

ACTUALIZACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO EN LA MUJER



**COVID-19 Y RIESGO
TROMBÓTICO.
PARTICULARIDADES EN LA
MUJER GESTANTE**

Dra. Pilar Llamas Sillero,
Dr. Sergio Ramos Cillán,
Dra. Inés Magdalena Martínez Alfonzo



Clexane®
es la única HBPM
original que permite
su uso durante la
lactancia en su ficha
técnica²

¿ENCUENTRAS LAS DIFERENCIAS?

Pista:

El riesgo de ETV no es una de ellas

La ETV es la principal causa de mortalidad materna en los países desarrollados.¹

Los datos avalan el uso de enoxaparina en la prevención de trombosis después de la cirugía o en pacientes con movilidad reducida.

Tras el parto, la coagulación de la sangre se activa con el fin de evitar hemorragias aumentando la incidencia de ETV durante

el parto y en las 4-6 semanas tras dar a luz.³ Por ello, la evaluación del riesgo de ETV debería realizarse en cada mujer al menos una vez después del parto y otra antes del alta.⁴

Ver ficha técnica de Clexane® (https://medicine.trombosisvenosa.es/wp-content/uploads/pdf/ficha_tecnica.pdf)
ETV: Enfermedad tromboembólica venosa (incluye trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). 1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;287:370-2. 2. Ficha técnica Clexane®. 3. Fuente: <https://trombo.info/mujer/embarazo/> [Consultado en marzo 2021]. 4. RCOG. Green-top Guideline No. 37a Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium).

ACTUALIZACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO EN LA MUJER

NÚMERO 1 - 2021

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.

Revisión

COVID-19 y riesgo trombótico. Particularidades en la mujer gestante

Dra. Pilar Llamas Sillero, Dr. Sergio Ramos Cillán, Dra. Inés Magdalena Martínez Alfonzo

ÍNDICE

Resumen.....	4
Introducción	5
Características clínicas de la coagulopatía asociada a COVID-19	5
Parámetros hematológicos asociados a la coagulopatía COVID-19.....	7
Fisiopatología de la COVID-19	8
Particularidades de la infección por SARS-COV-2 y la trombosis en la mujer gestante	11
Tromboprofilaxis y tratamiento de la ETV en pacientes con COVID-19 no gestantes	13
Tromboprofilaxis de la ETV en gestantes con COVID-19	15
Evidencia actual del papel de la terapia antitrombótica en la infección por la COVID-19	17
Bibliografía.....	19

COVID-19 Y RIESGO TROMBÓTICO. PARTICULARIDADES EN LA MUJER GESTANTE

Dra. Pilar Llamas Sillero^{1,2}, Dr. Sergio Ramos Cillán¹, Dra. Inés Magdalena Martínez Alfonso¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

²Instituto de Investigación Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD, UAM), Madrid.



Pilar Llamas Sillero
pllamas@fjd.es

RESUMEN

La enfermedad asociada al coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) del 2019 fue declarada pandemia el 11 de marzo de 2020. Desde entonces, se han sucedido varias olas de contagios, hasta acumular un total de casi 4 millones de casos confirmados y alrededor de 81.000 fallecimientos en España a fecha del 25 de junio de 2021. La complicación más frecuente es la insuficiencia respiratoria, responsable en gran parte de la morbilidad asociada. Un 20% de pacientes presentan formas graves, requiriendo hospitalización y, en ocasiones, estancia en unidades de críticos.

En estos pacientes, se ha reportado una incidencia elevada de eventos tromboembólicos, principalmente de embolia pulmonar. Ello ha hecho que la profilaxis antitrombótica tenga un papel central en la estrategia terapéutica de esta entidad.

Se han identificado factores de riesgo asociados a formas graves de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), destacando la edad como factor de riesgo independiente, así como el sexo masculino y los factores de riesgo cardiovascular, entre otros. En este sentido, la mujer gestante puede ser más vulnerable a desarrollar complicaciones graves asociadas a la COVID-19. El embarazo cursa con hipercoagulabilidad y alteración del sistema inmune fisiológicas. Estos factores unidos a otras comorbilidades, como la hipertensión arterial, la diabetes o la patología cardiopulmonar previa, pueden aumentar el riesgo de sufrir una infección grave.

La inmunotrombosis se ha descrito como un mecanismo de defensa del huésped contra los microorganismos patógenos. Las infecciones virales, y así ocurre en la COVID-19, pueden provocar un estado de desregulación en los sistemas inmunológico innato y de la coagulación que conduce a un estado protrombótico y proinflamatorio, que representan la base de la fisiopatología de la COVID-19. En los últimos meses, se han puesto en marcha múltiples ensayos clínicos dirigidos a analizar las pautas óptimas de profilaxis antitrombótica. Por otro lado, el desarrollo de vacunas frente al coronavirus SARS-CoV-2 es ya un hecho que ayudará a reducir las tasas de incidencia de esta infección.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad asociada al coronavirus SARS-CoV-2 del 2019 (COVID-19), conocida principalmente por la afectación pulmonar y la subsiguiente insuficiencia respiratoria que provoca, se extendió desde la región china de Wuhan por todo el mundo en pocas semanas. Los primeros casos en España se notificaron en febrero de 2020, y el 11 de marzo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la situación de pandemia mundial. Desde entonces, se han sucedido varias olas de contagios, hasta acumular un total de casi 4 millones de casos confirmados y alrededor de 81.000 fallecimientos en España (según los datos oficiales del Ministerio de Sanidad a 25 de junio de 2021).

La infección por SARS-CoV-2 suele ser asintomática o paucisintomática, aunque en el 20% de los pacientes puede presentarse de forma grave, precisando ingreso hospitalario. La complicación más frecuente es la insuficiencia respiratoria, responsable en gran parte de la mortalidad asociada a la COVID-19 cuando termina complicándose en forma de síndrome de distrés respiratorio agudo y fallo multiorgánico. Además, en alrededor de un tercio de los pacientes, de manera especial en aquellos que sufren formas más severas, se observan eventos trombóticos. La forma de presentación más frecuente de enfermedad tromboembólica es la embolia pulmonar, si bien también se han descrito trombosis venosa profunda y trombosis arterial. Estos hallazgos han supuesto que la profilaxis antitrombótica tenga un papel principal en la estrategia terapéutica frente a esta entidad¹.

En cuanto a los factores de riesgo para desarrollar formas graves de la COVID-19, cabe mencionar la edad (el riesgo estimado de muerte en los mayores de 75 años es de hasta un 14%) y los factores de riesgo cardiovascular clásicos². Por otro lado, no se puede obviar el caso particular de la mujer gestante. Los cambios fisiológicos que tienen lugar durante el embarazo, unidos a la existencia de otras comorbilidades, como la hipertensión arterial, la diabetes o la

patología cardiopulmonar previa, pueden aumentar el riesgo de desarrollar complicaciones graves asociadas a la COVID-19 en esta población³.

Como respuesta a todos estos hallazgos, la comunidad médica y científica empezó a cuestionarse desde el inicio de la pandemia los mecanismos subyacentes a estas complicaciones. La inmunotrombosis se ha descrito como un mecanismo de defensa del huésped contra los microorganismos patógenos. Así, por ejemplo, las infecciones virales pueden provocar un estado de desregulación en los sistemas inmunológico innato y de la coagulación que conduce a la formación de coágulos de fibrina.

En los últimos meses, se han puesto en marcha múltiples ensayos clínicos dirigidos a analizar las pautas óptimas de profilaxis antitrombótica y se ha ido acumulando evidencia científica sobre los recursos terapéuticos más eficaces en el manejo de la COVID-19. Por último y relacionado con este aspecto, cabe mencionar el esfuerzo realizado para el desarrollo de vacunas frente al coronavirus SARS-CoV-2. La mayoría de los países, entre ellos España, llevan ya más de seis meses de intensas campañas de vacunación con la esperanza puesta en alcanzar la deseada inmunidad de grupo y reducir así las tasas de incidencia de esta infección.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA COAGULOPATÍA ASOCIADA A COVID-19

Se ha visto que la respuesta inmune del huésped infectado juega un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad y, por tanto, en las manifestaciones clínicas tan heterogéneas presentes en cada caso. El SARS-CoV-2 activa la respuesta inmunológica y desencadena, en casos graves, una respuesta inflamatoria descontrolada con liberación de citocinas, que se asocia a una marcada linfopenia con disfunción linfocitaria, granulocítica y de los monocitos. Estas alteraciones que el virus provoca

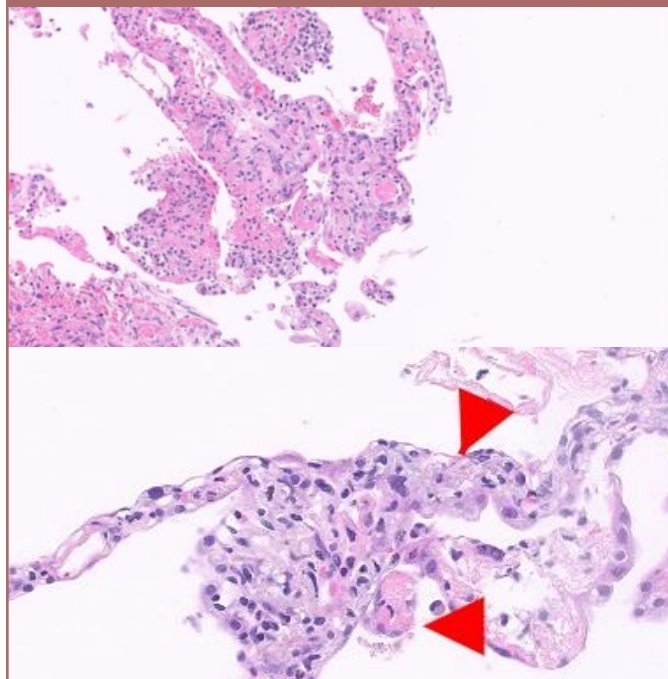
sobre el sistema inmunológico del huésped hacen que exista un mayor riesgo de sobreinfecciones por otros microorganismos, *shock* séptico e incluso disfunción multiorgánica⁴.

Como ya se ha indicado previamente, la manifestación clínica principal de la COVID-19 es la infección respiratoria, que puede complicarse con el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo y con efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular. El espectro de manifestaciones tromboembólicas es amplio y difiere sustancialmente entre pacientes y estadios clínicos. Un metaanálisis reciente, que incluyó 66 estudios relevantes sobre pacientes con COVID-19, mostró una incidencia global de enfermedad tromboembólica (ETV) del 14,1% (intervalo de confianza del 95%, 11,6-16,9%), siendo mayor en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI)⁵. Se desconoce la incidencia real en pacientes no hospitalizados con formas leves de COVID-19.

Se han publicado diversos estudios que perseguían identificar factores de riesgo asociados a estas complicaciones trombóticas. La edad y el resto de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (sexo masculino, obesidad, hipertensión arterial y diabetes) juegan un papel fundamental. El tromboembolismo pulmonar, como ya se ha mencionado, es el evento trombótico más frecuente, observándose un predominio de la afectación de la circulación pulmonar periférica (segmentaria y subsegmentaria) sobre la central (arterias principales)^{6,7}.

En consonancia con todo lo anterior, las autopsias realizadas a pacientes fallecidos por COVID-19 han mostrado una incidencia considerable de macroembolias pulmonares, daño endotelial grave, angiogénesis exacerbada, microtrombos y oclusión de capilares alveolares⁸. La Figura 1 refleja los hallazgos encontrados en el pulmón de la necropsia de un paciente con COVID-19 grave. En ella se observan microtrombos en los capilares de los septos intraalveolares. Como ejemplo de la virulencia del SARS-CoV-2, cabe mencionar que la presencia de microtrombos alveolares se estima en hasta nueve

Figura 1. Necropsia de paciente fallecido por COVID-19. Detalle aumentado de microtrombo en capilares alveolares. Tinción hematoxilina-eosina.



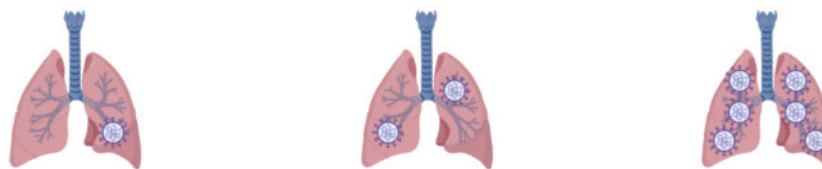
Cedida por cortesía del Dr. Piris (Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid).

veces mayor que en pacientes fallecidos a causa de infección por el virus de la gripe⁹.

Los microtrombos pulmonares pueden ser consecuencia del desarrollo de inmunotrombosis *in situ*, resultante de la interacción entre el sistema inmune innato y el de coagulación como respuesta a la infección. Probablemente, las complicaciones trombóticas asociadas a la COVID-19 son consecuencia de la inmunotrombosis combinada con el clásico tromboembolismo venoso. Discernir qué papel tiene cada uno puede tener implicaciones en el manejo terapéutico de estos pacientes.

En cuanto a las trombosis arteriales, se han reportado tasas de ictus del 1,6 y del 9% en el caso del infarto de miocardio. Los eventos trombóticos arteriales se asocian con mayor mortalidad global. Del mismo modo, se han observado mayores tasas de trombosis en los circuitos de circulación extracorpórea cuando son utilizados en estos pacientes¹⁰. Es importante

Figura 2. Rasgos clínicos y parámetros analíticos característicos de cada etapa en la historia natural de la COVID-19.



	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3
Hallazgos clínicos			
Insuficiencia respiratoria	asintomático/leve	insuficiencia respiratoria	SDRA
Requerimiento de O ₂	NO	+	+++
Trombosis	microtrombosis pulmonar	micro+/-macrotrombosis	alta incidencia
Inflamación	leve	grave	tormenta de citocinas
Parámetros analíticos			
Plaquetas	normales	100-500x10 ³ /mm ³	<100.000/mm ³
Tiempo de protrombina	normal	levemente alargado	alargado
Dímero D	x2/x3 VN	x3/x6 VN	>x6 VN
Fibrinógeno	normal	levemente aumentado	aumentado

O₂: oxígeno; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.
Adaptada de: Leentjens *et al.*¹¹

resaltar que, sin embargo, las complicaciones hemorrágicas son menos frecuentes que las trombóticas.

En base al curso clínico de la infección y los parámetros analíticos relacionados con la coagulación, se han propuesto tres estadios clínicos secuenciales para comprender la historia natural de la infección por SARS-CoV-2 (Figura 2):

- El estadio 1 se caracteriza por síntomas leves, sin necesidad de oxigenoterapia y un estado inflamatorio y de coagulopatía leves.
- En el estadio 2, el paciente desarrolla síntomas más graves y a menudo necesita soporte de oxígeno. Esta fase se caracteriza por una inflamación pulmonar progresiva y coagulopatía local, con incidencia progresivamente mayor de microtrombos.
- Es en el estadio 3, la situación clínica del paciente se deteriora gravemente y requiere soporte multiorgánico, incluyendo ventilación mecánica o sistemas de oxigenación a través de membrana extracorpórea¹¹.

PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS ASOCIADOS A LA COAGULOPATÍA COVID-19

Los pacientes con COVID-19 tienen alteraciones en parámetros de la hemostasia que definen lo que se ha llamado "coagulopatía asociada a la COVID-19". Se caracteriza por una trombocitopenia leve, tiempo de protrombina levemente prolongado, aumento del fibrinógeno y del dímero D. Estas alteraciones se acentúan en función de la gravedad de la enfermedad (Figura 2). La activación de la coagulación comparte algunos datos en común con la coagulación intravascular diseminada (CID) y con la coagulopatía intravascular asociada a la sepsis, si bien son entidades diferentes.

En relación con marcadores de fibrinólisis, es característica la elevación del dímero D, que se relaciona con la lesión pulmonar aguda por COVID-19, y que es resultante de la degradación de la fibrina

intraalveolar, muy marcada en situaciones de síndrome de distrés respiratorio agudo. El aumento de la concentración de dímero D se ha relacionado de forma independiente con la mortalidad^{2,12}.

Otros parámetros de la coagulación y de la inflamación también pueden estar alterados, como la ferritina, el factor de Von Willebrand, la proteína C-reactiva (PCR), el complemento y las citocinas, como la interleucina 6 (IL-6).

FISIOPATOLOGÍA DE LA COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 tiene lugar debido a la unión del virus a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) que expresan varios tipos celulares, como los neumocitos tipo II, los macrófagos o las células endoteliales. Estos receptores también se localizan en otros órganos, como el riñón o el hígado. La unión del virus a la ECA2 y la proteína-serina 2 transmembrana ocurre a través de la proteína *spike*¹³. En la fisiopatología de la COVID-19, se distinguen varias fases.

En una fase inicial, las células que se infectan experimentan un proceso de piroptosis (muerte celular con alta carga inflamatoria), durante el cual se produce la liberación de grandes cantidades de moléculas de daño celular (patrones moleculares asociados a daño), que inducen y amplifican la respuesta inflamatoria. A continuación, se induce la activación de monocitos y macrófagos del pulmón, que producen citocinas proinflamatorias, como la IL-6, la IL-8 o el factor de necrosis tumoral, que pueden activar la cascada de la coagulación¹⁴.

En alrededor del 20% de los pacientes infectados, la respuesta inmune inicial no es suficiente para controlar la replicación viral. Esto puede ser debido a anomalías en la respuesta inmune, una carga viral inicial alta o ambos hallazgos. En estos pacientes, se desarrollarán síntomas más graves, asociados con una disfunción endotelial.

Disfunción endotelial

El endotelio tiene un papel crítico en el estado hiperinflamatorio y protrombótico característico de la COVID-19. En el daño endotelial intervienen dos mecanismos complementarios: la infección directa del endotelio (endotelitis) y el daño secundario a la hiperinflamación iniciada y mediada por células de la inmunidad innata, que también son vulnerables a la infección (endotelopatía).

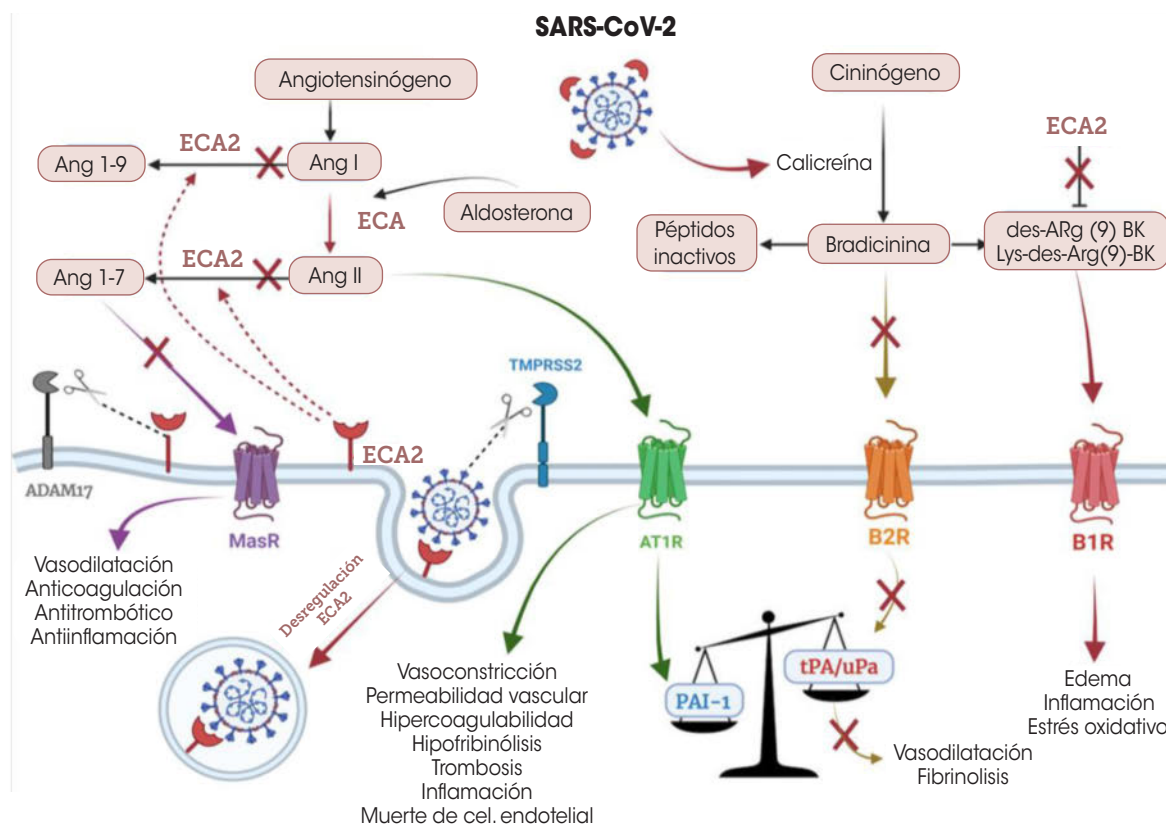
Al unirse al receptor ECA2, el SARS-CoV-2 es internalizado al citoplasma de las células infectadas, provocando una disminución de la expresión de este en la superficie celular. Dicho fenómeno supone una menor actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la ruta bradicinina-callicreína. La unión de angiotensina II al receptor 1 de la angiotensina parece responsable de la exacerbación del distrés, el agravamiento de la neumonía y el daño a nivel de otros órganos nobles, como el riñón o el corazón¹⁵.

En condiciones normales, la ECA2 inactiva los productos de degradación de la bradicinina. Con la disminución de la expresión de este mediador, las cininas derivadas de la bradicinina no son degradadas y promueven la aparición de edema, inflamación y estrés oxidativo. Esto va a producir vasoconstricción, incrementándose así la permeabilidad del endotelio (ruptura de uniones intercelulares) y la exposición de moléculas de la matriz subendotelial, promoviendo fenómenos de microtrombosis, coagulopatía, hipofibrinólisis e inflamación.

Por otro lado, la acumulación de angiotensina II promueve la trombosis al inducir la expresión de inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) en las células endoteliales. El PAI-1 inhibe al activador tisular del plasminógeno y al activador tipo urocinasa del plasminógeno. Ambas proteínas están implicadas en la fibrinólisis. Estos procesos quedan expuestos en la Figura 3.

Con todo esto, el endotelio, que en condiciones normales tiene una función antitrombótica, anticoagulante, antiinflamatoria y antiagregante, pierde estas propiedades y pasa a situarse en la base de la pato-

Figura 3. Mecanismos celulares implicados en la enfermedad asociada a la infección por SARS-CoV2.



ADAM17: Proteína con Dominios Desintegrina y Metaloproteinasas 17; Ang: angiotensina; AT1R: receptor 1 de la angiotensina; B1R: receptor B1; B2R: receptor B2; cel.: célula; des-Arg(9)BK: Bradykinin des-Arg(9); ECA: enzima convertidora de angiotensina; Lys-des-Arg(9)-BK: Bradykinin Lys-des-Arg(9); MasR: receptor de ensamblaje mitocondria; PAI-1: inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno; SARS-CoV-2: enfermedad asociada al coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo; TMPRSS2: proteína-serina 2 transmembrana; tPA: activador tisular del plasminógeno; uPA: activador tipo urocinasa del plasminógeno.

Adaptada de: Bernard *et al.*¹⁵.

genia de dicha enfermedad. Es interesante resaltar que la evolución clínica de la COVID-19 es peor en pacientes con enfermedades asociadas con disfunción endotelial (obesidad, hipertensión, diabetes...).

Inmunotrombosis

Las tres alteraciones que intervienen en la formación de trombos descritas por Virchow están presentes en la trombosis relacionada con la COVID-19: endotelopatía, alteración secundaria del flujo sanguíneo y estado de hipercoagulabilidad. En este último eje,

el de la hipercoagulabilidad, destaca la alteración de la función plaquetaria. La infección por SARS-CoV-2 induce un estado protrombótico que se manifiesta especialmente con microtrombosis.

La disfunción que ocurre en el endotelio va a provocar el reclutamiento y la activación de plaquetas y monocitos a través de moléculas como la selectina P, el factor tisular o el factor de Von Willebrand. La activación de la plaqueta implica su desgranulación, con la consiguiente liberación de numerosas moléculas bioactivas y mediadores inmunológicos, que actuarán activando a los monocitos circulantes. Por otro lado, la elevación de IL-8 atraerá a los neutrófilos.

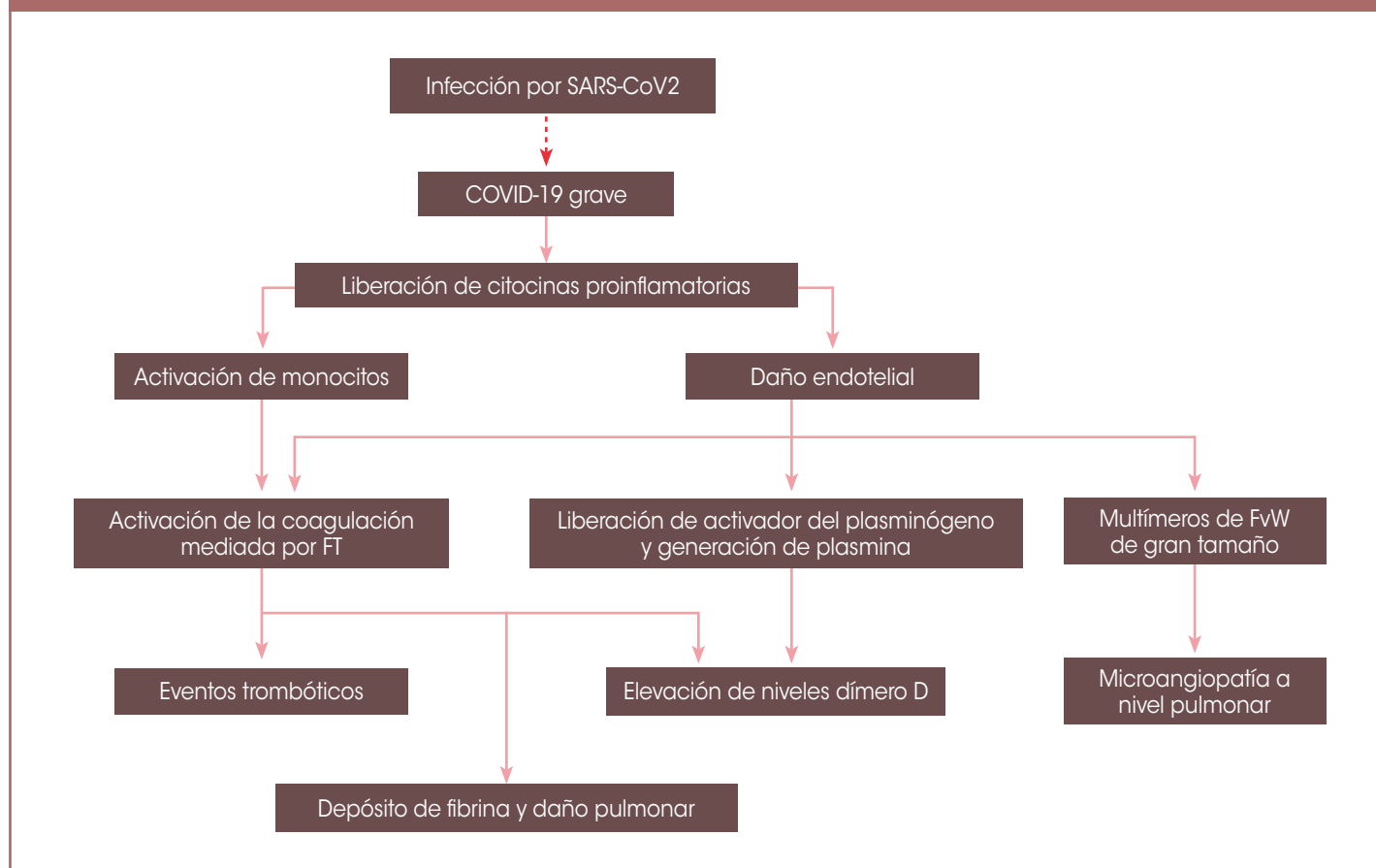
Esos tres tipos celulares van a provocar la formación de microtrombos. Los neutrófilos y los monocitos liberan el factor tisular y los nucleosomas y degradan los anticoagulantes endógenos, facilitando así la activación de la coagulación inducida por la inflamación¹⁶. Este fenómeno se ha denominado netosis (NET, trampas extracelulares de neutrófilos).

La netosis, construida sobre los neutrófilos, también promueve la actividad procoagulante a través de la cascada de la coagulación aumentando el depósito de fibrina. Simultáneamente las histonas presentes en las NET, especialmente la H3 y la H4, pueden, de una forma dosis-dependiente, promover la generación de trombina mediante dos mecanismos: reduciendo la activación de proteína C mediada por

trombomodulina y directamente mediante activación plaquetaria. Finalmente, las NET atraen y fijan proteínas plasmáticas necesarias para la adhesión plaquetaria y el desarrollo del trombo, como la fibronectina y el factor de Von Willebrand. La Figura 4 muestra los principales mecanismos subyacentes a las complicaciones trombóticas asociadas a la COVID-19.

Por otro lado, también se ha visto un aumento de la activación del sistema del complemento en la COVID-19. Esta ocurre de forma directa a través de la unión del patógeno-C3a, o por el efecto protrombótico *per se* de factores individuales como el C5a, que actúa promoviendo la formación de las NET.

Figura 4. Mecanismos subyacentes a las complicaciones trombóticas asociadas a la COVID19.



Elaboración propia.

COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019; FT: factor tisular; FvW: factor de Von Willebrand; SARS-CoV-2: enfermedad asociada al coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo.

Por último, cabe resaltar que la hipoxia asociada con la COVID-19 moderada-grave puede provocar también una disfunción endotelial e hipercoagulabilidad a través de factores inducidos por hipoxia. Estas moléculas pueden contribuir a la trombosis al aumentar la liberación endotelial de PAI-1 y de citocinas inflamatorias, así como a la alteración del tono vascular a través de la activación de la vía de la ciclooxigenasa (vasoconstricción).

PARTICULARIDADES DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y LA TROMBOSIS EN LA MUJER GESTANTE

Introducción

En la primera parte de la monografía, se ha desarrollado ampliamente la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de las complicaciones tromboticas asociadas a la COVID-19. Todos estos aspectos son válidos para la mujer gestante con esta infección. Sin embargo, dadas las peculiaridades de esta etapa de la mujer, conviene introducir algunos matices diferenciales.

Los datos disponibles hasta la fecha muestran una prevalencia similar de enfermedad por SARS-CoV-2 moderada y grave entre mujeres embarazadas y población general. Sin embargo, parece que las gestantes deben ser consideradas un grupo de alto riesgo desde el punto de vista de las complicaciones respiratorias, especialmente aquellas con comorbilidades (destacando el asma, la enfermedad renal, la obesidad y la diabetes), y las que se encuentran en el tercer trimestre del embarazo, periodo en el que son más patentes los cambios inducidos por el embarazo en la mecánica pulmonar, el aumento fisiológico del volumen plasmático y de la permeabilidad capilar¹⁷. Así, la OMS incluyó precozmente a las embarazadas como grupo de riesgo ante la pandemia de la COVID-19.

Se sabe que la infección por la COVID-19 se asocia a cambios hemostáticos y a un mayor riesgo de complicaciones tromboticas, especialmente en las formas graves. El embarazo es un estado protrombótico *per se*, por lo que el riesgo de trombosis en mujeres embarazadas con COVID-19 podría ser potencialmente mayor. Sin embargo, hasta la fecha, no parece que este riesgo esté significativamente aumentado, si bien se recomienda realizar una vigilancia clínica estrecha.

En un estudio norteamericano en el que se reclutaron casi medio millón de embarazadas, que ingresaron para dar a luz entre abril y noviembre de 2020, el 1,6% (n = 6.380) presentaron infección por SARS-CoV-2¹⁸. Estas pacientes tenían mayor prevalencia de obesidad y diabetes. Los resultados indican que la mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en las gestantes SARS-CoV-2 positivas (141 frente a 5 muertes por cada 100.000 casos) que entre las gestantes no infectadas. Además, se describió una mayor incidencia de infarto de miocardio y tromboembolismo venoso en este grupo (0,1 frente a 0,004% y 0,2 frente a 0,1%, respectivamente; p <0,01).

En otro estudio, la infección por SARS-CoV-2 se asoció a un mayor riesgo de preeclampsia (probablemente por el papel que juega el endotelio en la instauración de esta patología) y de parto pretérmino, sin provocar un aumento de muertes fetales¹⁷.

En resumen, la literatura hasta ahora disponible muestra que, aunque la mayoría de las mujeres embarazadas con COVID-19 presentan una infección leve y se recuperan sin necesidad de hospitalización, las que presentan sintomatología respiratoria y factores de riesgo como los descritos tienen mayor posibilidad de tener un curso clínico grave, con mayor mortalidad respecto al grupo de mujeres no embarazadas sintomáticas en edad reproductiva. Tampoco hay datos que confirmen que, en conjunto, las gestantes presenten más complicaciones tromboticas. En cualquier caso, hay que seguir las recomendaciones generales de sociedades científicas como el *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*

(RCOG) británico de tromboprofilaxis en la mujer gestante, incluyendo la infección por SARS-CoV-2 como un factor de riesgo trombótico más.

Fisiopatología de las complicaciones trombóticas en gestantes con infección por COVID-19

En la fisiopatología de las complicaciones trombóticas de los pacientes con infección grave por la COVID-19 intervienen varios mecanismos: la inmunotrombosis y la disfunción endotelial principalmente, a lo que se suman los factores de riesgo trombótico individuales. En pacientes hospitalizados, este riesgo puede persistir hasta 90 días tras el alta.

El embarazo y el postparto son factores de riesgo ampliamente conocidos de la ETV. Esta complicación constituye una de las principales causas de morbimortalidad en mujeres gestantes. La incidencia oscila entre los 0,5-3/1.000 embarazos y complica 1,2 por cada 1.000 nacimientos. Esto se debe a la estasis venosa de las extremidades inferiores, por la compresión uterina y la vasodilatación inducida por la progesterona, al daño endotelial y a un estado transitorio de hipercoagulabilidad (Tabla 1). Dichos factores aumentan de cuatro a seis veces el riesgo de presentar un evento tromboembólico. En el puerperio, esta situación se maximiza debido a la lesión endotelial que ocurre durante el parto vaginal o la cesárea.

Tabla 1. Variaciones fisiológicas de los parámetros de la coagulación durante la gestación.

	FACTOR	COMENTARIOS
Aumentado	VII	Niveles normales tras 4-6 semanas
	X	
	VIII	
	FvW	Transportado por el FvW
	Fibrinógeno	Los niveles empiezan a bajar 3 días después del parto, alcanzan la normalidad a las 3 semanas
	PAI-1 y 2	El rango normal aumenta durante el embarazo 4-6 g/L
Sin cambios	α 2-macroglobulina	El PAI-2 se produce exclusivamente en la placenta. Su nivel refleja la funcionalidad de la placenta, está disminuido en partos con bajo peso
	V	Los niveles aumentan significativamente durante el primer trimestre, se mantienen durante el embarazo y disminuyen a las 8 semanas del parto
	Trombina	
	Proteína C	
Disminuido	Antitrombina	
	TFPI	
	TAFI	
	α 2-antiplasmina	
Disminuido	XI	Puede estar disminuido, estable o aumentar en algunas ocasiones
	Proteína S	Tanto la proteína S libre como la conjugada están disminuidas

FW: factor de Von Willebrand; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno; SARS-CoV-2: enfermedad asociada al coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina ; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular.

Elaboración propia.

La fisiopatología de la trombosis, tanto en la infección por COVID-19 como en la mujer gestante, incluye la activación de los tres componentes de la tríada de Virchow. En ambos casos, la embolia pulmonar es la manifestación más frecuente de la ETV. Es preciso resaltar que, en el caso de la COVID-19, las complicaciones trombóticas, en concreto la embolia pulmonar, pueden ser resultado de la inmunitrombosis *in situ* a nivel pulmonar y/o ser consecuencia del "clásico" tromboembolismo venoso.

Parámetros hematológicos asociados a la coagulopatía COVID-19

En el embarazo, se produce un estado de hipercoagulabilidad caracterizado por un aumento de factores protrombóticos, como los factores VII, VIII, X, XII, el factor de Von Willebrand y fibrinógeno, así como la disminución de la proteína S y la alteración de la fibrinólisis, especialmente en el periodo periparto (Tabla 1). Los cambios protrombóticos de la coagulación y la fibrinólisis persisten alrededor de 12 semanas tras el parto.

Durante el embarazo, se producen cambios en los parámetros de la coagulación, que se alteran también en la infección por la COVID-19, por lo que hay que interpretarlos con cautela. Los niveles de fibrinógeno pueden duplicarse, el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) se acorta ligeramente, los niveles de dímero D aumentan y, en el 99% de las mujeres, están por encima de lo normal establecido para no embarazadas en el tercer trimestre¹⁹ (Tabla 2).

Los parámetros pronósticos de coagulación encontrados en la infección COVID-19 deben ser interpretados con cautela en función de los rangos de referencia específicos del embarazo (Tabla 2). Los valores de parámetros de coagulación relacionados con la gravedad de la infección por COVID-19 aún no se han establecido en el embarazo y no se sabe si los umbrales utilizados en la población no embarazada se pueden extrapolar a la población obstétrica.

TROMBOPROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA ETV EN PACIENTES CON COVID-19 NO GESTANTES

Generalidades y esquemas básicos de tromboprofilaxis

Como ya se ha mencionado antes, existe un mayor riesgo de ETV en pacientes hospitalizados por COVID-19, por lo que, desde el inicio, las sociedades científicas se plantearon la necesidad de establecer pautas y esquemas de tromboprofilaxis en estos pacientes.

La mayoría de los expertos recomiendan la instauración de tromboprofilaxis precoz desde el servicio de urgencias en todo paciente hospitalizado. En el caso del paciente ambulatorio que no requiere ingreso, deben valorarse los factores de riesgo trombótico y actuar en consecuencia.

En los pacientes con COVID-19, se consideran de mayor riesgo trombótico los siguientes factores:

Tabla 2. Valores de referencia durante la gestación.

	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
Fibrinógeno (mg/dL)	240-510	290-540	370-620
Dímero D (µg/mL)	0,05-0,95	0,32-1,29	0,13-1,7
TTPa (s)	24,3-38,9	24,2-38,1	24,7-35,0

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.
Adaptado de D'Souza R *et al.*¹⁹.

- Formas de COVID-19 grave con ≥ 2 de las siguientes alteraciones: PCR >150 mg/dL, dímero D >1.500 ng/mL, ferritina >1.000 ng/mL, linfopenia <800/ μ L, IL-6 >40 pg/mL.
- Antecedentes personales o familiares de ETV.
- Antecedentes personales de enfermedad trombótica arterial.
- Trombofilia congénita conocida.
- Cirugía reciente.
- Gestación.
- Terapia hormonal sustitutiva.

En mujeres que tomen anticonceptivos hormonales combinados, se recomienda valorar su suspensión temporal, salvo prescripción ginecológica.

A continuación, se exponen las pautas aceptadas de forma mayoritaria y que cuentan con el aval, entre otras, de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) o la *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), así como, más específicamente en el caso de la mujer gestante, la RCOG^{20,21}.

Profilaxis en pacientes sin factores de mayor riesgo trombótico

Todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 sin factores de mayor riesgo de trombosis deben recibir dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular (HBPM) de forma precoz, a menos que haya contraindicación y hasta el alta hospitalaria (Tabla 3).

En caso de alergia a heparina o de trombocitopenia inducida por heparina, se recomienda emplear fondaparinux (Tabla 3).

El tratamiento con antiagregantes no contraindica el uso profiláctico de heparina.

Profilaxis en pacientes con factores mayores de riesgo de trombosis

Todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 y que presenten al menos uno de los factores de mayor riesgo mencionados han de recibir de forma precoz HBPM a dosis profiláctica estándar o ajustada al peso y valorar de forma individualizada la dosis

Tabla 3. Dosis de HBPM.

	DOSIS PROFILÁCTICA		DOSIS INTERMEDIA		DOSIS TERAPÉUTICA	
	Aclaramiento de creatinina		Aclaramiento de creatinina		Aclaramiento de creatinina	
	Clcr >30 mL/min	Clcr <30 mL/min	>30 mL/min	<30 mL/min	>30 mL/min	<30 mL/min
Enoxaparina	<80 kg: 40 mg/24 h 80-100 kg: 60 mg/24 h >100 kg: 40 mg/12 h	<80 kg: 20 mg/24 h >80 kg: 40 mg/24 h	1 mg/kg/24 h	0,5 mg/kg/24 h	1 mg/kg/12 h 1,5 mg/kg/24 h	1 mg/kg/24 h
Tinzaparina	<60 kg: 3.500 UI/24 h >60 kg: 4.500 UI/24 h	Ídem	75 UI/kg/24 h	Ídem	175 UI/kg/24 h	Ídem
Bemiparina	3.500 UI/24 h	2.500 UI/24 h	5000 UI/24 h	3500 UI/24 h	115 UI/kg/24 h	85 UI/kg/24 h
Fondaparinux	2,5 mg/24 h	1,5 mg/24 h	5 mg/24 h	2,5 mg/24 h	<50 kg: 5 mg/24 h 50-100 kg: 7,5 mg/24 h >100 kg: 10 mg/24 h	5 mg/24 h

Clcr: aclaramiento de creatinina.

Adaptado de: Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH)²⁰.

intermedia, a menos que haya contraindicación (Tabla 3)¹¹.

En caso de alergia a heparina o de trombocitopenia inducida por heparina, se recomienda emplear fondaparinux (Tabla 3).

La tromboprofilaxis con HBPM se mantendrá hasta el alta. En los pacientes que tengan que permanecer encamados o con restricción de deambulación o con persistencia de factores de mayor riesgo de trombosis, se ha de valorar continuar la profilaxis durante al menos una semana o hasta que se consiga una adecuada movilidad.

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica en el paciente con infección COVID-19

Se seguirá la estrategia habitual del diagnóstico y tratamiento de la ETV²², si bien en estos pacientes se recomienda iniciar la HBPM a dosis terapéuticas, especialmente en pacientes con infección grave (Tabla 3).

Se recomienda mantener el tratamiento anticoagulante un mínimo de 3-6 meses, bien sea con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) (siempre y cuando no exista interacción medicamentosa) o con HBPM a dosis anticoagulante. En relación con los antagonistas de la vitamina K (AVK), se aconseja valorar la factibilidad de realizar un adecuado control de la ratio internacional normalizada.

Pacientes con tratamiento antitrombótico previo a la infección por SARS-CoV-2

En los pacientes que estuviesen recibiendo previamente al ingreso tratamiento con un ACOD o con un AVK, se debe considerar sustituirlo por HBPM según la severidad de la infección, su tolerancia vía oral, las interacciones medicamentosas y la función renal.

TROMBOPROFILAXIS DE LA ETV EN GESTANTES CON COVID-19

La tromboprofilaxis durante el embarazo en este contexto es un tema controvertido. La mayoría de las recomendaciones se basan en estudios retrospectivos y opiniones de expertos, con un nivel de evidencia bajo. El riesgo de ETV tiene que ser evaluado de forma individualizada, considerando de forma especial los antecedentes de trombosis, que la gestante esté hospitalizada o en régimen ambulatorio, la aparición de enfermedad en relación con el momento del parto, el riesgo protrombótico asociado a comorbilidades, trombofilias hereditarias o adquiridas y puerperio. A esto hay que añadir la gravedad de la infección actual o haberla presentado previamente²¹.

La infección por SARS-CoV-2 debe considerarse un factor de riesgo añadido para el desarrollo de ETV. En la Tabla 4, se presenta un esquema de los factores de riesgo trombótico durante la gestación y el puerperio respectivamente, a los que se ha incorporado, la infección por SARS-CoV-2. A la hora de calcular el riesgo, en el contexto de la paciente con infección por coronavirus, todos los factores deben puntuar y ser tenidos en cuenta como tal.

En nuestro medio, las sociedades científicas implicadas, entre las que destaca la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la SETH, han elaborado y publicado un documento de consenso que contempla la tromboprofilaxis en la mujer embarazada con COVID-19. A continuación, se resumen los principales puntos respetando los dos periodos fundamentales que se distinguen en todas las guías (embarazo y puerperio), teniendo en cuenta la fase evolutiva de infección por SARS-CoV-2²¹.

Recomendaciones generales

- La utilización del dímero D como marcador pronóstico de la COVID-19 no es fiable en las gestantes, debido a que presentan un aumento de forma fisiológica.

- La HBPM es el anticoagulante de elección durante la gestación o el puerperio. No se elimina por la leche materna, por lo que se puede utilizar durante la lactancia.
- No se recomienda la utilización de los ACOD en las gestantes o durante la lactancia, debido a la falta de información clínica.

Tabla 4. Factores de riesgo trombótico durante el embarazo y el puerperio.

NIVEL DE RIESGO	EMBARAZO	POSTPARTO
Alto	<ul style="list-style-type: none"> - Episodio previo de ETV (excepto si es único y relacionado con cirugía mayor). - Infección por SARS-CoV2. 	<ul style="list-style-type: none"> - Episodio previo de ETV. - Mujer que haya requerido HBPM durante el embarazo por cualquier motivo. - Trombofilia de alto riesgo (homocigosis de factor V Leiden o mutación G20210A del gen de la protrombina, déficit de AT, proteína S o C). - Infección por SARS-CoV2 en las 4 semanas previas al parto.
Medio	<ul style="list-style-type: none"> - Ingreso hospitalario. - Episodio único de ETV relacionado con cirugía mayor. - Trombofilia de alto riesgo sin ETV previa. - Comorbilidad médica (cáncer, insuficiencia cardíaca, lupus sistémico activo, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome nefrótico, diabetes con nefropatía, adicción a drogas por vía parenteral...). - Cualquier procedimiento quirúrgico durante el embarazo. - Síndrome de hiperestimulación ovárica (1^{er} trimestre). 	<ul style="list-style-type: none"> - Cesárea en curso de parto. - Obesidad con IMC > 40 kg/m². - Reingreso o ingreso prolongado (>3 días) en el puerperio. - Cualquier procedimiento quirúrgico en el puerperio, excepto reparación inmediata del periné. - Comorbilidad médica (como en el caso del embarazo). - Más de 2 factores de riesgo "bajo".
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> - Obesidad (IMC >30 kg/m²). - Edad >35 años. - Paridad de 3 o más. - Tabaquismo. - Grandes venas varicosas. - Preeclampsia en gestación actual. - Inmovilización (3 días o más). - Historia familiar de ETE no provocado o relacionado con estrógenos (1^{er} grado). - Trombofilia de bajo riesgo (factor V Leiden o mutación del gen de la protrombina en heterocigosis). - Embarazo múltiple. - Fecundación <i>in vitro</i>/técnicas de reproducción asistida. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los mismos que durante la gestación además de todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Parto por cesárea electiva. • Infección sistémica concomitante. • Parto pretérmino (<37 semanas). • Feto muerto. • Parto vaginal instrumentado. • Parto prolongado (>24 h). • Hemorragia postparto (>1 L o requerimiento transfusional). • Infección por COVID-19 hace más de 4 semanas del parto.

AT: antitrombina; COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019; ETE: enfermedad tromboembólica; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IMC: índice de masa corporal; SARS-CoV-2: enfermedad asociada al coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo.

Fuente: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists²¹.

- Las mujeres que precisen aislamiento domiciliario han de mantenerse hidratadas y con la mayor movilidad posible durante este periodo.

Manejo ambulatorio de la gestante con infección por SARS-CoV-2 sin criterios de ingreso

Se recomienda HBPM a dosis profilácticas durante un mínimo de diez días. El tratamiento está indicado en todas las gestantes asintomáticas o con clínica leve que no requieren ingreso si se dispone de PCR o test de antígeno positivo.

Manejo hospitalario en gestantes con infección por SARS-CoV-2 con criterios de ingreso por COVID-19

- Se recomienda el tratamiento con HBPM a dosis profiláctica en todos los casos durante el ingreso.
- Al alta hospitalaria, la duración del tratamiento dependerá del número de factores de riesgo trombótico que presente la paciente y de la severidad de la infección:
 - Gestante con menos de cuatro factores de riesgo trombótico (considerando la infección por SARS-CoV-2 como uno):
 - HBPM profiláctica durante diez días en el domicilio en caso de haber pasado una infección leve/asintomática.
 - HBPM profiláctica durante un mínimo de 30 días en caso de haber pasado una infección moderada/grave con síntomas de inicio en las cuatro semanas previas al ingreso.
 - Gestante con cuatro o más factores de riesgo trombótico: se recomienda mantener la HBPM profiláctica durante la gestación y hasta un mínimo de seis semanas postparto.

Puérpera con infección por SARS-CoV-2 en el momento del parto

Se recomienda el tratamiento con HBPM a dosis profiláctica en el domicilio durante un mínimo de seis semanas tras el parto.

EVIDENCIA ACTUAL DEL PAPEL DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN LA INFECCIÓN POR LA COVID-19

En relación con la profilaxis antitrombótica, aún quedan temas por aclarar: el tipo de anticoagulante, la dosis y el régimen, entre otros. Los estudios, en su mayoría, excluyen a las mujeres gestantes.

Recientemente se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos randomizados y multiplataforma (REMAP-CAP, ACTIV-4a y ATTACC), uno incluyó pacientes hospitalizados (que no estaban en la UCI) con infección moderada ($n = 2.219$), y el otro, con enfermedad grave (en la UCI) ($n = 1.098$). Ambos compararon el uso de dosis terapéuticas de heparina no fraccionada (HNF) o de HBPM frente a dosis de tromboprofilaxis estándar. El objetivo primario fue analizar la probabilidad de supervivencia hasta el alta hospitalaria y la necesidad de soporte orgánico^{23,24}.

En el grupo de pacientes graves, las dosis anticoagulantes de heparina no mejoraron la supervivencia ni disminuyeron el uso de soporte orgánico. Sin embargo, en el estudio que incluyó pacientes con infección moderada, las dosis anticoagulantes de heparina se asociaron a una mayor probabilidad de supervivencia hasta el alta hospitalaria con un uso reducido de soporte orgánico. Aunque no fue un objetivo primario de ninguno de los dos estudios, las dosis anticoagulantes se asociaron a menos complicaciones trombóticas. Sin embargo, se observaron más complicaciones hemorrágicas con las dosis anticoagulantes, especialmente en pacientes graves (3,8% frente al 2,3%).

Previamente a los estudios anteriores, se publicaron dos estudios aleatorizados. El INSPIRATION, que incluyó 562 pacientes graves, no demostró que las dosis intermedias de heparina se asociaran a una menor incidencia de trombosis arterial o venosa. El estudio RAPID incluyó 465 pacientes con infección moderada, comparó dosis anticoagulantes frente a profilácticas, sin encontrar diferencias en cuanto al soporte respiratorio y al ingreso en UCI, si bien la mortalidad a los 28 días al alta fue menor en los pacientes con dosis anticoagulantes.

Los resultados no respaldan el uso de HNF o HBPM en dosis terapéuticas para la prevención de la trombosis en pacientes críticos. Sin embargo, sigue siendo un punto por aclarar si las dosis intermedias

o terapéuticas de heparina son eficaces y seguras en pacientes hospitalizados con infección moderada.

Además de los efectos antitrombóticos, las heparinas tienen efectos antiinflamatorios y potencialmente antivirales. Es necesario seguir investigando en los mecanismos por los que la heparina, a través de sus efectos pleiotrópicos, puede modular el curso clínico de la enfermedad. El punto limitante es si el riesgo de hemorragia de cada paciente de manera individual supera el beneficio.

Agradecimientos

Las figuras han sido creadas mediante Biorender.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43.
2. Velasco-Rodríguez D, Alonso-Domínguez J-M, Vidal Laso R, Lainez-González D, García-Raso A, Martín-Herrero S, et al. Development and validation of a predictive model of in-hospital mortality in COVID-19 patients. *PLoS One.* 2021;16(3):e0247676.
3. Lou-Mercadé AC, Gavín O, Oros D, Paules C, Savirón-Cornudella R, Mateo P, et al. Prevention of thrombosis in pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection: clinical management algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):111-2.
4. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):128.
5. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(7):1178-91.
6. Fernández-Capitán C, Barba R, Díaz-Pedroche MDC, Sigüenza P, Demelo-Rodríguez P, Siniscalchi C, et al. Presenting Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes among Patients with Venous Thromboembolism during Hospitalization for COVID-19. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(4):351-61.
7. Arribalzaga K, Martínez-Alfonzo I, Díaz-Aizpún C, Gutiérrez-Jomarrón I, Rodríguez M, Castro Quismondo N, et al. Incidence and clinical profile of venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients from Madrid region. *Thromb Res.* 2021;203:93-100.
8. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135-40.
9. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8.
10. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-98.
11. Leentjens J, Van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol.* 2021;8(7):e524-33.
12. Flora Peyvandi F, Andrea Artoni A, Cristina Novemberino C, Stefano Aliberti S, Mauro Panigada M, Marco Boscarino M, et al. Hemostatic alterations in COVID-19. *Haematologica.* 2020;106(5):1472-5.
13. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-60.
14. Moschonas IC, Tselepis AD. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(1):111-23.
15. Bernard I, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. *Viruses.* 2020;13(1):29.
16. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(5):319-29.
17. Wastnedge EAN, Reynolds RM, Van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303-18.
18. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Vardeny O, Greene MF, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181(5):714-7.
19. 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.
20. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de trombopprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19. [Internet]. SETH. [Actualizado: 29 Abr 2021]. [Citado: 22 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-trombopprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, Reducing the Risk (Green-top Guideline No. 37a). [Internet]. RCOG. En: rcog.org.uk. 13 Abr 2015. [Citado: 23 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>
22. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing G-J, et al.

Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;S0012-3692(21)01507-5. [Online antes de impresión].

23. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-89.
24. 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.

©Sanofi y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
ISBN 978-84-17394-89-9

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**

