

## Eficacia de la tromboprofilaxis obstétrica

Drs. Ana María Fernández Alonso\*, Milagros Cruz Martínez\*\*, Pilar Carretero Lucena\*\*\*, Isabel Rodríguez García\*\*\*\*, Loreto Garrigosa Romero\*\*\*\*\*, Amelia Vizcaíno Martínez\*\*\*\*\*

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario San Cecilio (Granada) Avd Madrid Granada (España)

### RESUMEN

**Objetivo:** Valorar la incidencia de enfermedad tromboembólica durante el embarazo, parto y puerperio en gestantes con riesgo y la efectividad de las tromboprofilaxis.

**Métodos:** Seguimiento de 2 727 gestantes con parto durante un año. Se realiza análisis descriptivo de nuestra población, de los factores de riesgo y de la duración de la tromboprofilaxis, analizando su relación con la incidencia de eventos tromboembólicos.

**Ambiente:** Hospital Universitario San Cecilio de Granada, España.

**Resultados:** Nuestras gestantes tienen pocos factores de riesgo: cesárea, anemia posquirúrgica, tabaquismo, hipertensión inducida por el embarazo o previa, diabetes, cardiopatía y trombofilia, siendo la cesárea y la anemia los más frecuentes. La tromboprofilaxis postcesárea con nadroparina cálcica 0,4 diaria durante su hospitalización ha sido efectiva. No hubo ningún tromboembolismo.

**Conclusiones:** En nuestra población, con un adecuado control obstétrico y profilaxis con antiagregantes plaquetarios y/o heparinas de bajo peso molecular, se han evitado eventos tromboembólicos relacionados con el embarazo, parto y puerperio.

**Palabras clave:** Trombosis. Embarazo. Puerperio. Heparina de bajo peso molecular. Fármacos antitrombóticos. Tromboembolismo. Tromboprofilaxis.

### SUMMARY

**Objective:** To value the incidence of thromboembolic disease during pregnancy, childbirth and puerperium and how effective thromboembolic prophylaxis is.

**Methods:** A prospectivly study of 2 727 pregnant women with childbirth in one year. A descriptive study of thromboembolic risk factors, period of prophylaxis, and the relation of all these factors with the incidence of thromboembolic disease has been made.

**Setting:** Hospital Universitario San Cecilio de Granada, España.

**Results:** Our population of pregnant women shows a low rate of risk factors: cesarean section, anemia, preeclampsia, chronic hypertension, Mellitus Diabetes, cardiopathies and thrombophilia. Cesarean section and anemia are the most prevalent risk factors. Thromboprophylaxis with 0,4 nadroparin daily for hospitalization period is useful to avoid thromboembolic disease. There was not thromboembolic event.

**Conclusion:** In our poblation, it's proved that with adequate obstetric care and using antithrombotic agents and/or low-molecular-weight heparin as a prophylaxis, the thromboembolic events can be avoided.

**Keywords:** Thrombosis. Pregnancy. Puerperium. Low-molecular-weight heparin. Antithrombotic agents. Thromboembolism. Thromboprophylaxis.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica (ETE) es una de las principales causas de mortalidad materna en los países desarrollados (1,2). Generalmente, las muertes se producen por embolismo pulmonar (3). Algunos

estudios epidemiológicos estiman una frecuencia anual de trombosis venosa profunda (TVP) en la población general de 160/1 000 000 (3); el 2 % de ellas ocurren en mujeres gestantes o púerperas (4).

\* Licenciada en Medicina y Residente 4 en Obstetricia y Ginecología.

\*\* Dra en Obstetricia y Ginecología y profesora de la Universidad de Granada.

\*\*\* Dra. en Obstetricia y Ginecología.

\*\*\*\* Especialista en Obstetricia y Ginecología.

\*\*\*\*\* Licenciada en Medicina y Residente 3 en Obstetricia y Ginecología.

Sin embargo, la incidencia de ETE en el embarazo es muy variable, llegando a superar en algunas investigaciones el 1 % (5-7), en otras la incidencia es menor (8-11) debido a que (9-11) a menudo son asintomáticas (12).

Durante el embarazo y el período puerperal, el riesgo de que se produzca un episodio tromboembólico (TVP o tromboembolismo pulmonar [TEP]) está aumentado (2,5), estimándose que las mujeres presentan 5 a 10 veces más riesgo de desarrollar ETE durante la gestación (13-15).

Los factores (3,8,11,15,16,18) que más influyen en su incidencia son: la edad de la gestante (oscila desde 1/800 para las mayores de 35 años y 1/1600 para las menores de esta edad) (8,16); el modo de terminación del parto o la cesárea, se presenta de tres a seis veces más de riesgo, especialmente si la cesárea se realiza de urgencia) (3,11,17,18); duración del parto (>12 horas) (15); tabaquismo (14); inmovilización, obesidad (IMC>30); preeclampsia; multiparidad (> 4 hijos); cirugía durante el embarazo o el puerperio; parto pretérmino; ETE previa; trombofilia congénita o adquirida; hemorragia con pérdida excesiva de sangre; paraplejía; anemia falciforme; enfermedades inflamatorias o infecciosas y, por último, deshidratación.

La TVP sucede en dos tercios de los casos anteparto y en el tercio restante ocurre durante el puerperio (5); sin embargo, hay estudios que refieren que el puerperio es el momento de mayor riesgo de producirse ETE (19), incluso 20 veces más riesgo que en mujeres no embarazadas (14).

El lugar más frecuente de presentación es en la pierna izquierda (82 %) (20,21).

Este aumento del riesgo de ETE relacionado con el embarazo es motivado por varias causas.

En primer lugar, por las modificaciones fisiológicas que se producen en el sistema de coagulación durante la gestación, que se traduce en un estado de hipercoagulabilidad sanguínea debido al aumento de factores coagulantes, sobre todo el factor VII, VIII, X, Von Willebrand, fibrinógeno y los fragmentos 1 y 2 de la protrombina (22); al descenso de los inhibidores fisiológicos de la coagulación, con disminución de la antitrombina-III, descenso de la proteína C con un incremento de la resistencia a la actividad funcional de la misma (23,24), disminución de los niveles plasmáticos de proteína S y disminución de la actividad fibrinolítica (25). Dichos cambios son necesarios para una buena implantación placentaria y para la coagulación en el momento del parto (23,26), pero justifican el incremento de riesgo de trombosis

durante el embarazo y el puerperio.

En segundo lugar, también influye la reducción en la velocidad del flujo sanguíneo en las extremidades inferiores y en las venas ováricas (18), la dilatación de venas pélvicas y de miembros inferiores por la compresión del útero y los cambios hormonales (progesterona) que llevan a la relajación del músculo liso (27).

Por último, el endotelio de las paredes de los vasos pélvicos puede ser dañado durante el parto vaginal o la cesárea como resultado directo del trauma quirúrgico. Además, los niveles altos de estrógenos circulantes pueden causar degeneración en las fibras elásticas de la capa media de las venas y desgarro de la íntima subyacente (27). Así, el embarazo y la cirugía obstétrica representan circunstancias especiales para que se cumplan las condiciones de la triada trombogénica de Virchow (lesión endotelial, hipercoagulabilidad y estasis venoso).

Por todo ello, es necesario durante la gestación, parto y puerperio valorar la indicación de tromboprofilaxis, realizando un seguimiento exhaustivo de las gestaciones que tienen riesgo de episodios trombóticos por su patología de base (trombofilias congénitas o adquiridas, hipertensión, enfermedades inflamatorias, infecciosas...) o por los diferentes riesgos que pueden ir apareciendo durante la gestación.

Nos proponemos: calcular la incidencia de ETE durante el embarazo y puerperio, analizar los factores de riesgo relacionados con la misma y la efectividad de las medidas de tromboprofilaxis utilizadas en condiciones de práctica clínica habitual.

## MÉTODOS

Es un estudio de seguimiento. Se realiza análisis descriptivo de nuestra población y de los diferentes factores de riesgo de trombosis en 2 727 gestantes atendidas durante el embarazo y el parto en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada (España) durante un año.

La elección de un fármaco u otro o su asociación depende del factor de riesgo. En los casos de antecedentes de ETE se administra heparinas de bajo peso molecular (HBPM) durante todo el embarazo (14). En las mujeres con trombofilias hereditarias de bajo riesgo trombótico se realiza seguimiento clínico estricto y se inicia tratamiento con HBPM a partir del 6º mes de embarazo (si no hay otros factores de riesgo añadidos) y durante 6 semanas en el puerperio (HBPM o anticoagulantes orales) (15,28,29). En las trombofilias hereditarias con alto riesgo trombótico

siempre se utiliza HBPM desde el inicio de la gestación y durante 6 semanas en el puerperio (HBPM o anticoagulantes orales) (15,28,29). En las gestantes con lupus, se realiza vigilancia estrecha durante todo el embarazo y sólo si aparecen factores de riesgo de tromboembolismo o abortos anteriores se inician medidas de tromboprolifaxis [ácido acetil salicílico (AAS) y/o HBPM] (30,31).

En los casos de síndrome antifosfolípido (SAF) (15,31) si las gestantes están asintomáticas (sin antecedentes de abortos anteriores, ni antecedentes de trombosis arterial/venosa), sólo vigilancia cuidadosa o AAS 100 mg/día desde el inicio de la gestación (según opción de la gestante). Si han padecido abortos anteriores, se instaura tratamiento con AAS 100 mg/día desde el comienzo del embarazo, que se asociará con HBPM si en el aborto anterior estaba bajo tratamiento con AAS. En casos de SAF con antecedentes de trombosis arterial/venosa, se indica HBPM desde el inicio de la gestación. Todas reciben tromboprolifaxis en el posparto.

En los casos de cesárea (15) se recomienda movilización precoz de piernas y deambulación temprana. Se administra nadroparina cálcica 0,4/día durante todo el ingreso hospitalario (generalmente 4 días); a partir del 5º día, si permanece ingresada, se revisa la necesidad de tromboprolifaxis (15,18), continuándose si se asocian otros factores de riesgo (hipertensión, anemia moderada-grave, infección, dehiscencia de la herida...).

Se calculan los estadísticos descriptivos para todas las variables, expresando los resultados de las variables cuantitativas en forma de media, desviación estándar, rango. Las variables categóricas se calculan en forma de valor absoluto, frecuencia y porcentajes.

Se utiliza el test Chi cuadrado para valorar la relación entre los eventos tromboembólicos y los diferentes factores de riesgo, así como la relación con la duración de la tromboprolifaxis. Se aplica el programa estadístico SPSS 14.0

Medidas de tromboprolifaxis: En los casos de riesgo de ETE durante el embarazo, los fármacos utilizados como tromboprolifaxis son AAS a dosis de 100 mg/día y HBPM (enoxaparina, nadroparina y bemiparina), las dosis dependerán del riesgo y peso de la paciente.

**RESULTADOS**

Las gestantes de nuestro estudio presentan una edad media  $30,77 \pm 5,04$  años (Figura 1). Son mujeres sanas desde el punto de vista de riesgo trombótico, pues

presentan pocos factores de riesgo tromboembólico (Figura 2). Se registraron 69 mujeres hipertensas, 45 diabéticas, 10 con trombofilia, 8 con antecedentes tromboembólicos (sin trombofilia asociada) y 5 con enfermedades cardíacas (1 caso de síndrome de Wolff-Parkinson-White, 2 taquicardias sinusales, 1 insuficiencia mitral).

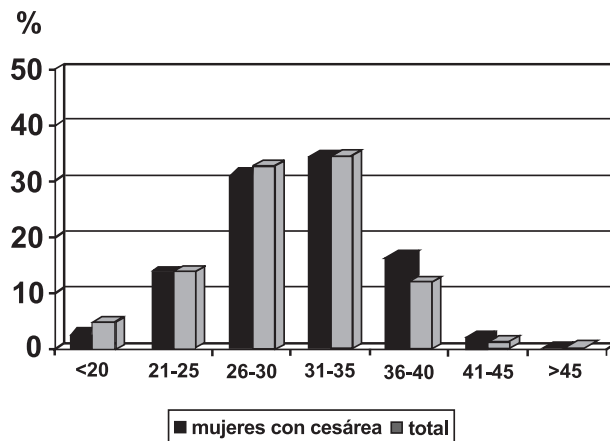


Figura 1. Edad de las gestantes.

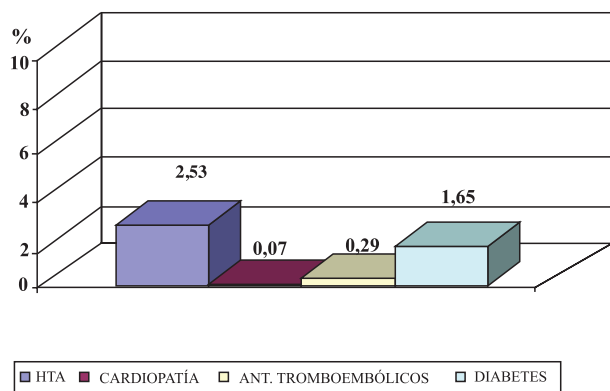


Figura 2. Factores de riesgo trombótico en las gestantes.

Entre las gestantes con trombofilia hay 3 casos de causa hereditaria (2 casos de mutación del factor V de Leiden y 1 con déficit de proteína S) y 7 casos son trombofilia adquirida (5 con síndrome antifosfolípido y 2 con lupus).

Las mujeres que presentaban lupus no precisaron profilaxis tromboembólica; uno de los casos, se trataba de una gestante con lupus cutáneo que precisó ingreso hospitalario por amenaza de parto prematuro que no cedió a tocolíticos y terminó espontáneamente. No

tuvo ningún brote lúpico durante el embarazo ni en el puerperio. Sólo al ingreso presentó hipertensión arterial leve.

El otro caso de lupus se trataba de una gestante con glomerulonefritis tipo IV de origen lúpico, que evolucionó todo el embarazo con normalidad. No presentó brotes lúpicos durante el embarazo y el puerperio.

Entre las mujeres con SAF es de resaltar que 2 de ellas tenían antecedentes de trombosis y que 3 de los 5 casos habían tenido 2 o más abortos anteriormente. No tuvieron complicaciones durante el embarazo actual y parieron a término. En 4 casos hubo que realizar cesárea, siendo una de ellas urgente por no progresión del parto. En todos los casos se realizaron medidas de tromboprofilaxis.

Las tres gestantes con trombofilia hereditaria de alto riesgo trombótico recibieron tromboprofilaxis con HBPM durante el embarazo y el puerperio. Una de ellas que presentaba antecedentes de TVP en miembro inferior, tuvo un parto pretérmino inevitable, ya que acudió al hospital con 7 cm de dilatación, siendo imposible la instauración de tratamiento tocolítico para prevenir el parto.

No hubo ningún caso de muerte fetal, ni neonatal en las mujeres con trombofilia.

Al analizar el tipo de parto (Figura 3), hubo 2064 (75,68 %) partos vaginales y 663 (24,31 %) cesáreas. Los partos vaginales se distribuyeron en 1 744 espontáneos, 164 por fórceps, 47 por espátulas, 104 vacuoextracciones y en 5 se precisó ayuda manual por presentación podálica.

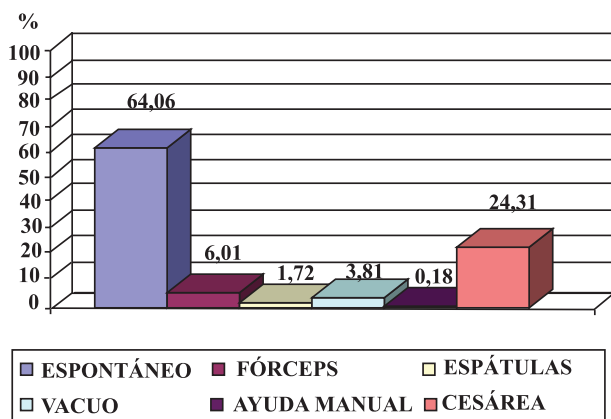


Figura 3. Terminación del parto.

Considerando, en particular, el grupo de mujeres con cesárea, observamos que la edad media de las mujeres a las que se les practicó cesárea era de  $30,7 \pm 5,04$  años con un rango entre 17-45, teniendo el 18 % más de 35 años de edad y el 2,8 % más de 40 años. Más del 70 % eran nulíparas y sólo el 0,4 % eran grandes multíparas.

Los riesgos trombóticos quedan recogidos en la Figura 4. Los antecedentes personales que puedan considerarse factores de riesgo de tromboembolismo son escasos; a excepción del tabaquismo (15,3 %), pero sólo el 6,5 % fumaba más de 10 cigarros al día. La hipertensión arterial previa la presentaban el 0,9% de las puérperas con cesárea. En este embarazo el 10,3% había tenido hipertensión inducida por el embarazo.

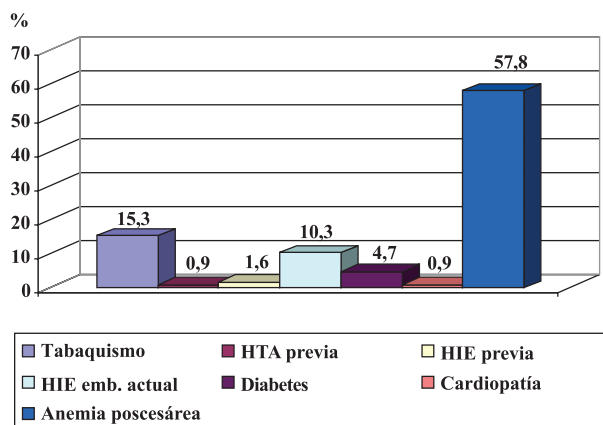


Figura 4. Factores de riesgo trombótico en gestantes que terminaron en cesárea.

Ninguna consumía drogas. Hubo 5 mujeres con cardiopatía. Con respecto a las endocrinopatías, el 0,7 % presentaba diabetes mellitus tipo I, 3,3 % diabetes gestacional y el 1,9 % intolerancia a los hidratos de carbono. No hubo casos de hipertiroidismo ni de dislipemias.

En el 74,8 % se trataba de su primera cesárea, pero para el 22,2 % era su segunda cesárea y para el 3,1 % su tercera cesárea.

La edad gestacional media en el momento de realización de la cesárea fue  $38,4 \pm 2,4$  semanas con un rango entre las 25 y 42 semanas.

En referencia al momento de la cesárea, el 68,2% se realizaron de forma urgente durante el parto. Sólo en el 7,8 % se practicó anestesia general, administrándose en el resto anestesia raquídea (epidural/subdural).

En todos los casos de cesárea se administró nadroparina, según protocolo del Hospital. La administración fue durante  $5,19 \pm 1,7$  días de media, con un rango entre 3 y 14 días, aunque en el 80,4 % de las mujeres se le administró entre 4 y 6 días (Figura 5). Las mujeres que precisaron más de 5 días de trombopprofilaxis fue por asociarse otros factores de riesgo (especialmente, seroma y/o infección de la herida quirúrgica).

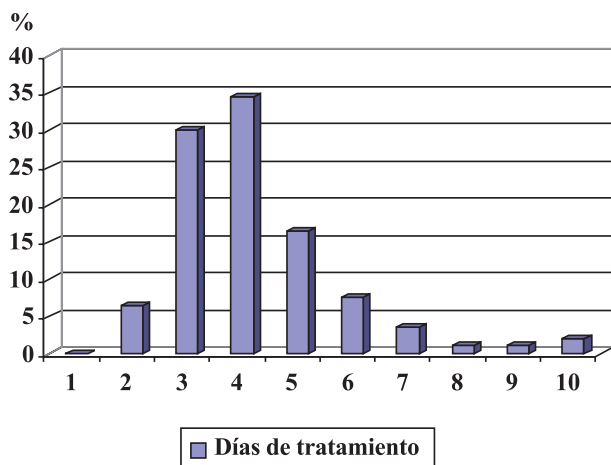


Figura 5. Días de tratamiento de trombopprofilaxis en mujeres con cesárea.

El desprendimiento prematuro de placenta normo inserta (DPPNI) se presentó en el 3,5 % de los casos y hubo un 6,1 % de niños con bajo peso o CIR.

Por último, durante el puerperio, hubo pocos factores de riesgo, a excepción de la anemia ( $Hgb < 10,5$ ) (78,7 %) y la HTA posparto, que se presentó en raras ocasiones (1,4 %).

De todos los casos revisados, hubo 3 casos de sospecha clínica de ETE no confirmada posteriormente. Un caso con sospecha clínica y analítica de tromboembolismo pulmonar que no se ratificó con el resto de pruebas complementarias (gammagrafía pulmonar, estudio Doppler). Otra paciente presentó un episodio de parálisis facial con posterior estudio neurológico normal. El tercer caso, se trataba de una gestante con SAF y antecedente de trombosis cerebral en tratamiento con ácido acetilsalicílico 100 mg/día, que en el 5º mes de embarazo comenzó con episodios de hipoestesis en hemicuerpo izquierdo tras estudiada por el servicio de Neurología y Hematología precisaron añadir

tratamiento con HBPM durante el resto del embarazo; se realizó, además, despistaje de otras enfermedades sistémicas sin encontrar otros hallazgos.

No hubo ningún caso de tromboembolismo venoso profundo, ni de tromboembolismo pulmonar, ni muerte materna.

## DISCUSIÓN

Según la incidencia de la ETE (5-7) deberíamos haber tenido un mínimo de 2-3 casos; sin embargo, no hemos tenido ninguno; quizás nuestra población presenta menos factores de riesgo, por lo que procede analizar cada uno de ellos.

La edad superior a 35 años aumenta el riesgo de fenómenos trombóticos (3,8,16,18,19). En nuestro estudio, el 14 % (383) de las gestantes pertenecen a este grupo de edad; siendo el 18 % en el de cesáreas, sin incrementarse por ello la incidencia de ETE.

Las trombofilias son otro de los factores de riesgo. Se presentan en el 10 % de la población aproximadamente, destacando la mutación del Factor V de Leiden como el más frecuente (40-50 %) (33). Asimismo, las mujeres afectadas con trombofilia presentan el 50 % de las ETE durante el embarazo. En nuestro estudio, sólo existían 2 casos de parturientas que presentan la mutación de este factor. En ambos se ha utilizado HBPM durante el embarazo, consiguiendo que no se haya producido ningún evento tromboembólico, a pesar de que una de las gestantes tenía antecedentes de TVP.

El SAF primario es otro factor de riesgo importante debido a los anticuerpos que caracterizan esta enfermedad. En nuestros 4 casos con tratamiento adecuado (antiagregantes plaquetarios y/o HBPM) también se ha conseguido evitar la ETE.

Los partos tocúrgicos y las cesáreas (más si se realizan de urgencia) (3,8,17-19) representan asimismo unos de los factores más importantes de incremento del riesgo de ETE. Tal y como hemos comentado en los resultados, se han practicado 663 cesáreas, siendo más del 70 % realizadas de modo urgente intraparto, y 315 partos tocúrgicos, sin que este hecho haya aumentado el riesgo tromboembólico.

El tipo de anestesia también es importante para prevenir el riesgo de ETE. Sabemos que la anestesia regional (epidural/subdural) reduce el riesgo de TVP a la mitad (34). En nuestro estudio, la anestesia regional es la que se realiza en más del 90 % de las cesáreas. Quizás por ello, aunque la cesárea sea un importante factor de riesgo de ETE, al realizarse con anestesia regional haya hecho disminuir el riesgo de eventos



tromboembólicos.

De igual modo, la hipertensión arterial (4,18,19) no ha constituido un factor de riesgo a pesar de que se presentó en el 2,5 % del total de gestantes y en el 10 % de las mujeres que precisaron cesárea.

La multiparidad (3,19) tampoco es un factor de riesgo en nuestra población, pues sólo entre 0,2 %-0,4 % tenían más de 4 hijos, lo que no supuso un incremento de la incidencia de ETE.

La anemia (19), presente en casi el 80 % de las cesáreas, debe tenerse en cuenta como factor de riesgo de ETE por su alta frecuencia, aunque en nuestro estudio este hecho no ha afectado los resultados.

La deshidratación (19), cuya presencia se ha vinculado con mayor incidencia de ETE, no es valorable en nuestro hospital pues el aporte de sueroterapia junto con la política de administración precoz de líquidos y alimentos, a partir de las 6-8 horas tras la cesárea en caso de anestesia raquídea y de 12 horas en caso de anestesia general, permiten que las púerperas estén bien hidratadas.

Si consideramos los datos del feto y anexos ovulares, los únicos que podrían relacionarse con los eventos tromboembólicos son el bajo peso/CIR y el DPPNI (4,11). En nuestra investigación, la incidencia es del 6,1 % y 3,5 % respectivamente, sin que ninguno de ellos haya afectado a la prevalencia de ETE.

En nuestro hospital, se presta especial atención a la prevención de ETE. Está protocolizado la movilización precoz, tanto después del parto como de cesárea, insistiendo en el ejercicio de pies (movimientos rotatorios, de flexión y extensión) y de piernas (flexión, extensión, aducción y adducción) en los casos en que, por alguna circunstancia, sea preciso mantenerse en reposo, como en el caso de la cefalea pospunción dural. Además, se realiza trombopprofilaxis con HBPM en todos los casos de cesárea, de inmovilización, de insuficiencia venosa de miembros inferiores moderada-grave, trombofilias, infección... (35). Fruto de todo lo anterior, unido al hecho de que se realiza una anamnesis meticulosa de los factores de riesgo durante el embarazo para establecer trombopprofilaxis en los casos necesarios (36), ha contribuido a que la incidencia de ETE haya sido nula en nuestro estudio.

## CONCLUSIONES

Las gestantes atendidas en nuestro hospital son, en general, mujeres sanas.

Se debe recomendar a todas las púerperas la movilización precoz de miembros inferiores y la deambulación temprana.

En nuestra población, con un adecuado control obstétrico y la profilaxis con antiagregantes plaquetarios y/o HBPM, se ha evitado la aparición de eventos tromboembólicos.

En caso de cesárea, es suficiente la trombopprofilaxis con HBPM durante el ingreso hospitalario, pero es necesario continuarla o reiniciarla en caso de que tengan que estar en reposo o se asocien más factores de riesgo.

## AGRADECIMIENTOS

Gracias a la inestimable ayuda de todo el personal del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada (España), cuya colaboración ha sido indispensable para la ejecución de este trabajo.

## REFERENCIAS

- Hogberg U, Innala E, Sandstrom A. Maternal mortality in Sweden, 1980-1988. *Obstet Gynecol.* 1994;84:240-244.
- Drife J. Thromboembolism. *Br Med Bull.* 2003; 67:177-190.
- Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001689.
- James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:216-219.
- Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: The Scottish experience. *Scott Med J.* 1996;41:83-86.
- Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: A population study. *Obstet Gynecol.* 1999;94:595-599.
- Phillips OP. Venous thromboembolism in the pregnant woman. *J Reprod Med.* 2003;48(11 Suppl):921-929.
- Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: Incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG.* 2001;108:56-60.
- Evans W, Laifer SA, McNanley TJ, Ruzycky A. Management of thromboembolic disease associated with pregnancy. *J Matern Fetal Med.* 1997;6:21-27.
- Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium - an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77:170-173.
- Greer IA. The special case of venous thromboembolism

## TROMBOPROFILAXIS OBSTÉTRICA

- in pregnancy. *Haemostasis*. 1998;28(Suppl 3):22-34.
12. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2007;97:186-190. Notes: CORPORATE NAME: RIETE Investigators
  13. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. NIH Consensus Development. *JAMA*. 1986;256:744-749.
  14. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl1):19-16.
  15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Guideline No. 62 Prophylaxis of Venous Thromboembolism [Web Page]. Available at <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/62/index.html>. (Accessed 16 2008).
  16. Barbour LA. Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997;24:499-521.
  17. Rutherford SE, Phelan JP. Thromboembolic disease in pregnancy. *Clin Perinatol*. 1986;13:719-739.
  18. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: Maternal and fetal issues. *Lancet*. 1999;353(9160):1258-1265.
  19. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: Acute management. Royal College of Obstetrics and Gynaecologist. 2001.
  20. 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;54:265-271.
  21. Demers C, Ginsberg JS. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Clin Chest Med*. 1992;13:645-656.
  22. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16:153-168.
  23. O'Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17:385-396.
  24. Walker MC, Garner PR, Keely EJ, Rock GA, Reis MD. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:162-169.
  25. Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, Heinonen K, Blomback M. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol*. 1992;80:132-137.
  26. Clark P. Changes of hemostasis variables during pregnancy. *Semin Vasc Med*. 2003;3:13-24.
  27. Restrepo MD. Trombosis-thrombophilia in high-risk obstetrics. *Revista Colombiana De Obstetricia y Ginecología*. 2002;54(1).
  28. Complicaciones tromboembólicas de la gestación. Protocolo de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). [Web Page]. (Accessed 17 2008).
  29. Kupfermic MJ. Reproductive Biology and Endocrinology | Full text | Thrombophilia and pregnancy [Web Page]. Available at <http://www.rbej.com/content/1/1/111>.
  30. Spyropoulos AC. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Chest*. 2005;128:958-969.
  31. Ucar E, Ora G, Grande MP, Marco F, Imaz M, López-Valverde M. Manejo del lupus eritematoso sistémico durante el embarazo. *Rev Esp Reumatol*. 2003;30:155-162.
  32. Síndrome antifosfolípido en Obstetricia. Protocolo de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). [Web Page]. (Accessed 17 2008).
  33. Bowles L, Cohen H. Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17:471-489.
  34. Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: Systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess*. 2005;9(49):iii-iv, ix-x, 1-78.
  35. Zurawska U, Parasuraman S, Goldhaber SZ. Prevention of pulmonary embolism in general surgery patients. *Circulation* 2007;115:e302-7.
  36. Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Quere I, Dauzat M, Mares P. Prophylaxis and treatment of thrombophilia in pregnancy. *Curr Opin Hematol*. 2006;13:376-381.
- DIRECCIÓN: Ana María Fernández Alonso  
Tlf: 653148426  
Servicio de Obstetricia y Ginecología de Hospital U. San Cecilio  
Avd Madrid s/n 18012 Granada, España  
Mail: amfa257@yahoo.es