



# Trombopprofilaxis durante el parto y puerperio

COORDINADOR: Prof. Dr. José Omar Latino

EXPERTOS: Dra. Beatriz Grand, Dra. Andrea Gowdak,  
Dr. Sebastián Pablo Udry,  
Dra. Gabriela De Larrañaga, Dr. Nicolás Ávila

## GRADO DE EVIDENCIA

### **GRADO 1: ESTUDIO ALEATORIZADO PROSPECTIVO**

1-a: al menos un metaanálisis, revisiones sistemáticas o ensayos controlados aleatorizados con alto grado de evidencia científica (bajo sesgo).

1-b: al menos un metaanálisis, revisiones sistemáticas o ensayos controlados aleatorizados con alto grado de sesgo.

### **GRADO 2: ESTUDIOS NO ALEATORIZADOS (REVISIONES SISTEMÁTICAS. CASO-CONTROL. ESTUDIO DE COHORTES)**

2-a: buena calidad metodológica.

2-b: mediana calidad metodológica.

2-c: baja calidad metodológica.

### **GRADO 3: CASOS O SERIES DE CASOS**

3-a: buena calidad metodológica.

3-b: mediana calidad metodológica.

3-c: baja calidad metodológica.

## GRADO DE RECOMENDACIÓN:

### **GRADO A: BUENA EVIDENCIA CIENTÍFICA.**

Recomendación basada en metaanálisis.

### **GRADO B: EVIDENCIA CIENTÍFICA LIMITADA.**

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

**GRADO D: OPINIÓN DEL GRUPO CONSENSO SOGIBA 2017.**

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), es una de las principales causas de morbilidad materna en los países desarrollados. La incidencia oscila entre los 0,5-3/1000 embarazos. El embarazo presenta una serie de cambios fisiológicos que predisponen a la gestante al desarrollo de trombos. Aparte de estos cambios fisiológicos, pueden existir **factores de riesgo**, ya sean preexistentes o de nueva aparición durante el embarazo, que incrementan de forma significativa el riesgo de trombosis. En comparación con las mujeres no embarazadas, las mujeres embarazadas tienen entre un riesgo entre 4 a 5 veces mayor de tromboembolismo.

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

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

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

### Puntos iniciales

- El parto por cesárea es un **factor de riesgo independiente** para eventos tromboembólicos que casi duplica el riesgo de una mujer.

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

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

### FACTORES DE RIESGO

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

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

### 1. Factores de riesgo determinantes

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

1. Trombosis venosa previa (TV) (GRADO DE EVIDENCIA 1A) (RECOMENDACIÓN A)
  - Indicar tromboprofilaxis por 6 semanas, mínimo.
2. Familiares de 1º grado con antecedente de trombosis venosa (TV) (GRADO DE EVIDENCIA 2A) (RECOMENDACIÓN B)
  - Indicar tromboprofilaxis por 6 semanas, mínimo.
3. Trombofilia (ver luego) (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B)
  - Indicar tromboprofilaxis:
    - a) 6 semanas: homocigota para factor V de Leyden y protrombina G20210A, déficit de proteína C, déficit de proteína S libre, déficit de antitrombina y en síndrome antifosfolipídico (se debe tener en cuenta que el SAF trombótico y el SAF obstétrico con triple positividad deben recibir 6 semanas de tromboprofilaxis. Cuando se trata de un SAF obstétrico sin factores de riesgo, entonces se implementarán 1-2 semanas de tratamiento).
    - b) 1 semana: heterocigota para factor V de Leyden y protrombina G20210A. En esta situación se sugiere de 7 a 10 días y luego reevaluación del riesgo (RECOMENDACIÓN D). Si presenta antecedente de familiar de 1º grado, requiere de 6 semanas de tratamiento (RECOMENDACIÓN B).
4. Cesárea de urgencia\* (GRADO DE EVIDENCIA 2A) (RECOMENDACIÓN B)

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

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

### 2. Factores de riesgo no determinantes

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

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

1. **Pacientes con cesárea programada:** estas pacientes deberán sumar al menos:
  - A) **1 factor de riesgo mayor, o**
  - B) **2 factores de riesgo menores**
2. **Pacientes con parto vaginal:** estas pacientes deberán sumar al menos:
  - A) **1 factor de riesgo mayor + 1 factor de riesgo (menor o mayor) o**
  - B) **3 o más factores de riesgo menores.**

#### 1. Pacientes con cesárea programada

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

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

- A) **1 factor de riesgo mayor, o**
- B) **2 factores de riesgo menores**

FIGURA 1. Algoritmo de implementación de tromboprofilaxis.

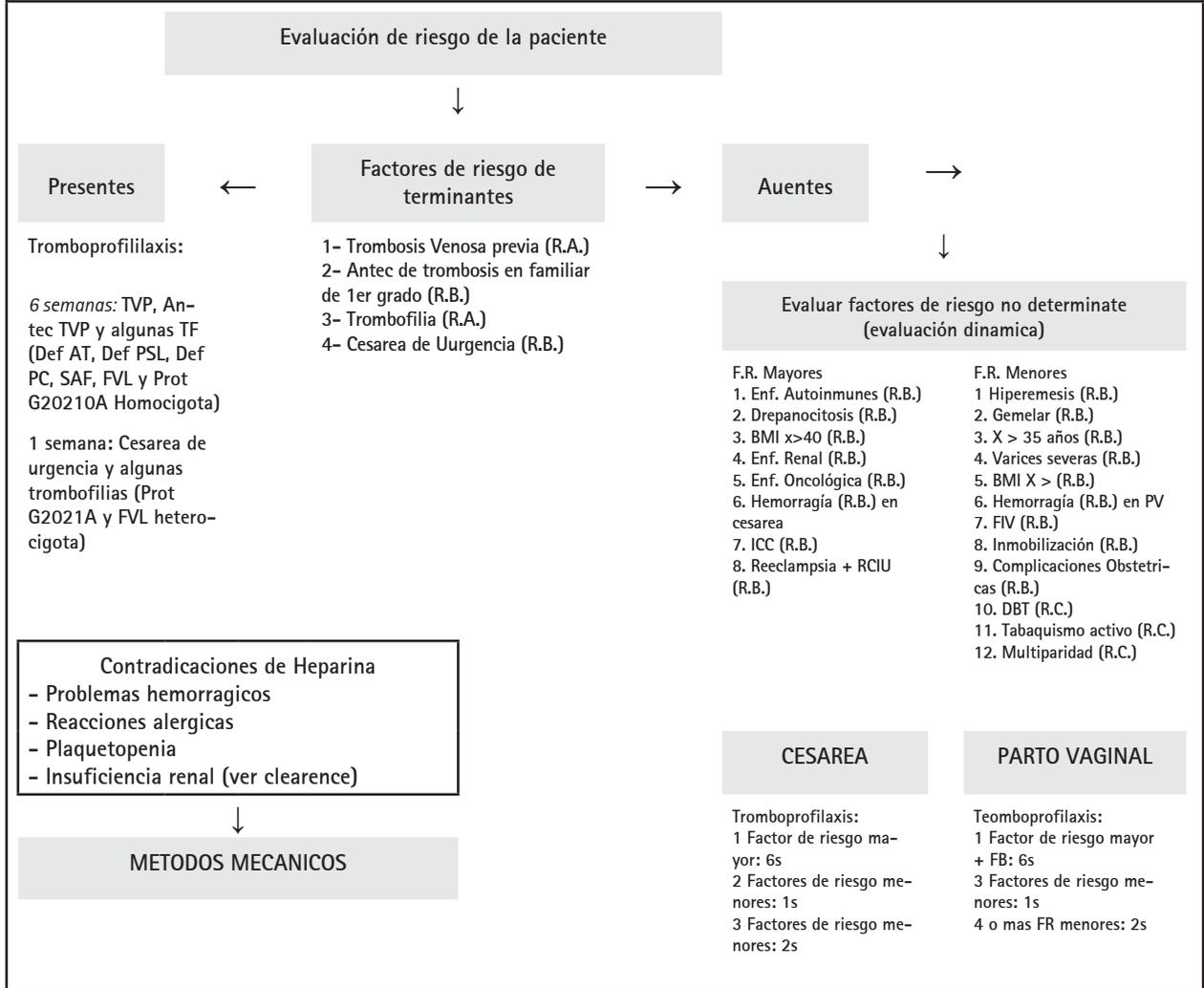


FIGURA 2. Factores de riesgo en cesárea.

	MENORES	MAYORES
	Multiparidad	Enfermedades autoinmunes
	BMI $x > 30$	ICC descompensada
	Edad $X > 35$	Cancer
	Varices Severas	Sindrome Nefrotico
	Tabaquismo activo ( $x > 10$ cigarrillos)	Drepanocitosis
	Gemelar	DBT con nefroptia
	Complicaciones gestacionales	BMI $x > 40$
	Inmovilización $x > 3$ días	HPP $x > 1000$ ml
	FIV	Pre-eclampsia + RCIU
	DBT Previa	BMI $x > 25$ + inmovilización
	Hiperemesis	
	Transfusiones	

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

**De esta manera, la presencia de los siguientes factores de riesgo determinará por sí sola la necesidad de la implementación de medidas de trombotoprofilaxis (RR X>6,0).**

- Presencia de enfermedades autoinmunes: **RR=6,69** (en especial el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido, la enfermedad de Bowel, la colitis ulcerosa y el Crohn) (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Drepanocitosis: **RR=8,08** (GRADO DE EVIDENCIA 2C) (RECOMENDACIÓN B).
- IMC X>40: **RR=6,05** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B). Es importante remarcar que el riesgo está asociado con el IMC al inicio del embarazo y no con la ganancia de peso total en todo el embarazo.
- En pacientes con IMC x>25 e inmovilización el **RR=40,1**. Este grupo sería el más beneficiado con la movilización precoz, teniendo en cuenta que la valoración de riesgo trombotico es dinámica.
- Pérdida de sangre mayor a 1 litro (este factor de riesgo es de suma importancia sobre todo en las pacientes a las que se les realiza una cesárea **RR=12,0**, en donde es un criterio mayor. En el caso del parto vaginal, este factor de riesgo no tendría el mismo impacto, **RR=3,08**) (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Alteraciones renales relacionadas: síndrome. Podemos sumar a este grupo las pacientes que presentan diabetes sumada a alteraciones de la función renal. (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Patología oncológica, es muy variable dependiendo del tipo de patología oncológica, variando su **RR=1,9 a 21,08** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Insuficiencia cardíaca congestiva severa o descompensada: **RR=6,68** (GRADO DE EVIDENCIA 3A) (RECOMENDACIÓN C).
- Preeclampsia + RCIU: **RR=6,02** (GRADO DE EVIDENCIA 3A) (RECOMENDACIÓN C).

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

- Hiperémesis\* (GRADO DE EVIDENCIA 2C) (RECOMENDACIÓN B).
- Embarazo gemelar: **RR=2,6** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Multiparidad: **RR=1,7** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN C).
- Edad mayor a 35 años: **RR= 1,4** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Várices severas: **RR=2,69** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- IMC X>30: **RR=3,05** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Tabaquismo activo: **RR=2,1** (X>10 cigarrillos/día) (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN C).
- FIV: **RR=4,3** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Diabetes previa al embarazo: **RR=3,08** (GRADO DE EVIDENCIA 3A) (RECOMENDACIÓN C).
- TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS: **RR=3,05** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).

- Inmovilización por más de 3 días (luego de una TVP previa, este es el factor de riesgo de mayor peso) (GRADO DE EVIDENCIA 1B) (RECOMENDACIÓN A).
- \*Complicaciones gestacionales: **RR=2,08**:
- Preeclampsia severa: **RR=1,84** (durante el embarazo está recomendado el uso de aspirina 100 mg/día en pacientes con preeclampsia, la recomendación de trombo profilaxis debe ser tenida en cuenta solo para el parto y puerperio) (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B). Es importante remarcar que de no ser preeclampsia SEVERA, el RR=0,99. A su vez si la HTA es previa, el RR=0,86.
- Feto muerto: **RR=4,07** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Placenta previa (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Parto prematuro: **RR=2,69** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- RCIU: **RR=4,4** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).

Estos factores de riesgo determinarán la duración del tratamiento con heparina de bajo peso molecular. De esta manera, cuando

se implementa trombo profilaxis utilizando como criterio un factor de riesgo mayor, se instaurarán medidas de trombo profilaxis por 2 a 6 semanas. Cuando se implementan medidas por 2 factores de riesgo menores, se instaurarán medidas de trombo profilaxis durante 5 a 7 días (se prolongará este período si aún continua la inmovilización de la paciente). Si la paciente suma 3 o más criterios menores, entonces la trombo profilaxis se extenderá de 7 a 10 días.

Duración del tratamiento, resumen:

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

Recordar que estos períodos de trombo profilaxis son todos de **recomendación D**, ya que no hay medicina basada en la evidencia que determine la duración. Algunos autores sugieren la implementación de medidas de trombo profilaxis ante factores de riesgo solo durante el período de internación, lo que minimiza el riesgo y facilita la implementación de esta medida (RECOMENDACIÓN D).

FIGURA 3. Factores de riesgo en parto vaginal.

	MENORES	MAYORES
	Multiparidad	Enfermedades autoinmunes
	BMI x > 30	ICC descompensada
	Edad X > 35	Cancer
	Varices Severas	Sindrome Nefrotico
	Tabaquismo activo (x > 10 cigarrillos)	Drepancitosis
	Gemelar	DBT con nefroptia
	Complicaciones gestacionales	BMI x > 40
	Inmobilización x > 3 días	Pre-eclampsia + RCIU
	FIV	BMI x > 25 + inmovilización
	DBT Previa	
	HPP x > 1000 ml	
	Hiperemesis	
	Transfusiones	

## 2. Pacientes con parto vaginal

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

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

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

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

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

**De esta manera, la presencia de los siguientes será considerada factores de riesgo mayores:**

- Presencia de enfermedades autoinmunes: **RR=6,69** (en especial el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido, la enfermedad de Bowel, la colitis ulcerosa y el Crohn) (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (Recomendación tratamiento B).
- Drepanocitosis: **RR=8,08** (GRADO DE EVIDENCIA 2C) (RECOMENDACIÓN B).
- IMC  $X > 40$ : **RR=6,05** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B). Es importante remarcar que el riesgo está asociado con el IMC al inicio del embarazo y no con la ganancia de peso total en todo el embarazo.
- En pacientes con IMC  $x > 25$  e inmovilización el **RR=40,1**. Este grupo sería el más beneficiado con la movilización precoz, teniendo en cuenta que la valoración de riesgo trombótico es dinámica.

- Alteraciones renales relacionadas: síndrome. Podemos sumar a este grupo las pacientes que presentan diabetes sumada a alteraciones de la función renal. (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Patología oncológica: es muy variable dependiendo el tipo de patología oncológica, variando su **RR=1,9 a 21,08** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Insuficiencia cardíaca congestiva severa o descompensada: **RR=6,68** (GRADO DE EVIDENCIA 3A) (RECOMENDACIÓN C).
- Preeclampsia + RCIU: **RR=6,02** (GRADO DE EVIDENCIA 3A) (RECOMENDACIÓN C).

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

- Pérdida de sangre mayor a 1 litro (este factor de riesgo es de suma importancia sobre todo en las pacientes a las que se les realiza una cesárea **RR=12,0**, en donde es un criterio mayor. En el caso del parto vaginal, este factor de riesgo no tendría el mismo impacto: **RR=3,08**) (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Hiperémesis\* (GRADO DE EVIDENCIA 2C) (RECOMENDACIÓN B).
- Embarazo gemelar: **RR=2,6** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Multiparidad: **RR=1,7** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN C).
- Edad mayor a 35 años: **RR=1,4** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Várices severas: **RR=2,69** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- IMC  $X > 30$ : **RR=3,05** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).

- TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS: RR=3,05 (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Tabaquismo activo: **RR=2,1** (X>10 cigarrillos/día) (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN C).
- FIV: **RR=4,3** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
- Diabetes previa al embarazo: RR=3,08 (GRADO DE EVIDENCIA 3A) (RECOMENDACIÓN C).
- Inmovilización por más de 3 días (luego de una TVP previa, este es el factor de riesgo de mayor peso) (GRADO DE EVIDENCIA 1B) (RECOMENDACIÓN A).
- \*Complicaciones gestacionales:
  - Preeclampsia severa: **RR=1,84** (durante el embarazo está recomendado el uso de aspirina 100 mg/día en pacientes con preeclampsia; la recomendación de trombotprofilaxis debe ser tenida en cuenta solo para el parto y puerperio) (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B). Es importante remarcar que de no ser preeclampsia SEVERA, el RR=0,99. A su vez si la HTA es previa, el RR=0,86.
  - Feto muerto: **RR=4,07** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
  - Placenta previa (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).
  - Parto prematuro: **RR=2,69** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B). En este caso no consideramos el parto prematuro iatrogénico.
  - RCIU: **RR=4,4** (GRADO DE EVIDENCIA 2B) (RECOMENDACIÓN B).

Estos factores de riesgo determinarán la duración del tratamiento con heparina de bajo peso molecular. De esta manera, cuando se implementa trombotprofilaxis utilizando como criterio al menos un factor de riesgo mayor + otro factor de riesgo, se instaurarán medidas de trombotprofilaxis por 2 a 6 semanas. Cuando se

implementan medidas por 3 factores de riesgo menores, se instaurarán medidas de trombotprofilaxis, durante 5 a 7 días (se prolongará este período si aún continua la inmovilización de la paciente). Si la paciente suma 4 o más criterios menores, entonces la trombotprofilaxis se extenderá a 7 a 10 días.

Duración del tratamiento, resumen:

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

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

## TROMBOTPROFILAXIS EN EL PARTO

### a) ¿Cuándo se debe iniciar?

Para minimizar los riesgos de sangrado, se debe iniciar la trombotprofilaxis 6 horas posparto o 12 horas poscesárea.

### b) ¿Con que? ¿Qué dosis?

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

Enoxaparina 40 mg, dosis fijas cada 24 horas.

Cuando está contraindicada la trombotprofilaxis con enoxaparina, se podrán utilizar otras medidas de trombotprofilaxis:

- Medias elásticas de compresión graduadas.
- Compresión neumática intermitente.

### c) ¿Por cuánto tiempo?

• Dependiendo de los factores de riesgo, se implementará la medida con un míni-

mo de 1 semana a 6 semanas. A veces la duración se limitará a los días de internación, donde la paciente comenzará la deambulaci3n, lo que determina una disminuci3n del riesgo de ETEV.

- No suspender la profilaxis hasta movilizaci3n completa.

**d) ¿Cuándo se debe suspender o contraindicar la tromboprofilaxis?**

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

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

Se contraindica la ENOXAPARINA en las siguientes pacientes:

- Hemorragia activa. ACV hemorr3gico reciente.
- Reacciones al3rgicas a la heparina (alergia a la heparina).
- Plaquetopenia  $X < 50.000$ .
- Otras HBPM.

DATO: ante insuficiencia renal, se debe adecuar la dosis de heparina a *clearance*.

## Bibliograf3a

- Arya R, Shehata HA, Patel RK, Sahu S, Rajasingam D, Harrington KF y cols. Internal jugular vein thrombosis after assisted conception therapy. *Br J Haematol* 2001; 115:153-5.
- Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G; SSC of the ISTH. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2012; 10:698-702.
- Bain E, Wilson A, Toohar R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period (Review). *The Cochrane Library* 2014, Issue 2.
- Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:92-128.
- Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009; 169:610-5.
- Bramham K, Retter A, Robinson SE, Mitchell M, Moore GW, Hunt BJ. How I treat heterozygous hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. *Thromb Haemost* 2013; 110:550-9.
- Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V, Palareti G y cols.; GIRTE (Italian Research Group on Inherited Thrombophilia). Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1026-33.
- Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009; 101:428-38.
- Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* N° 123, September 2011.
- Conard J, Horellou MH, van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990; 63:319-20.
- Ginsberg JS, Hirsh J. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis (9<sup>a</sup> edi-

ción). American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2)(Suppl):7S-47S.

– Groom KM, McCowan LM, Stone PR, Chamley LC, McLintock C and the EPPI trial Study Group. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a prior history – an open-label randomised trial (the EPPI trial): study protocol. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016; 16:367.

– Haddad B, Winer N, Chitrit Y, Houfflin-Debarge V, Chauleur C, Bages K, Tsatsaris V, Benachi A, Bretelle F, Gris JC, Bastuji-Garin S. Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications A Randomized Controlled Trial., for the Heparin-Preeclampsia (HEPEPE) Trial Investigators. *Obstet Gynecol* 2016 Nov; 128(5).

– Harrop-Griffiths W, Cook T, Gill H, Hill D, Ingram M, Makris M y cols.; Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland; Obstetric Anaesthetists' Association; Regional Anaesthesia UK. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation. *Anaesthesia* 2013; 68:966-72.

– Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013; 346:e8632.

– Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA y cols. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28:172-97.

– Hunt BJ, Gattens M, Khamashta M, Nelson-Piercy C, Almeida A. Thromboprophylaxis with unmonitored intermediate dose low molecular weight heparin in pregnancies with a previous arterial or venous thrombotic event. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14:735-9.

– Jacobsen AF, Dahm A, Bergrem A, Jacobsen EM, Sandset PM. Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V Lei-

den and the prothrombin gene G20210A polymorphisms. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2443-9.

– Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008; 6(6):905-91.

– Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010; 376:2032-9.

– Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA y cols. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009; 36:279-87.

– Latino JO, Udry S, Aranda FM, Perés Wingeyer SDA, Fernández Romero DS, de Larrañaga GF. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: the influence of a triple positive antibody profile. *Lupus* 2017 Jan 1:961203317692432. (Epub ahead of print).

– Latino JO, Udry S, de Larrañaga G, Bolati H, Gerde M, Voto L, Grand B. Trombofilia en edad reproductiva. *Consenso FASGO* 2015.

– Lindqvist PG, Hellgren M. Obstetric Thromboprophylaxis: The Swedish Guidelines. *Advances in Hematology* 2011, Article ID 157483, 6 pages.

– Mahmoodi BK, Brouwer JL, ten Kate MK, Lijfering WM, Veeger NJ, Mulder AB y cols. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1193-200.

– Martinelli I, Battaglioli T, De Stefano V, Tormene D, Valdrè L, Grandone E y cols.; the GIT (Gruppo Italiano Trombofilia). The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin G20210A. *J Thromb Haemost* 2008; 6:494-8.

- Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001; 86:800-3.
- McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA y cols. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78:1183-8.
- McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S y cols. Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2012; 52:3-13.
- Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008; 143:321-35.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R y cols. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.
- Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women – during assisted reproductive techniques. *Thromb Res* 2009; 123 Suppl 3:S8-15.
- Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger, Manhalter C, Lechner K. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005 May; 3(5):949-954.
- Pabinger I, Schneider B; Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:742-8.
- Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314:253-7.
- Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54:265-71.
- RCOG. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a, April 2015.
- RCOG. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a April 2015. Prevention of Venous Thromboembolism. Australian and New Zealand Guidelines.
- Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C y cols. European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM). ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011 Dec; 32(24):3147-97.
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR y cols. PREVENT Investigators. Long-term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348:1425-34.
- Robertson B, Greaves M. Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Rev* 2006; 20:201-12.
- Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, Martinelli I, Rey E, Schleussner E, Middeldorp S, Kaja R, Langlois NJ, Ramsay T, Mallick R, Bates SM, Abheiden CNH, Perna A, Petro D, de Jong P, van Hoorn ME, Bezemer PD, Mayhew AD, for the Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group\*. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data

from randomised controlled trials. *The Lancet* 2016 Nov; 388.

– Rogenhofer N, Bohlmann MK, Beuter-Winkler P, Würfel W, Rank A, Thaler CJ y cols. Prevention, management and extent of adverse pregnancy outcomes in women with hereditary antithrombin deficiency. *Ann Hematol* 2014; 93:385-92.

– Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003; 349:675-83.

– Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prevention and management of venous thromboembolism. SIGN publication no. 122. Edinburgh: SIGN. 2010.

– Sindet-Pedersen C, Bruun Oestergaard L, Gundlund A, Loldrup Fosbøl E, Aashjerg K, Langtved Pallisgaard J, Gislason G, Torp-Pedersen C, Bjerring Olesen J. Familial Clustering of Venous Thromboembolism – A Danish Nationwide Cohort Study. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0169055 December 29, 2016.

– Soh MC, Pasupathy D, Gray G, Nelson-Piercy C. Persistent antiphospholipid antibodies do not contribute to adverse pregnancy outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:1642-7.

– Sørensen HT, Riis AH, Diaz LJ, Andersen EW, Baron JA, Andersen PK. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2011; 9:320-4.

– Stone S, Hunt BJ, Khamashta MA, Bewley SJ, Nelson-Piercy C. Primary antiphospholipid syndrome in pregnancy: an analysis of outcome in a cohort of 33 women treated with a rigorous protocol. *J Thromb Haemost* 2005; 3:243-5.

– Stone S, Langford K, Nelson-Piercy C, Khamashta MA, Bewley S, Hunt BJ. Antiphospholipid antibodies do not a syndrome make. *Lupus* 2002; 11:130-3.

– Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood* 2013 May; 121(19).

– Thromboprophylaxis and thromboembolic disease in pregnancy. South Australian Perinatal Practice Guidelines.29/04/13. South Australian Perinatal Practice Guidelines workgroup at: [cywhs.perinatalprotocol@health.sa.gov.au](mailto:cywhs.perinatalprotocol@health.sa.gov.au)

– van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1999; 94:2590-4.

– van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR y cols. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood* 2011; 118:2055-61.

– Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. SOGC clinical practice guideline No. 308, June 2014 (Replaces No. 95, September 2000).

– Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD, Clark P y cols. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost* 2005; 94:17-25.

– Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Parental history and venous thromboembolism: a nationwide study of age-specific and sex-specific familial risks in Sweden. *J Thromb Haemost* 2011; 9:64-70.