tratamiento anticoagulante al alta a menos que, de forma individual, coexistan otros factores de riesgo que así lo aconsejen<sup>43</sup>.

El ingreso hospitalario es un factor de riesgo trombótico conocido (con RR unas 18 veces) que persiste tras el alta en función de la edad mayor de 35 años, duración del ingreso superior a tres días y el tercer trimestre de la gestación.

No hay evidencia que sustente el empleo de dosis intermedias o terapéuticas en pacientes ingresados en ausencia de complicación de ETV. Una publicación<sup>44</sup>, no obstante, recomienda el empleo de HBPM a dosis terapéuticas en pacientes ingresados no críticos con neumonía que requieren oxigenoterapia, pero no ventilación mecánica. Aunque la publicación se realizó en pacientes no gestantes, parece razonable ofrecer esta alternativa en embarazadas.

## RECOMENDACIONES EN GESTACIÓN Y COVID-19

Diversas sociedades científicas han formulado recomendaciones para la profilaxis antitrombótica

en la infección por COVID-19 en la gestación: el *National Institutes of Health* (NIH)<sup>45</sup>, el RCOG<sup>45</sup> y la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH)-SEGO<sup>46</sup>.

## PACIENTES ATENDIDAS EN DOMICILIO

### Formas asintomáticas y leves

En estas pacientes, debe promoverse la movilización e hidratación adecuadas. En los casos en que no existan otros factores de riesgo y la movilidad no esté comprometida, no parece necesario el empleo de HBPM.

En los casos en que coexistan otros factores de riesgo, hay que actuar según las recomendaciones del RCOG, en las que la infección por COVID-19 se considera como factor de riesgo trombótico. En estos casos, se recomienda HBPM profiláctica durante dos semanas si:

- La edad gestacional es inferior a 28 semanas y coexiste con otros tres factores de riesgo menor (Tabla 6).
- La edad gestacional es superior a 28 semanas y coexiste con otros dos factores de riesgo.

Evaluar los FRT para decidir prolongar o no profilaxis.

### Formas moderadas con encamamiento domiciliario

Se recomienda HBPM profiláctica durante dos semanas, manteniéndola siete días después de la resolución del cuadro. Evaluar los FRT tras la infección para decidir la extensión o no de la profilaxis.

## PACIENTES INGRESADAS

En gestantes ingresadas con infección por SARS-Cov-2 (independientemente de la causa), se recomienda HBPM profiláctica durante el ingreso hospitalario. Al alta, hay que mantener la profilaxis al menos durante un mes. Considerar extender la profilaxis si la gestante está en la segunda mitad del embarazo y coexisten otros factores de riesgo de acuerdo al RCOG. Considerar en este caso también extenderla a seis semanas del puerperio.

### **Pacientes ingresadas por neumonía con oxigenoterapia suplementaria, pero no ventilación**

HBPM profiláctica (considerar HBPM terapéutica<sup>34</sup>) durante el ingreso, que debe mantenerse tras el alta al menos cuatro semanas más. Considerar otros FRT y valorar extender la profilaxis.

### **Pacientes con neumonía que requieren ingreso en UCI y ventilación mecánica**

HBPM junto con MEC. Mantener cuatro semanas tras el alta mínimo. Estas pacientes suelen tener ingresos prolongados. Considerar si el ingreso tiene lugar en el tercer trimestre, mantenerla el resto de la gestación y el puerperio (seis semanas).

## **PUERPERIO**

### **PACIENTES AMBULATORIAS**

En las formas asintomáticas y leves, en estas pacientes, debe promoverse la movilización e hidratación adecuadas. Se recomienda administrar HBPM profiláctica durante al menos dos semanas (ajustada a peso) aun en ausencia de otros FRT.

Si coexisten otros FRT, extender la profilaxis hasta seis semanas en función de las recomendaciones de este protocolo en otro apartado (profilaxis postparto por factores de riesgo).

En las formas moderadas con encamamiento domiciliario, se recomienda HBPM profiláctica durante dos semanas (ajustada a peso) manteniéndola siete días después de la resolución del cuadro. Evaluar FRT tras la infección para decidir si la profilaxis debe extenderse o no.

### **PACIENTES INGRESADAS**

En gestantes ingresadas con infección por SARS-CoV-2 (independientemente del motivo de ingreso y en formas leves o moderadas), se recomienda HBPM profiláctica durante el mismo. Al alta, hay que mantener la profilaxis al menos durante siete días más. Considerar extenderla si coexisten otros factores de riesgo de acuerdo a las recomendaciones de este

protocolo en otro apartado (profilaxis postparto por factores de riesgo).

### **Pacientes ingresadas por neumonía con oxigenoterapia suplementaria pero no ventilación**

Es preciso administrar HBPM profiláctica (considerar terapéutica<sup>34</sup>) durante el ingreso, y debe mantenerse tras el alta todo el puerperio, con una duración mínima de seis semanas.

Pacientes con neumonía que requieren ingreso en la UCI y ventilación mecánica. HBPM junto con MEC. Estas pacientes suelen tener ingresos prolongados. En base a publicaciones que muestran que el riesgo trombotico se extiende hasta la semana 12, considerar extender la profilaxis hasta entonces. Como en todos los escenarios precedentes, hay que realizar una evaluación rigurosa de los factores de riesgo concomitantes.

En cuanto a los pacientes sospechosos por clínica, en espera de confirmación de los test diagnósticos, considerar como afecto y actuar según las recomendaciones previas.

Y por lo que se refiere a los pacientes sospechosos por contacto, asintomáticos, se debe: mantener el aislamiento en espera de evolución y diagnóstico; promover la deambulacion domiciliaria y la hidratación correcta; considerar otros FRT; y de acuerdo a resultados y presentación clínica, reclasificar.

## **CONCLUSIONES**

La ETV gestacional es la principal causa de mortalidad materna en países industrializados.

El número de episodios tromboticos es muy similar en el periodo anteparto y en el postparto. En este último, el riesgo por día y la mortalidad son mayores, lo que justifica un menor umbral para tromboprofilaxis. La decisión de instaurar profilaxis antitrombótica en la gestación descansa en la identificación de factores de riesgo trombotico. El antecedente de ETV (sobre todo) y la existencia de una trombofilia asintomática son los dos más importantes.

La HBPM es el fármaco de elección para la profilaxis anteparto y postparto.

El fondaparinux es una alternativa a la HBPM en determinadas situaciones.

La falta de evidencia científica sólida dificulta el establecimiento de recomendaciones en los grupos de riesgo y explica, en parte, las diferencias observadas entre las distintas guías.

La decisión de a quién se le debe establecer profilaxis ha de realizarse de modo individual en cada paciente, tomando en consideración sus factores de riesgo y sus preferencias y expectativas.

Las pacientes de mayor riesgo deben ser evaluadas por expertos, idealmente de forma prenatal, con elaboración de un plan prospectivo de manejo.

Toda paciente que haya recibido profilaxis antenatal debe recibirla al menos a la misma dosis en el puerperio durante seis semanas.

Como norma general, la paciente con antecedente de ETV debe recibir HBPM profiláctica antenatal y postnatal (seis semanas).

Las mutaciones heterocigotas del factor V Leiden y del gen de la protrombina son las alteraciones trombofílicas más comunes. En el estado actual, en nuestro conocimiento, y en ausencia de otros factores de riesgo, no son tributarias de recibir profilaxis con HBPM antenatal. En puérperas con estas mutaciones e historia familiar, ha de considerarse la HBPM profiláctica durante seis semanas.

Las mutaciones homocigotas de las dos trombofilias descritas y las trombofilias complejas son tributarias de profilaxis con HBPM antenatal y postnatal.

Los déficits proteicos son las alteraciones con mayor variabilidad entre las guías. Tienen que ser siempre evaluadas por expertos.

La concurrencia de determinados factores de riesgo (distintas de los anteriores) sugiere la conveniencia de instaurar profilaxis antitrombótica antenatal y postnatal. La guía del RCOG (2015) aporta recomendaciones en este tipo de pacientes, priorizando la

prevención del evento trombótico sobre otras consideraciones (como el costo).

La profilaxis antitrombótica en la cesárea es objeto de controversia. Las dos guías más importantes (RCOG y ACCP) ofrecen recomendaciones dispares que comportan diferencias cuantitativas y cualitativas en las pacientes a tratar. En el estado actual del conocimiento, ambas deben considerarse igualmente. La infección por COVID-19 comporta un incremento de riesgo trombótico en población general que oscila entre el 1 y el 20-25%, dependiendo de la forma clínica de la enfermedad. Este incremento de riesgo se mantiene en la paciente gestante.

Todas las recomendaciones sobre tromboprofilaxis en la gestante con infección por COVID-19 se basan en la opinión de expertos. Se acepta que: la HBPM es el fármaco de elección; el fondaparinux es una alternativa razonable cuando la primera no puede emplearse.

La duración de la tromboprofilaxis debe individualizarse en función de la severidad de la enfermedad, el momento de la gestación en la que acontece, la coexistencia de otros factores de riesgo etc. En las formas más leves asintomáticas con control ambulatorio sin encamamiento ni otros factores de riesgo, la profilaxis con HBPM puede obviarse.

Las gestantes con válvulas protésicas cardíacas mecánicas (mitral y aórtica) deben seguir un control en centros especializados con disponibilidad de recursos y atención multidisciplinar rigurosa. No hay una estrategia terapéutica única, admitiéndose como posibilidades el tratamiento con HBPM durante toda la gestación; HBPM entre la semana 5-12, y paso a anticoagulantes orales entonces hasta las 33-34 semanas, con reanudación de la HBPM hasta el parto. Una tercera posibilidad incluye la anticoagulación oral durante toda la gestación.



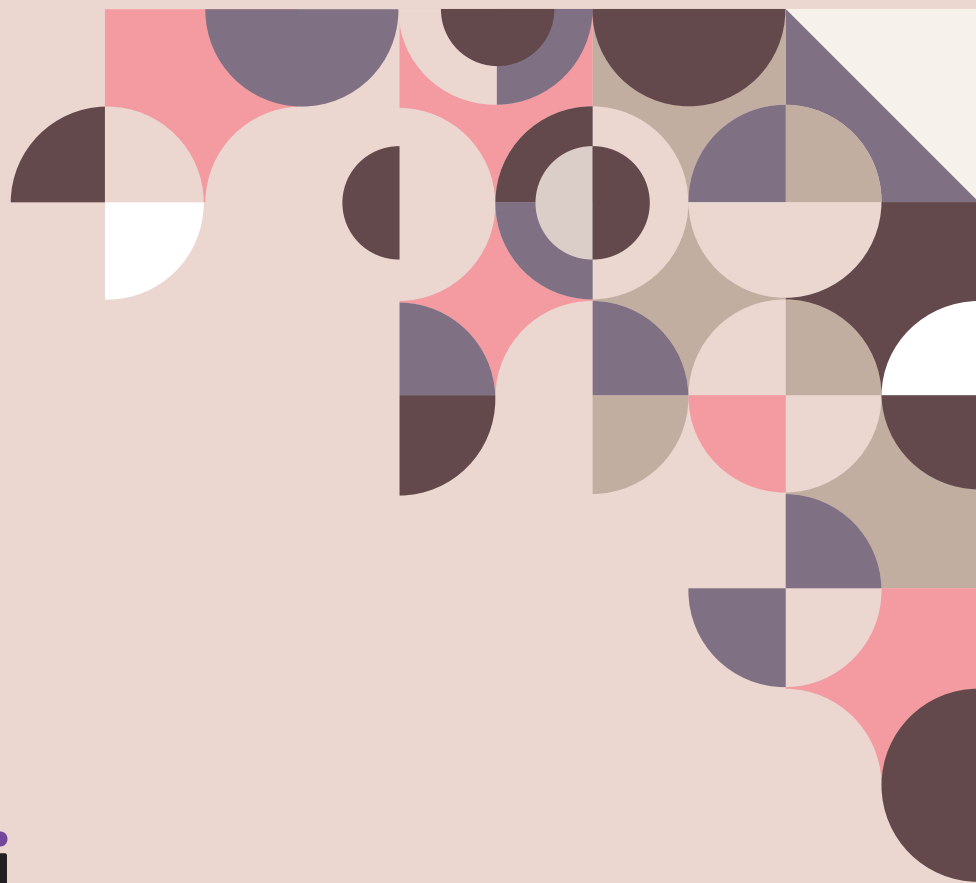
## BIBLIOGRAFÍA

- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Supl):e691S-736S.
- Chan WS, Rey E, Kent NE; VTE in Pregnancy Guideline Working Group, Chan WS, Kent NE, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(6):527-53.
- McIntock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(1):14-22.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. [Internet]. *Green-top Guideline*. 2015;37a. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/media/qejfhcaj/gtg-37a.pdf>
- Bates AM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):92-128
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e18-34.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e1-17.
- Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McIntock C, Rodger A, 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):3317-59.
- Hart C, Bauersachs R, Scholz U, Zotz R, Bergman F, Rott H, et al. Prevention of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium with a special focus in women with hereditary thrombophilia or prior VTE. Position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Hämostaseologie*. 2020;40(5):572-90.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolos: Prevención y tratamiento de la ETEV gestacional. [Internet]. SEGO; 2022. Disponible en: <http://sego.es>
- James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(1):216-9.
- Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadas N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(1):4-10.
- Parunov LA, Soshitova NP, Ovanesov MV, Panteleev MA, Serebriyskiy II. Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(3):167-84.
- Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106(2):401-7.
- Nelson Piercy C, Powrie R, Borg JY, Rodger M, Talbot DJ, Stinson J, et al. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(2):293-9.
- Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood*. 2002;100(3):1060-2.
- Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):387-92.
- White RH, Chan WS, Zhou H, Ginsberg JS. Recurrent venous thromboembolism after pregnancy-associated versus unprovoked thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2008;100(2):246-52.
- Johnston JA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Pauker SG, Eckman MH. Cost-effectiveness of prophylactic low molecular weight heparin in pregnant women with a prior history of venous thromboembolism. *Am J Med*. 2005;118(5):503-14.
- Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1439-44.
- Bistervels IM, Buchmüller A, Wieggers HMG, Ni Ainle F, Tardy B, Donnelly J, et al. 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. *Lancet*. 2022;400(10365):1777-87.
- Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-304.

23. Rodríguez Almaraz E, Sáez-Comet L, Casellas M, Delgado P, Ugarte A, Vela-Casasempere P, et al. Pregnancy control in patients with systemic lupus erythematosus/antiphospholipid syndrome. Part 2: Pregnancy follow-up. *Reumatol Clin*. 2021;17(3):125-31.
24. Bates SM. Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42(2):284-98.
25. Blondon M, Casini A, Hoppe KK, Boehlen F, Righini M, Smith NL. Risks of Venous Thromboembolism After Cesarean Sections: A Meta-Analysis. *Chest*. 2016;150(3):572-96.
26. Middleton P, Shepherd E, Gomersall. Venous thromboembolism prophylaxis for women at risk during pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD001689.
27. Quiñones JN, James DN, Stamilio DM, Cleary KL, Macones GA. Thromboprophylaxis after cesarean delivery: a decision analysis. *Obstet Gynecol*. 2005;106(4):733-40.
28. Blondon M, Perrier A, Nendaz M, Righini M, Boehlen F, Boulvain M, et al. Thromboprophylaxis with low-molecular weight heparin after cesarean delivery. A decision analysis. *Thromb Haemost*. 2010;103(1):129-37.
29. Blondon M. Thromboprophylaxis after cesarean section: decision analysis. *Thromb Res*. 2011;127 Suppl 3:S9-12.
30. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-241.
31. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. No evidence that assisted reproduction increases the risk of thrombosis: a Danish national cohort study. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1499-503.
32. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2014;29(3):611-7.
33. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekbom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ*. 2013;346(7892):e8632.
34. Villani M, Dentali F, Colaizzo D, Tiscia GL, Vergura P, Petruccioli T, et al. Pregnancy-related venous thrombosis: comparison between spontaneous and ART conception in an Italian cohort. *BMJ Open*. 2015;5(10):e008213.
35. Rova K, Passmark H, Lindquist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril*. 2012;97(1):95-100.
36. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multi-center study. *Fertil Steril*. 1998;70(6):1070-6.
37. Mára M, Koryntová D, Rezábek K, Kaprál A, Drbohlav P, Jirsová S, et al. Thromboembolic complications in patients undergoing in vitro fertilization: retrospective clinical study. *Ceska Gynekol*. 2004;69(4):312-6.
38. Serour GI, Aboulghar M, Mansour R, Sattar MA, Amin Y, Aboulghar H. Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. *Fertil Steril*. 1998;70(4):638-42.
39. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020;369:m2107.
40. Centers for Disease Control and Prevention. *Investigating the Impact of COVID-19 during Pregnancy*. [Internet]. CDC; 1 Jul 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-covid-19/what-cdc-is-doing.html>
41. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(25):769-75.
42. D'Souza R, Malhamé I, Teshler L, Acharya G, Hunt BJ, McLintock C. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(9):1110-20.
43. National Institutes of Health. *COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*. [Internet]. NIH. [Fecha de acceso 3 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
44. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):790-802.
45. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and Royal College of Midwives. *Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy*. [Internet]. Version 12. RCOG. 14 Oct 2020. Disponible en: <https://www.rcm.org.uk/media/4383/2020-10-14-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v12.pdf>
46. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Recomendaciones sobre profilaxis de enfermedad tromboembólica (ETV) en embarazo y puerperio durante la pandemia COVID-19*. [Internet]. SETH. 15 Abr 2020. Disponible en: <https://seth.es/>



ACTUALIZACIÓN  
DEL RIESGO  
TROMBÓTICO  
EN LA  
**MUJER**



**sanofi**