

Profilaxis del tromboembolismo venoso en embarazo y puerperio: actualización en tiempos de infección por COVID-19

Venous thromboprophylaxis in pregnancy and puerperium: an update in times of COVID-19 disease

Grand B, González Alcántara MM, Damico V, Ilzarbe A B, Orti J, Voto LS.

*Departamento Materno Infantil. División Obstetricia.
Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.*

grand.bea2014@gmail.com

Fecha recepción: 17/9/2020

Fecha aprobación: 13/11/2020



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 n° 3: 51-70
Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: SARS-CoV-2, COVID-19, embarazo, tromboprofilaxis, hospitalización, tromboembolismo venoso.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pregnancy, thromboprophylaxis, hospitalization, venous thromboembolism

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), considerada desde marzo por la OMS una pandemia, es una infección altamente contagiosa causada por un nuevo coronavirus responsable del síndrome respiratorio agudo relacionado al coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Apareció en Wuhan, Hubei, provincia de China, en noviembre de 2019. Puede predisponer a los pacientes a enfermedad trombótica debido a la excesiva inflamación (tormenta de citoquinas), activación plaquetaria, disfunción endotelial y estasis. El incremento del riesgo de muerte se asocia con un marcado incremento de los valores de dímero-D. Actualmente es considerada como una coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC). En par-

ticular, en embarazo, la infección por COVID-19 es un desafío excepcional para el sistema de salud. El primer caso en Argentina apareció en marzo 2020. En el embarazo se presentan los tres elementos de la clásica tríada de Virchow. El régimen óptimo de tromboprofilaxis en embarazadas con COVID-19 no está establecido. Nosotros trabajamos en base a lo reportado en publicaciones, en conjunto con nuestra experiencia y adaptado a los requerimientos hospitalarios. En embarazadas COVID-19 positivas que se hospitalizan se recomienda la administración de heparina de bajo peso molecular 40 mg/día enoxaparina o heparina no fraccionada en caso de cercanía de parto. La prolongación de la tromboprofilaxis en pacientes externados, ya sea que

continúen su embarazo o luego del parto, requiere de una estratificación en base a sus factores de riesgo y evolución del cuadro infeccioso. En este trabajo revisamos la experiencia de otros países y describimos nuestras recomendaciones.

Abstract

Coronavirus (COVID-19) disease is a highly contagious pandemic disease caused by a novel coronavirus (SARS-CoV-2). It appeared in Wuhan, Hubei, province of China, in November 2019. It may predispose patients to thrombotic disease due to excessive inflammation (cytokine storm), platelet activation, endothelial dysfunction, and stasis. Increased odds of in hospital deaths were associated with remarkably high D-dimer values. Actually, called COVID-19 associated coagulopathy, in particular in pregnancy it is an exceptional challenge for the health systems. There are limited case series reporting the impact on women affected by COVID-19. The first case in our country appeared in March 2020. Pregnancy fulfils the three criteria of Virchow's triad. The optimal thromboprophylaxis in COVID-19 pregnant women is not known. We work with the combination of the available information at time of this publication, together with our experience and adapted to our hospital requirements. Low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin 40 mg/d was prescribed to pregnant women COVID-19. Outpatient prolongation of thromboprophylaxis depends on risk stratification. In this article we review the information from other countries, and we describe our venous thromboprophylaxis recommendations.

Introducción

Si bien las epidemias virales no son una novedad, podemos decir que el mundo actual fue tomado por sorpresa y sin preparación para enfrentar la magnitud del potencial impacto que el COVID-19 ha tenido inicialmente, sobrepasando todo sistema de salud por más desarrollado y preparado que estuviere. Tal vez la subestimación inicial de que dicha epidemia no iba a extenderse más allá de China, hizo que el mundo siguiera su rumbo, desestimando la opinión que ya empezaba a surgir de varios especialistas a principios de 2020. Los profesionales que tratamos pacientes con COVID-19 nos enfrentamos a desafíos nuevos y desconocidos. Frente a esta situación

y los reportes que recibíamos en nuestro país desde China y luego Europa, quienes trabajamos en diferentes áreas de la hematología nos preguntamos: ¿Qué debemos hacer con nuestros pacientes? ¿Qué debemos o recomendamos modificar en los algoritmos de prevención y/o tratamiento que ya tenemos vigentes?^(1,2). Luego de varios meses contamos con información de diferentes fuentes y empezaron a incorporarse datos a registros nacionales e internacionales de pacientes con COVID-19. Estos últimos nos van a permitir obtener información en tiempo real acerca del manejo de los pacientes basados en la experiencia colectiva multidisciplinaria. Al momento, los reportes tienen una vigencia transitoria, dado que no contamos con datos finales evaluables. La pandemia sigue activa y este aspecto no es exclusivo del embarazo, también lo es para todos los pacientes. La toma de decisiones oscila entre la evidencia, que en muchos casos es débil, y el pragmatismo^(3,4). Basta sólo con mencionar lo que sucedió por un lado con la hidroxicloloroquina indicada inicialmente en forma empírica⁽⁵⁾ y actualmente sólo autorizada en estudios de investigación, y por otro lado con el uso de corticoides, cuyo uso desaconsejaban en las guías iniciales y ahora está recomendado en pacientes graves con neumonía por SARS-CoV-2. Por lo tanto, hay que ser muy prudentes en el análisis de las múltiples publicaciones, guías, recomendaciones individuales que surgen permanentemente relacionadas con el uso de drogas, tanto para manejar la infección como el riesgo incrementado de trombosis⁽⁶⁾. La coagulopatía asociada a COVID-19⁽⁷⁾ ya está mejor caracterizada como una nueva coagulopatía. Su riesgo protrombótico es superior al observado en otros cuadros infecciosos previos por coronavirus. A su vez, como desarrollaremos en el trabajo, debemos diferenciarla de otros trastornos de la hemostasia como la coagulación intravascular diseminada (CID) que también puede presentarse en el curso del embarazo⁽⁸⁻¹¹⁾. En particular, en embarazo y en el área de hemostasia y trombosis, nuestra alerta está dirigida al incremento del riesgo de trombosis⁽¹²⁻¹⁴⁾, especialmente de tromboembolismo venoso (TEV). Claramente las publicaciones confirman un incremento de TEV en pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI)^(15,16). En el área de las recomendaciones de trombotoprolifaxis, desde la hematología debemos evaluar cómo trasladar las evidencias disponibles en estas

poblaciones, al manejo de la mujer embarazada que es considerada una población vulnerable⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Si bien la mortalidad es alta en pacientes añosos con comorbilidades, también se describieron casos de muerte entre grupos de menor edad. Contamos con varios reportes sobre el manejo y evolución de las embarazadas con COVID-19. Inicialmente no se informó un incremento de la mortalidad materna asociada al COVID-19⁽²¹⁻²³⁾. Con la finalidad de elaborar este trabajo se revisaron los datos disponibles en embarazo hasta el mes de julio.

El embarazo: un escenario complejo y único

Las mujeres embarazadas y sus fetos representan una población de alto riesgo frente a los brotes de enfermedades infecciosas. Hasta el momento los estudios publicados en embarazadas no confirman la transmisión vertical de la infección. Los cambios fisiológicos y mecánicos en la embarazada incrementan la susceptibilidad a infecciones, con particular afección del sistema cardiorrespiratorio. Esta mayor predisposición a enfermedades respiratorias se asocia con un incremento de la morbimortalidad materna. Si bien las infecciones por coronavirus suelen ser leves a moderadas, en el caso de las embarazadas, el síndrome respiratorio agudo severo (causado por el SARS-CoV) que apareció por primera vez en China en noviembre del 2002 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (causado por el MERS-CoV), identificado por primera vez en el 2012 en Arabia Saudita, provocaron varias muertes maternas en las últimas dos décadas⁽²⁴⁾. El brote actual de COVID-19 fue declarado pandemia por la OMS en marzo de 2020. Aun cuando la mayoría de las embarazadas no presentan comorbilidades severas, hasta un 15% de las mujeres en edad fértil pueden presentar patologías crónicas asociadas que aumenten su vulnerabilidad. Por otra parte, la obesidad, otro importante factor de riesgo, presenta tasas en aumento en la población femenina en edad reproductiva. A su vez, en toda decisión debe contemplarse los efectos sobre el binomio madre-feto y luego madre-recién nacido: decidir cuál es el mejor momento del parto, la elección de la vía, el uso de drogas, la lactancia, el aislamiento etc. A diferencia de lo que sucede en la población general, el embarazo ha sido históricamente un criterio de exclusión para participar en la mayoría de los ensayos clínicos⁽²⁶⁾. En una revisión reciente se demostró que menos del 2% de los

ensayos de COVID-19 incorporan mujeres embarazadas y sólo 3 incluyen una droga o suplemento como intervención⁽²⁷⁾.

Queda evidente que el manejo de la infección COVID-19 requiere un enfoque multidisciplinario y que varias decisiones parten de la experiencia en población no embarazada. En el caso de la embarazada debemos partir desde el plan de testeo, el cuidado del personal de salud, las pruebas de laboratorio, el manejo de drogas y, por supuesto, lo que es propio de la obstetricia, que es el seguimiento controlado durante todo el período antenatal, parto y puerperio. En cada país se siguen las normas e indicaciones que sus Ministerios de Salud o Centro de Control de Enfermedades les indica, las cuales se modifican periódicamente en base a la evolución de la pandemia y los nuevos conocimientos que sobre la misma van surgiendo. Claro ejemplo de esto último es la decisión sobre a quiénes efectuar y cuándo las pruebas de detección de COVID-19^(28,29). Pero a fines de conocer cuál fue el escenario a medida que progresó la pandemia, qué factores de riesgo directos e indirectos transitorios o persistentes fueron presentando las mujeres embarazadas en diferentes países, a continuación brevemente algunos datos estadísticos de importancia.

Características clínicas de embarazadas con COVID-19

Los reportes iniciales de este nuevo coronavirus SARS-CoV-2 parten de la ciudad china de Wuhan, cuya primera identificación fue a fines de 2019⁽³⁰⁾. La transmisión es de humano a humano, y el virus es aislado de las vías respiratorias, excrementos y vectores pasivos (objetos que pueden transportar el virus, fómites). Luego recibimos las publicaciones de Europa y posteriormente los de EE. UU. La Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG)⁽²⁰⁾ en su último reporte informa que la mujer embarazada, aparentemente, no es más propensa a contraer la infección que el resto de la población y tampoco posee un mayor riesgo de ser admitida a la UCI. También describe que la mayoría de las embarazadas experimentan síntomas leves a moderados, parecidos a la gripe y que puede haber cohortes de individuos asintomáticas o con muy pocos síntomas. En caso de presentar sintomatología de mayor severidad como neumonía e hipoxia, los mismos no difieren de la población de mayor edad, pero es

importante la detección temprana para su control y manejo⁽³¹⁾. En junio de 2020 el UK Obstetric Surveillance System (UKOSS) publicó un análisis interino de 429 embarazadas admitidas en el Reino Unido (UK) con SARS-CoV-2 confirmado (4,9/1000 embarazos)⁽²⁰⁾. Estos ingresos fueron o por COVID-19 o por otros motivos obstétricos (trabajo de parto, nacimiento y coexistencia de COVID-19). Refieren que aún no está claro cuántas de esas admisiones fueron por COVID-19 o con coexistencia de COVID-19. Knight y col.⁽³²⁾ reportaron que de 427 mujeres, 9% requirieron un nivel 3 de atención crítica y 4 ECMO (oxigenación de membrana extracorpórea). Cinco murieron, 5,6 (IC 1.8-13.1) por 100.000 embarazos. Está aún en evaluación si estas muertes fueron resultado de la infección por COVID-19, y

se actualizarán datos en futuros reportes. La mayoría de las hospitalizaciones fueron durante el tercer trimestre o periparto. La tasa de cesárea fue del 59% (por causas maternas o compromiso fetal); 19% de las cesáreas requirieron anestesia general por síntomas graves de COVID-19 y urgencia de nacimiento. Los factores de riesgo para admisión asociados a COVID-19 fueron: sobrepeso y obesidad (70%), étnicos, comorbilidades preexistentes y edad materna mayor de 35 años (40%)⁽³²⁾.

Por otra parte, los datos que se reportan en forma regular desde el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU. (CDC), acerca de la evolución de los embarazos COVID-19 sugieren una peor evolución(Gráficos 1 y 2).

Actualmente las diferentes Sociedades Científicas,

Gráfico 1. Mujeres embarazadas con COVID-19 por edad en EEUU. Datos CDC: obtenidos de 9989 mujeres entre 22 de enero y 23 junio 2020^(33,34).

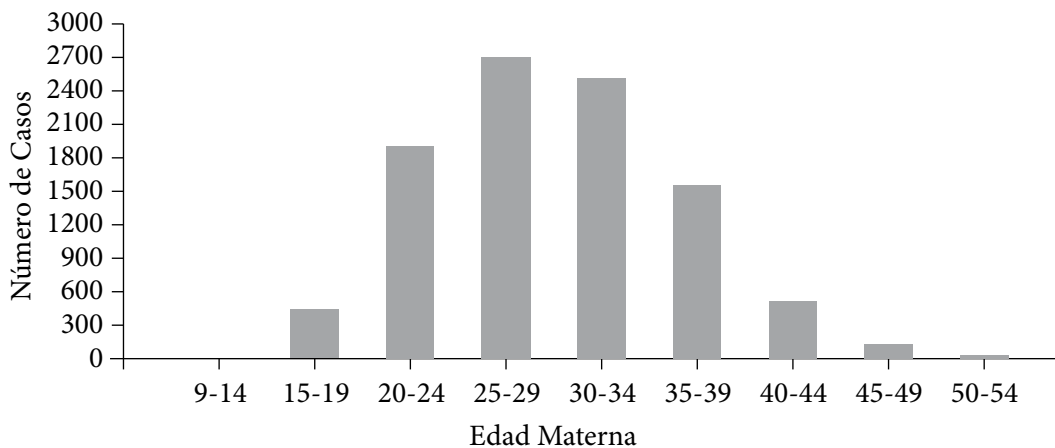
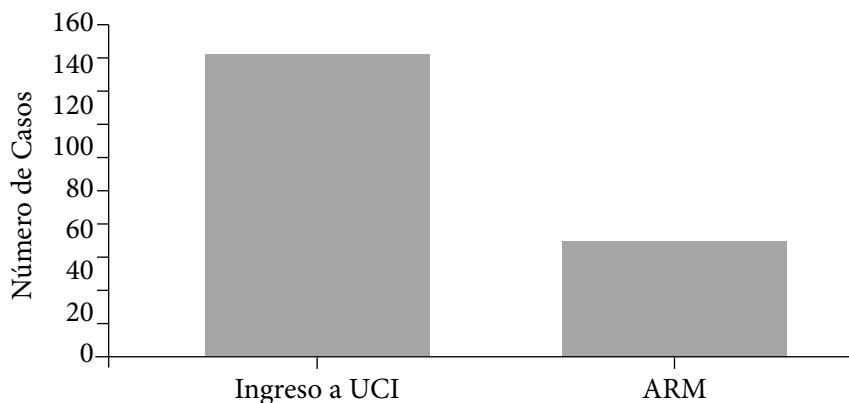


Gráfico 2. Mujeres embarazadas admitidas a UCI o que requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM). Datos CDC: disponibles sobre 2643 mujeres entre el 22 de enero y el 23 de junio del 2020^(33,34).



Organismos y Ministerios de Salud, proveen al equipo de profesionales que trabaja con mujeres embarazadas guías de cuidado para ser implementadas. Las mismas combinan la evidencia disponible, la buena práctica médica y la opinión de consensos de expertos, y la mayoría está accesible en la web (ver punto siguiente). Tanto los profesionales como los pacientes deben ser informados y advertidos sobre el bajo nivel de evidencia que puede haber en algunas de las indicaciones.

Coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC)

La característica clínica de la enfermedad por COVID-19 está dada predominantemente por la infección del tracto respiratorio. Una proporción de estos pacientes progresa hacia una enfermedad más severa con compromiso sistémico, injuria pulmonar que causa distrés respiratorio agudo, shock y disfunción multiorgánica. Otro grupo de pacientes cursan con pocos síntomas aislados o sin llegar a la neumonía (fiebre, tos seca, cansancio, diarrea, cefaleas, pérdida del gusto y olfato, etc.) y varios evolucionan en forma asintomática. El dato desde el laboratorio que inicialmente nos alertó fueron las alteraciones observadas a nivel de la coagulación⁽⁷⁾. En un intento por identificar un marcador confiable como pronóstico, se observó que el dímero-D (DD) era el más significativo de severidad de enfermedad y predictor de riesgo de muerte^(10,35). Connors y col.⁽⁹⁾ en su trabajo resumen las siguientes características de la coagulopatía:

1. Un incremento inicial del fibrinógeno, DD y mínimos cambios del tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y del recuento plaquetario.
2. Una correlación entre la IL-6 y la elevación del fibrinógeno.
3. Una relación de la coagulopatía con la severidad de la enfermedad, que la correlacionan con la tromboinflamación.
4. La elevación del DD se relacionó con un aumento de la mortalidad que precede el fallo multiorgánico y la CID.
5. Las manifestaciones hemorrágicas no fueron inicialmente frecuentes. En algunos reportes utilizaron al DD como marcador para decidir la intensidad de la anticoagulación.

Thachil y col.⁽³⁶⁾ han dado una serie de recomendaciones en el reporte de los datos sobre la prueba de DD

en el contexto de los estudios en enfermos infectados por COVID-19. Entre ellas sugieren: reportar el tipo de ensayo utilizado con el nombre correspondiente y su empresa manufacturera; estandarizar las unidades de medición que se usan; indicar los valores de corte; describir mínimamente el grado de rendimiento del ensayo; seleccionar el análisis estadístico adecuado acorde con el tamaño de la muestra y el valor de distribución según sea normal o no.

Samkari y col. del Hospital General de Massachusetts en Boston, identificaron varios marcadores en pacientes infectados con COVID-19 y los incorporaron a un modelo predictivo al momento de presentación⁽³⁷⁾. Los autores consideran que los mismos son de utilidad y cruciales en reducir la morbilidad asociada con eventos de sangrado en pacientes hospitalizados por la infección por SARS-CoV-2 y a su vez de utilidad al momento de decidir la intensidad de la anticoagulación y/o definir otros aspectos de cuidado^(37,38). Estos marcadores fueron identificados en un estudio retrospectivo mult institucional de 400 pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19 y una determinación de DD al ingreso hospitalario. El estudio incluyó 256 pacientes no críticos (edad media 60 años) y 144 críticos (edad media 65 años). Un 18.8% de los pacientes críticos fallecieron durante el período de estudio comparado con un 0.8% de los no críticos. Observaron 3 factores predictivos de complicaciones trombóticas:

- DD >2,500 ng/mL (OR ajustado = 5.28; p=0.003)
- Recuento plaquetario > 450×10⁹/L (OR a = 3.29; p=0.045)
- Elevación de la PCR (proteína C reactiva) > 100 mg/dL (OR a = 3.04; p=0.015)

Cambios de la coagulación y riesgo tromboembólico en pacientes obstétricas con COVID-19

Los reportes acerca de las alteraciones de coagulación en embarazadas con COVID-19 son escasos y su interpretación debe hacerse considerando que durante el embarazo hay alteraciones fisiológicas de la hemostasia^(41,42). El DD suele estar elevado, al igual que otros marcadores como la PCR, fibrinógeno y ferritina⁽⁴³⁾. Los valores de corte de estos marcadores y aquéllos que pueden considerarse significativos como valor pronóstico en embarazo y puerperio quedan por definirse, con los resultados que probablemente tengamos cuando analicemos

las pacientes registradas con COVID-19. Es importante hacer el diagnóstico diferencial con otras coagulopatías que también pueden presentarse en el embarazo y puerperio: como la CID o la microangiopatía trombótica (MAT). Los reportes iniciales hacen referencia a un riesgo incrementado de CID en pacientes con COVID-19⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, se ha visto que los cambios de coagulación en infección por COVID-19 son diferentes a la CID⁽³⁹⁾. Se describió la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en algunos pacientes⁽¹⁴⁾.

Otros cuadros clínicos propios del embarazo, que también puede modificar los parámetros de coagulación, son las enfermedades hipertensivas, coagulopatías asociadas a la hemorragia postparto y las plaquetopenias. Inicialmente la trombocitopenia fue considerada como un criterio menor observado en la admisión de pacientes COVID-19 a la UCI que desarrollaron complicaciones pulmonares severas, incluyendo las embarazadas. Además, la trombocitopenia fue propuesta como un biomarcador para identificar casos con alto riesgo de complicaciones severas. Sin embargo, la trombocitopenia es una situación relativamente frecuente de observar durante el embarazo y requiere un diagnóstico diferencial adecuado en este contexto.

La interpretación de los hallazgos en las alteraciones de la coagulación en embarazadas con COVID-19 se hace en base a los datos obtenidos en la población no embarazada, concluyéndose que las mismas corresponden a una coagulopatía compensada que, como se describió, tiene características propias, la CAC. En casos más severos, que parten de reportes de anestesistas, se describen prolongación de los TP y TTPA al momento de realizar la anestesia neuroaxial, pero sin una mayor incidencia de hemorragia. El incremento de la morbilidad está asociado al mayor riesgo de ETEV pre y postparto, no poseemos aún datos claros en cuanto se debe a la asociación con la CAC o el cuadro clínico grave de neumonía por SARS-CoV-2 o ambos asociados. El riesgo TEV en embarazadas asintomáticas o oligosintomáticas no pareciera ser mayor que el propio del embarazo sumado a otros factores de riesgo que la mujer tuviera (obesidad, diabetes, etc.)⁽¹⁴⁾. Por lo tanto, la estratificación del riesgo trombótico debería estar basada en la evolución de la sintomatología relacionada con la infección y su eventual progresión y el riesgo basal asociado al embarazo.

Reportes de ETEV en mujeres embarazadas con COVID-19

El Reino Unido reportó recientemente el primer caso de muerte materna asociado a complicación trombótica: se trata de una mujer de 29 años con un índice de masa corporal (IMC) de 35, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) medicada con metformina e insulina y asmática. Registró varias atenciones por su DMT2. Fue admitida por fiebre y se confirmó SARS-Cov-2 con placa de tórax normal, luego medicada con antibióticos y profilaxis con enoxaparina y externada a las 24 horas. A los días reingresa con disnea y cetoacidosis diabética. Dada la mala evolución de su cuadro se decide realizar cesárea a las 31 semanas y se deriva a la UCI, requiriendo intubación. Evolucionó con deterioro de la visión y función respiratoria. La angiogramografía pulmonar reveló una embolia pulmonar lobar y una consolidación pulmonar bilateral por COVID-19. La tomografía cerebral detectó una trombosis de la arteria basilar. Sin posibilidad de ser tratada, fallece. Acorde con el reporte de este caso, los autores comentan la sinergia entre embarazo y COVID-19 en incrementar el riesgo trombótico, especialmente en aquéllas que ingresan a la UCI. Sugieren alertar a los médicos clínicos sobre la posibilidad de complicaciones trombóticas en mujeres embarazadas con COVID-19⁽⁴⁴⁾. El grupo de Martinelli y col. reportó un caso de embolia pulmonar en una embarazada de 17 años obesa (IMC: 32 kg/m²) con neumonía por COVID-19, sin antecedentes familiares ni personales de TEV⁽⁴⁵⁾. Requirió cesárea de urgencia por empeoramiento de su disnea a las 29 semanas. Como marcadores de laboratorio presentaba incremento del DD, PCR, ferritina y fibrinógeno. Los autores resaltan la importancia de la obesidad asociada. Mohammadi y col. describen la aparición de una trombosis venosa ovárica en una mujer embarazada de 26 años, que había estado internada por COVID-19⁽⁴⁶⁾.

Consideraciones sobre el manejo de pacientes gestantes con COVID-19 en nuestro medio^(47,48)

Las características de la pandemia por SARS-CoV-2 determinaron que tanto la definición de caso sospechoso, como el manejo de la gestante con sospecha o confirmación de infección, fueran muy dinámicos y se modificaran desde los primeros casos en marzo del 2020 a la fecha. Al comienzo se indicaba

internación a todas las embarazadas con sospecha o confirmación de infección. Actualmente los casos asintomáticos o leves, que tengan posibilidad de aislamiento domiciliario, no requieren internación. Deben ser internadas las embarazadas con casos moderados o graves y aquellas que siendo asintomáticas o leves, no puedan cumplir con las medidas de aislamiento o presenten comorbilidades. Por lo tanto, la embarazada con sospecha o confirmación de infección puede requerir internación en distintos escenarios: por la evolución de la infección viral, por motivos estrictamente obstétricos o bien por la asociación de complicaciones de la infección con indicaciones obstétricas. En cada caso deberá evaluarse la indicación de tromboprofilaxis y su duración. Por dichos motivos consideramos importante esta extensa introducción previa y el desarrollo de aspectos característicos del embarazo. Este es un proceso dinámico, con la posible aparición de factores de riesgos a medida que progresa el embarazo, al cual va a sumarse la infección por SARS-CoV-2⁽²⁰⁾.

Alteraciones de la hemostasia en embarazo normal y riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE) en embarazo

El embarazo normal se acompaña de alteraciones fisiológicas de la coagulación y del sistema fibrinolítico que tienen como objetivo prevenir el sangrado durante el parto. Se caracteriza por un aumento de los factores procoagulantes (fibrinógeno, V, IX, X y VIII), descenso de los inhibidores naturales como las proteínas C y S, aumento de la resistencia a la proteína C activada^(49,50). Hay modificaciones a nivel del sistema fibrinolítico debido a un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y 2 y a una disminución de la actividad del activador tisular del plasminógeno. El período de postparto son seis semanas y el riesgo de TEV es el más elevado: 10-35 veces más que en los controles (no embarazadas de la misma edad). Este estado de hipercoagulabilidad predispone a la mujer a un mayor riesgo de ETEVE, que comprende la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP)^(51,52). Los cambios del laboratorio desafían la interpretación de los resultados obtenidos durante el embarazo dado que no son extrapolables a los hallados fuera del embarazo⁽⁴³⁾. Claro ejemplo es la utilidad del DD en las pruebas para descartar la ETEVE, el cual se encuentra aumentado durante el embarazo normal⁽⁴³⁾.

Algunos autores mostraron diferencias en los trimestres y el puerperio⁽⁴³⁾. A diferencia de lo que sucede fuera del embarazo, no está recomendado el uso del DD para excluir el diagnóstico de TEP en embarazo. La especificidad y la sensibilidad del DD en caso de sospecha de TEP en embarazo son limitadas y los resultados contradictorios, son necesarios estudios validados y reproducibles. Hunt y col. compararon biomarcadores durante el embarazo y puerperio en mujeres embarazadas con TEV contra un grupo sin TEV. El valor predictivo hallado fue bajo para: TP, TTPA, péptido B natriurético, PCR, fibrinógeno, DD, fragmentos 1+2 de protrombina, generación de trombina, factor tisular soluble o troponina. Los autores concluyen, por lo tanto, que los biomarcadores tradicionales no son de utilidad como valor predictivo tanto positivo como negativo para descartar TEV en embarazo y puerperio⁽⁵³⁾.

Al estado protrombótico de base en embarazo normal, se suman las modificaciones anatómicas con disminución del retorno venoso, el descenso del tono vascular secundario a los cambios hormonales, el incremento progresivo de la compresión uterina y el daño endotelial a nivel de las venas pélvicas al momento del parto. La incidencia de ETEVE es 1-2 por 1000 embarazos. El 75-80% de los eventos son TVP y comprometen con mayor frecuencia la pierna izquierda a nivel proximal, pudiendo afectar las venas ilíaca e ileofemoral; un 20-25% presentan TEP, que puede ser fatal. La mitad de los TEV se presentan durante el curso del embarazo y la otra en el puerperio, pero el riesgo por día es mayor durante las primeras semanas luego del parto. El riesgo está presente desde el primer trimestre, debido fundamentalmente a la hipercoagulabilidad generada por el embarazo; siendo éste un dato importante al momento que definir una profilaxis antenatal, dado que la misma tiene que indicarse desde el inicio del embarazo^(54,55).

Para poder intervenir en la prevención de la ETEVE debemos conocer que hay factores de riesgo que predisponen a la misma y nos anticipan desde el inicio del embarazo que la paciente requerirá tromboprofilaxis, ya sea todo el embarazo o sólo el puerperio. El principal factor de riesgo individual para la ETEVE en el embarazo es la historia personal de trombosis. Entre un 15-25% de todos los casos de TEV en embarazo se deben a eventos recurrentes^(54,55). Otros factores incluyen las trombofilias conocidas de alto riesgo⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. Si bien, un 25-50% de las mujeres con

antecedentes de TEV durante el embarazo y posparto tienen una trombofilia, el 50% restante no lo presenta. Los antecedentes familiares de TEV de primer grado deben ser considerados como factor de riesgo, independientemente de tener trombofilia hereditaria. El antecedente familiar asociado a la trombofilia hereditaria define, en el caso de las guías de la *American College of Chest Physicians (ACCP)*⁽⁵⁹⁾, la indicación de trombopprofilaxis, dato que no comparan las guías recientes de la Sociedad Americana de Hematología (ASH)⁽⁶⁰⁾.

La prevención del TEV es un desafío teniendo en cuenta su baja prevalencia⁽⁶¹⁾. Los tres conceptos iniciales a tener en cuenta son: conocer los factores de riesgo asociados, indicar la profilaxis adecuada y, en caso de sospecha de TEV, hacer el diagnóstico rápido e iniciar el tratamiento. Todas estas acciones están directamente relacionadas con la disminución de la mortalidad materna. Con el monitoreo permanente de los diferentes factores de riesgo (preexistentes o de aparición durante el curso del embarazo) puede llegarse a definir grupos de riesgo e indicar la profilaxis farmacológica correspondiente. La aparición de la infección COVID-19 ha puesto en alerta a toda la comunidad médica sobre el incremento del riesgo trombótico asociado a la misma.

Las preguntas en obstetricia en tiempos de COVID-19 son:

¿Cuánto suma este nuevo factor de riesgo a los ya conocidos en obstetricia?

¿Son todas las pacientes iguales? ¿Cómo debemos enfocar la trombopprofilaxis?

Factores de riesgo de importancia desde obstetricia: riesgo relativo y absoluto

Un porcentaje importante de las embarazadas que presentan ETEV no registra antecedentes de eventos previos de TEV ni trombofilias.

Dentro de otros factores de riesgo, uno de los más importantes, por su elevada prevalencia, es la obesidad. La OMS define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud y se define operativamente cuando el índice de masa corporal (IMC) es ≥ 30 kg/m². El riesgo de TEV aumenta conforme aumenta el índice de masa corporal por encima de 25 kg/m². Éste es el punto de corte a partir del cual se define sobrepeso (sobrepeso IMC de 25 a 29,9 kg/m²), es decir el

riesgo aumenta aún con valores de IMC inferiores a aquéllos con los que se define obesidad^(62,63). El riesgo de TEV en pacientes obesas es aproximadamente el doble del esperable en pacientes con normopeso (IMC 20 a 24,9 kg/m²) (ver Tabla 3). La asociación entre obesidad y TEV se hace más fuerte conforme aumenta el IMC. La obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²) cuadruplica la incidencia de TEV (ver Tabla 4). Dentro de los mecanismos propuestos para explicar esta relación está la reducción del retorno venoso asociada al aumento del tejido adiposo, el ambiente proinflamatorio, protrombótico e hipofibrinolítico mediado por el aumento de adipocinas. En este sentido la reducción del peso corporal en estas pacientes se asocia a una disminución de riesgo⁽⁶³⁾.

En relación con la diabetes, la diabetes gestacional se asociaría a un aumento de riesgo discreto para TEV^(67,68). La diabetes pregestacional, que se asocia a mayores niveles de hiperglucemia, duplicaría el riesgo de trombosis según algunos autores⁽⁶⁹⁾. No debemos olvidar que muchas pacientes diabéticas son también obesas y probablemente sea éste el factor más importante en relación con el incremento de riesgo.

La vía de parto puede modificar el riesgo de TEV. El vaginal se asociaría a menor riesgo que la cesárea abdominal. Para la mayoría de los autores el riesgo de TEV asociado a la cesárea es aproximadamente el doble que el asociado al parto vaginal⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾. Es importante considerar las condiciones de realización de la cirugía. La cesárea de emergencia, entendiendo por tal la cesárea no programada o no planificada, se asocia a un riesgo mayor que aquélla realizada con planificación previa. En caso de una cesárea no programada, el riesgo cuadruplica el del parto vaginal según la mayoría de los autores⁽⁷⁰⁾.

La edad materna por encima de los 35 años se asocia a un mayor riesgo, el riesgo relativo a partir de esta edad es discretamente inferior a 2 en comparación con gestantes más jóvenes^(71,72). El riesgo de eventos trombóticos posparto sería mayor que durante el embarazo.

Otros factores incluyen el embarazo múltiple, la preeclampsia, las infecciones puerperales, la hemorragia puerperal, el requerimiento transfusional y el antecedente de fertilización in vitro, entre los más destacables (Ver Tabla 5).

Guías actuales de profilaxis de ETEV en embarazo y puerperio

La última revisión Cochrane concluye que hay evidencia disponible insuficiente de estudios randomizados que guíen la decisión clínica, y que los profesionales deberán basarse en consensos y guías de práctica clínica (50,52,55,56,59-61,74-76). La pregunta que surge es: ¿a quién indicamos trombotrombolisis? ¿cuándo?; ¿cuánto? y ¿por cuánto tiempo? Al no tener una respuesta definitiva, se recomienda que cada centro desarrolle su guía.

Si bien contamos en la actualidad con una gran cantidad de guías de diferentes países y sociedades científicas, existe una diferencia significativa acerca de las recomendaciones de trombotrombolisis en obstetricia entre las 3 guías más difundidas: ACOG(74), RCOG(61) y ACCP(57). La decisión sobre a qué pacientes indicar profilaxis está clara en un grupo puntual de mujeres, sin embargo, en el resto depende de una sumatoria de factores de riesgo que varían de una guía a otra. Pamerola y col. en su publicación dejaron en evidencia la diferencia que hay entre estas guías. En su estudio incluyeron 293 pacientes durante el 1 día post-operatorio de cesárea para evaluar el grado de trombotrombolisis que habrían recibido en base con sus factores de riesgo y de acuerdo con la recomendación de cada una de las guías mencionadas(77). De acuerdo con la RCOG el 85% (IC 80.5-88.6%) habría recibido trombotrombolisis, de acuerdo con la ACOG el 1% (95% IC 0.3-3.0%) y el 34.8% (95% IC 29.6-40.4%) según las

del ACCP. Las guías del ACOG indican heparina sólo a un grupo pequeño de pacientes en el post operatorio de una cesárea (TEV previo, antecedentes familiares de ETEV y trombofilias) y al resto medias elásticas. Según las del RCOG, la mayoría de los pacientes son medicadas. Luego de las indicaciones de la RCOG en el Reino Unido, hubo una disminución importante de la mortalidad materna. El ACOG modificó algunas pautas de trombotrombolisis en sus guías publicadas en 2018(74). Hubo algunos comentarios acerca de la sobre medicación en el caso de las guías del RCOG, sin una evidencia clara y se expresan sobre la necesidad de ser prudentes, sobre todo en el uso excesivo de drogas anticoagulantes. En el Reino Unido es una decisión nacional, basada en sus reportes de mortalidad materna por ETEV(61). En el ámbito local contamos con recomendaciones de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), publicaciones del Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (Grupo CAHT)(50,52) y de la Sociedad Argentina de Ginecología y Obstetricia (SOGIBA)(78).

Elección del método de trombotrombolisis y dosis Farmacológico:

En embarazo la heparina es la droga de elección: heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y la heparina no fraccionada (HNF). Se recomienda la HBPM sobre la HNF(55,59-61).

Dosis: Con referencia a la dosis de trombotrombolisis no tenemos estudios randomizados que

Tabla 3. Riesgo de TEV asociado a obesidad según distintos autores.

Autor	Tipo de estudio	OR (IC 95%)
Agno y al.(64)	Metanálisis	2,33 (1,68 - 2,34)
Di Minno y al.(65)	Cohorte	2,99 (1,85 - 2,84)
Samama y al.(66)	Caso-control	2,39 (1,48 - 3,87)

Tabla 4. Incidencia y riesgo de TEV en embarazadas según incremento de IMC(62)

IMC (kg/m ²)	Incidencia de TEV/1000 nacimientos	OR (IC 95%)
< 25	0,2	1
25 a 35	0,5	2,36 (1,29 - 4,3)
> 35	0,9	4 (1,6 - 10,3)

Tabla 5. Factores de riesgo para TEV en gestantes.

Factor de riesgo	OR (IC 95%)	
Cesárea abdominal	2,1	(1,8- 2,4) ⁽⁶⁹⁾
	1,7	(1,26-2,44) ⁽⁶⁸⁾
Cesárea no programada (de emergencia)	4	(3-5,3) ⁽⁷⁰⁾
	3,6	(2,8 - 4,7) ⁽⁷³⁾
Hemorragia puerperal	1.65	(1.21 - 2.24) ⁽⁶⁸⁾
Infección puerperal	2.99	(2.07 - 4.33) ⁽⁶⁸⁾
	4,1	(2,9-5,7) ⁽⁶⁹⁾
Transfusión	7,6	(6,2-9,4) ⁽⁶⁹⁾
Preeclampsia / eclampsia	2,06	(1,32-3,2) ⁽⁶⁸⁾
Diabetes gestacional	1,24	(1,01-1,5) ⁽⁶⁷⁾
	1,52	(0,97-2,39) ⁽⁶⁸⁾
Embarazo múltiple	2,53	(1,87- 3,41) ⁽⁶⁷⁾
	2,7	(1,6-4,5) ⁽⁷⁰⁾
Fertilización in vitro	2,94	(1,69-5,11) ⁽⁶⁷⁾

comparen dosis y ajustes de ésta. Está en curso el estudio HIGHLOW (Randomized Controlled Trial: Comparison of Low and Intermediate Dose Low-molecular weight Heparin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism in Pregnancy; NCT 001828697), que compara dosis intermedias contra las dosis fijas usadas habitualmente para la prevención de la recurrencia del TEV en embarazo^(79,80).

Si bien hay situaciones en que las recomendaciones van desde dosis profilácticas, intermedias hasta ajustadas; las últimas recomendaciones sugieren uso de dosis fijas de HBPM por sobre las dosis altas o ajustadas durante el período antenatal⁽⁶⁰⁾.

Métodos mecánicos:

Compresión neumática intermitente (CNI): suele indicarse a las embarazadas durante la ventana cuando se suspende la anticoagulación por inicio del trabajo de parto y parto. Sin embargo, no contamos con evidencia que soporte esta indicación⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾.

Medias elásticas de compresión graduadas (MECG): los niveles de evidencia son bajos y su papel en la reducción del síndrome posttrombótico no es claro. ACOG⁽⁷⁴⁾ lo indica en pacientes que van a cesárea y en las Guías de Australia y Nueva Zelanda la recomendación es por consenso y en todas las mujeres con TVP^(75,76).

En primer lugar es importante interrogar sobre aque-

llos factores de riesgo previos que van a requerir siempre tromboprofilaxis (ante, post o ante y post-natal) que son: TEV previo, antecedentes familiares de primer grado de TEV y trombofilia conocida de alto riesgo⁽⁵⁵⁻⁶¹⁾.

En el caso de eventos trombóticos previos, los mismos pueden ser idiopáticos, asociado a anticonceptivos hormonales y embarazo u a otro factor de riesgo transitorio⁽⁸¹⁾. La profilaxis está indicada desde el diagnóstico de embarazo, excepto en caso de haber existido un factor de riesgo desencadenante (que no haya sido embarazo u hormonal), situación en la cual sólo se indicaría en el postparto y por 6 semanas^(50,52,55,56,59-61,82). El resto de los factores de riesgo son aquéllos que, o bien pueden aparecer durante el embarazo, o pueden ser previos y que, sumados a otros, requieran en algún momento indicación de tromboprofilaxis (ver Tablas 3, 4 y 5).

Profilaxis del tromboembolismo venoso en embarazo y puerperio en tiempos de COVID-19

Los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 se encuentran con un riesgo incrementado de ETEV. Si este riesgo es significativamente superior al de otras infecciones en general y en embarazo en particular, no lo sabemos. Los mecanismos involucrados en las trombosis son varios, entre ellos la inmunotrombosis^(9,37) responsable de la trombosis a nivel de la microvasculatura pulmonar, según datos objetivados en estudios de autopsias^(83,84).

A su vez, se suma en aquellos casos que no se hospitalizan la inmovilización domiciliaria o donde cada organismo de salud lo indicara. No está aún claro si las embarazadas tienen un riesgo aumentado⁽¹⁴⁾. Sin embargo, la amplia difusión del tema nos alertó inicialmente a reforzar las indicaciones de tromboprofilaxis. A su vez, cada institución reevaluará si su servicio tiene una guía adecuada en obstetricia y el grado de adherencia y cumplimiento de ésta.

Recomendaciones iniciales

En nuestro Servicio, desde el mes de abril, dado los riesgos descritos en la literatura hasta ese momento sumados a la hipercoagulabilidad propia del embarazo, se recomendó que toda mujer embarazada hospitalizada con COVID-19, recibiera tromboprofilaxis farmacológica, de no mediar contraindicación: HBPM 40 mg/día o HNF 5000 c/12 horas (9/4/2020)⁽²⁰⁾ (ver Cuadro 1). Con el avance de los casos, nos planteamos la prolongación postparto y, basados en nuevas recomendaciones a esa fecha, sugerimos la prolongación por 10 días posteriores al alta (26/4/20)⁽²⁰⁾.

En la actualidad, y con los avances de la pandemia, se fueron modificando las indicaciones en las embarazadas, y nos encontramos con diferentes escenarios clínicos relacionados con la infección COVID-19, a los cuales sumamos los factores de riesgo propios de cada paciente. Algoritmos 1, 2 y 3.

Esto nos lleva a la necesidad de una categorización de las pacientes en base a varios factores:

1. Hospitalización: por COVID-19 o por alguna causa obstétrica durante la que se diagnostica COVID-19: infección severa que requirió ingreso a UCI, con oxígeno terapia o asistencia respiratoria mecánica (ARM). Oligosintomáticas o asintomáticas.

2. Alta post-hospitalización.

3. Embarazada con COVID-19: No hospitalizada.

Guías, sugerencias, consensos de prevención de ETEV en tiempos de pandemia

Contamos con recomendaciones nacionales^(85,86) e internacionales sobre tromboprofilaxis en pacientes COVID-19 positivas, que recomiendan tromboprofilaxis con HBPM en pacientes hospitalizados, y los temas de debate son las mayores dosis de HBPM y la prolongación de la profilaxis en pacientes médicos luego del alta^(87,88).

Samama y col.⁽⁸⁹⁾ demostraron en el estudio MEDE-

NOX la reducción significativa en la incidencia de TEV al día 14 en un grupo de pacientes internados por motivos médicos asignados a enoxaparina 40 mg/día (5.5%, 16 de 291 pacientes) contra un grupo placebo (14.9%, 43 de 288 pacientes) (riesgo relativo 0.37; 97.6% intervalo de confianza 0.22 a 0.63; $P < 0.001$). Estudios posteriores y meta-análisis que incluyeron HBPM y los anticoagulantes directos, en la investigación sobre el beneficio de la extensión de la tromboprofilaxis, muestran que, si bien la misma disminuyó el riesgo de ETEV en pacientes clínicos, se incrementó el riesgo de sangrado, sin disminuir la mortalidad por TEV^(90,91).

En obstetricia cada grupo ha hecho sus sugerencias, con una amplia variabilidad en las indicaciones, llegando a indicar hasta 6 semanas postparto a todas las pacientes⁽⁹²⁾.

D'Souza y col. publicaron recientemente una revisión crítica del tema y describen las sugerencias de varios grupos mostrando las amplias discrepancias sin evidencia de calidad⁽⁹³⁾. En nuestro grupo consideramos importante revisar las indicaciones en base a cada escenario individual y tener en cuenta otros factores de riesgo, como la obesidad y diabetes. Nos adherimos a las recomendaciones de dosis profilácticas como sugieren algunos autores^(75,80,93) y últimas guías de la ASH de ETEV en embarazo⁽⁶⁰⁾.

Un punto para el que no poseemos una respuesta clara es qué valor dar a los marcadores (DD, PCR, ferritina, fibrinógeno) que se solicitan en pacientes con COVID-19 durante el embarazo y puerperio. Aparte del valor pronóstico, algunos autores los utilizan fuera del embarazo para definir seguimiento y dosis heparina.

Sabemos que los mismos están elevados en embarazo y que esta elevación del DD en parte se debe al aumento de producción de uroquinasa por los neutrófilos⁽¹⁴⁾. Se recomienda ser prudentes y no tomar decisiones sólo con estos marcadores, sino guiarse por el cuadro clínico de los pacientes.

COVID-19: sugerencia de tromboprofilaxis en embarazo y puerperio a agosto 2020

Basamos las sugerencias de tromboprofilaxis siguiendo los 3 algoritmos.

Los datos disponibles en la actualidad sobre las embarazadas con COVID-19 están en parte sesgados debido a que la mayoría están referidos a mujeres que cursan los últimos meses del embarazo.

Cuadro 1. Recomendaciones de tromboprofilaxis para embarazadas hospitalizadas con COVID-19.

	Enoxaparina 40/día	HNF 5000 u cada 12 horas	Métodos mecánicos
Depuración de creatinina > 30 ml/hora + Plaquetas \geq 50000/mm ³ + Edad gestacional < 37 semanas	X		
Ídem anterior pero edad gestacional \geq 37 semanas o riesgo de parto pretérmino		X	
Depuración \leq 30 ml/hora		X	
Signos de sangrado activo y/o plaquetas entre 30000 y 50000/mm ³			X

Nota. Si las cifras de plaquetas oscilan entre 30.000-50.000/mm³, se evaluará cada caso en particular.

En obstetricia siempre hay que descartar causas propias de la especialidad de plaquetopenia (preeclampsia, síndrome HELLP, PTI, etc.).

Anestesia: para la anestesia locorregional se requiere dejar pasar 12 horas luego de la última dosis de 40 mg/día de enoxaparina.

Hay varias guías y recomendaciones para el manejo de la infección en el embarazo. El testeo universal no está aún establecido en el embarazo y depende de las políticas de cada país e incluso de cada comunidad y puede estar limitado por los recursos económicos; algunos asumen la infección sin hisopar en casos oligosintomáticos. Otros testean sólo a las sintomáticas, otros a toda embarazada cerca del parto y en nuestro medio se suman aquellas mujeres que, aun siendo asintomáticas, son estudiadas por el nexa epidemiológico. Recién en los últimos meses contamos con datos acerca de la existencia de una amplia cantidad de mujeres embarazadas portadoras asintomáticas u oligosintomáticas y que quedan en aislamiento y control sin hospitalizarse. Este último escenario incrementa tanto el número de mujeres en etapas tempranas del embarazo, como en mujeres que quedan aisladas durante el período de infección (7 a 14 días) y el conocimiento sobre su manejo. En algunos casos son nuevamente testeadas y en otras dadas de alta pasados los 14 días. Todas estas decisiones no dependen del hematólogo y varían, como mencionamos previamente, de acuerdo con las normas de cada país, incluso en el país puede ser diferente entre localidades y provincias.

En relación con la prevención del TEV, inicialmente y con el afán de proteger a la embarazada de un potencial riesgo de trombosis debido a los informes alarmantes provenientes de China acerca de aquellos pacientes ingresados a la UCI que desarrollaban un

mayor número de eventos de TEV y se acompañaban de incremento de DD, las indicaciones de tromboprofilaxis en embarazadas fueron muy heterogéneas y excesivas en algunos casos⁽⁹³⁾. A su vez, varias de ellas sugieren luego seguir acorde con guías locales y, como se explicó⁽⁷⁷⁾, existe una amplia variabilidad en las indicaciones de tromboprofilaxis siendo las del RCOG⁽⁶¹⁾ las que más indican tromboprofilaxis, aún con bajo nivel de evidencia, por una decisión a nivel nacional del Reino Unido. En el caso de COVID-19, las recomendaciones de la RCOG⁽²⁰⁾ indican cubrir el período de infección, continuar 10 días y luego continuar con sus guías en la mayoría de los casos⁽⁶¹⁾.

Por otra parte, no sólo debe considerarse el riesgo trombótico, sino también el riesgo hemorrágico asociado al uso de altas dosis de HBPM⁽⁹⁴⁾.

En COVID-19 no hay criterio validado en relación con el ajuste de dosis de acuerdo al peso; por ejemplo en la revisión crítica recientemente publicada⁽⁹³⁾, las guías suizas lo hacen a partir de 90 kg y las de Barcelona a partir de 80 kg. En relación con la dosis de heparina para tromboprofilaxis en embarazadas obesas existen controversias con relación a si deberían usarse dosis fijas (dosis profilácticas) o ajustarlas al peso, y en este último caso qué criterio de ajuste utilizar. No existe suficiente evidencia científica para recomendar el ajuste de dosis de la HBPM según el peso materno durante el embarazo. Sin embargo, el peso materno y la tasa de filtrado

glomerular aumentan conforme lo hace la gestación, y esto puede afectar la farmacocinética de la heparina. Por otra parte, como ya mencionamos, el IMC elevado es un factor de riesgo importante de TEV y este riesgo está amplificado en obesas mórbidas(95). El estudio ITOHENOX comparó dosis de 40 mg y 60 mg de enoxaparina en pacientes obesas internadas (no grávidas), y dentro del grupo que recibió 60 mg el 69% tuvieron anti-Xa en rango normal versus el 31% en el grupo que recibió 40 mg (p: 0,007)⁽⁹⁶⁾. Distintos autores proponen dosis más elevadas, principalmente en pacientes con obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²). Ismail y col. recomiendan utilizar dosis ajustadas por peso de HBPM en embarazadas obesas mórbidas y no dosis fijas, ya que en estas pacientes estaría particularmente aumentada la generación de trombina⁽⁹⁷⁾. Dargaud y col. proponen usar 60 mg/día en pacientes gestantes con obesidad mórbida⁽⁹⁸⁾. La guía del RCOG del 2015⁽⁶¹⁾ sugiere ajustar la dosis de heparina de bajo peso molecular durante el período antenatal de acuerdo con el peso de la embarazada (ver Tabla 6). También recomienda la profilaxis con HBPM peso en todas las puérperas con IMC > 40 kg/m² por 10 días.

En relación con otros factores de riesgo, algunas recomendaciones sugieren profilaxis aun en asintomáticas, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo⁽⁹³⁾. Este último punto nos lleva a reflexionar sobre un aspecto importante relacionado con la ETEV y plantear la siguiente pregunta referida al testeo: si la infección COVID-19 fuera un factor de riesgo severo, que aun en sus formas asintomáticas aumenta significativamente el riesgo de TEV en la embarazada, entonces el testeo debería ser obligatorio para indicar profilaxis. Podría efectuarse sólo en aquéllas con factores de riesgo y definir cuáles (ej. obesidad mórbida, diabetes gestacional etc.). Actualmente la indicación de tromboprofilaxis en pacientes con COVID-19 no hospitalizadas nos enfrenta con un desafío importante, dado que no

sólo debemos prevenir el TEV sino también ser prudentes en la utilización de los recursos disponibles y que se pueda acceder a los mismos.

A continuación describiremos la tromboprofilaxis basándonos en los algoritmos propuestos. Detallaremos algunos aspectos importantes en cada uno de ellos y qué conducta sugerimos consensuada en nuestro Servicio, teniendo en cuenta también los aportes de la literatura disponible.

ALGORITMO 1. Hospitalización embarazadas.

Puede estar internada por el diagnóstico de COVID-19 (A: A1 y A2) o por motivos obstétricos (B) y que se haga el diagnóstico de COVID-19 durante la internación, sea o no sintomática.

- Durante la hospitalización sugerimos tromboprofilaxis a todas las pacientes, independientemente de la edad gestacional, de la presencia o no de factores de riesgo asociados y de la evolución clínica de la infección por COVID-19. Inicialmente según Cuadro 1.

Análisis de subgrupos: por una parte están las pacientes oligosintomáticas o con neumonía leve y por otra las pacientes neumonía grave a severa con requerimiento de oxigenoterapia y/o ARM.

A.1. Oligosintomáticas y neumonía leve (sin requerimiento de O₂) internadas en sala de obstetricia: profilaxis con enoxaparina 40 mg/día si < 37 semanas de gestación o HNF si > 37 semanas. Cuadro 1. Nos basamos en guías ASH⁽⁶⁰⁾ sobre dosis antenatales y trabajos publicados por McLintock y col.^(75,76,80). Hidratación y movilización. Estas pacientes, a pesar de estar hospitalizadas, se movilizan.

A.2. Neumonía grave a severa con requerimiento de O₂ y/o ARM. En este caso la tromboprofilaxis se adecúa a los protocolos locales para pacientes críticos en UCI, consensuados con Hematología y Obstetricia. No recomendamos desde lo hematológico dosis altas ni terapéuticas ajustadas por anti-Xa, por la falta de evidencia y riesgo de mayores

Tabla 6. Dosis recomendada de enoxaparina de acuerdo al peso materno según RCOG⁽⁶¹⁾

Peso materno en kilogramos	Dosis de enoxaparina
< 50	20 mg/día
51 a 90	40 mg/día
91 a 131	60 mg/día
131 a 170	80 mg/día
> 170	0,6 mg/kg/día

complicaciones. Tampoco sugerimos el uso de DD para definir en estos casos la dosis de heparina. Si la disnea empeora recomendamos siempre descartar un TEP para definir dosis anticoagulantes. En pacientes con peso ≥ 100 kg sugerimos enoxaparina 60 mg/día y con peso ≥ 120 kg dosis de 40 mg c/12 horas.

El manejo de la embarazada difiere del de otros pacientes críticos en UCI, dado que si empeora su estado respiratorio puede requerirse finalizar o adelantar el parto. Las dosis altas de enoxaparina requieren esperar 24 horas para poder efectuar la anestesia neuroaxial. En estos casos, sugerimos el manejo con HNF 5000 c/8 horas, al igual que si está próxima a la cesárea o parto natural. Son importantes el control del fibrinógeno y el recuento plaquetario. En nuestra experiencia, sobre 4 pacientes en esta situación, la más grave que requirió ARM tenía un DD elevado con niveles de fibrinógeno cercanos a 200 mg/dl y recuento de plaquetas en 100.000/mm³. Por lo tanto, el perfil de laboratorio en casos graves debe ser completo, dado que existe también un riesgo incrementado de hemorragia y el aumento de heparina puede complicar el cuadro.

B. Hospitalizada por motivos obstétricos y testeada COVID-19 positiva. Hasta esta publicación estas pacientes cumplían internadas el período de seguimiento por la infección COVID-19 y continuaban con profilaxis de ETEV por estar internadas. Algunos autores sugieren estratificar estas pacientes que ingresaron por motivos obstétricos y sólo darles tromboprofilaxis en caso de tener factores de riesgo⁽⁹³⁾. Este grupo debe adecuar la tromboprofilaxis a las guías locales de cada servicio de obstetricia.

ALGORITMO 2. Altas de las pacientes del algoritmo 1 (luego de hospitalización).

Pueden continuar embarazadas o estar cursando el puerperio.

Grupo A. Altas de internadas por COVID-19:

Antenatal:

A1. Si cumplieron hospitalización oligo o asintomáticas durante el período de infección (10-14 días), recibieron profilaxis durante la internación, sin complicaciones y no tienen otros factores de riesgo, sólo se recomienda al alta hidratación y movilización. En caso de factores de riesgo como obesidad o haber cursado una neumonía leve, puede prolongarse por 7-10 días más. Si está próxima al parto se indica HNF.

A2. En aquellas pacientes con neumonía grave, oxigenoterapia y/o que requirieron ARM se recomienda continuar con dosis profilácticas el resto del período antenatal, independientemente de otros factores de riesgo.

Postnatal

En este caso depende de los antecedentes, del tiempo transcurrido desde la neumonía y de cómo se recuperó de la misma luego de la internación en UCI. Se deben considerar en el análisis los factores de riesgo obstétricos, por lo tanto considerar adherirse a las guías locales de tromboprofilaxis.

A1. Si ingreso sin tromboprofilaxis, con infección pasada y no complicada, la profilaxis a seguir es la correspondiente a las guías locales.

A2. Esta paciente ya ingresa con tromboprofilaxis, se sugiere prolongar por 10 días y continuar control por consultorio externo.

B. Altas internadas por motivos obstétricos: las indicaciones de tromboprofilaxis se harán siguiendo las guías del Servicio, según factores de riesgo.

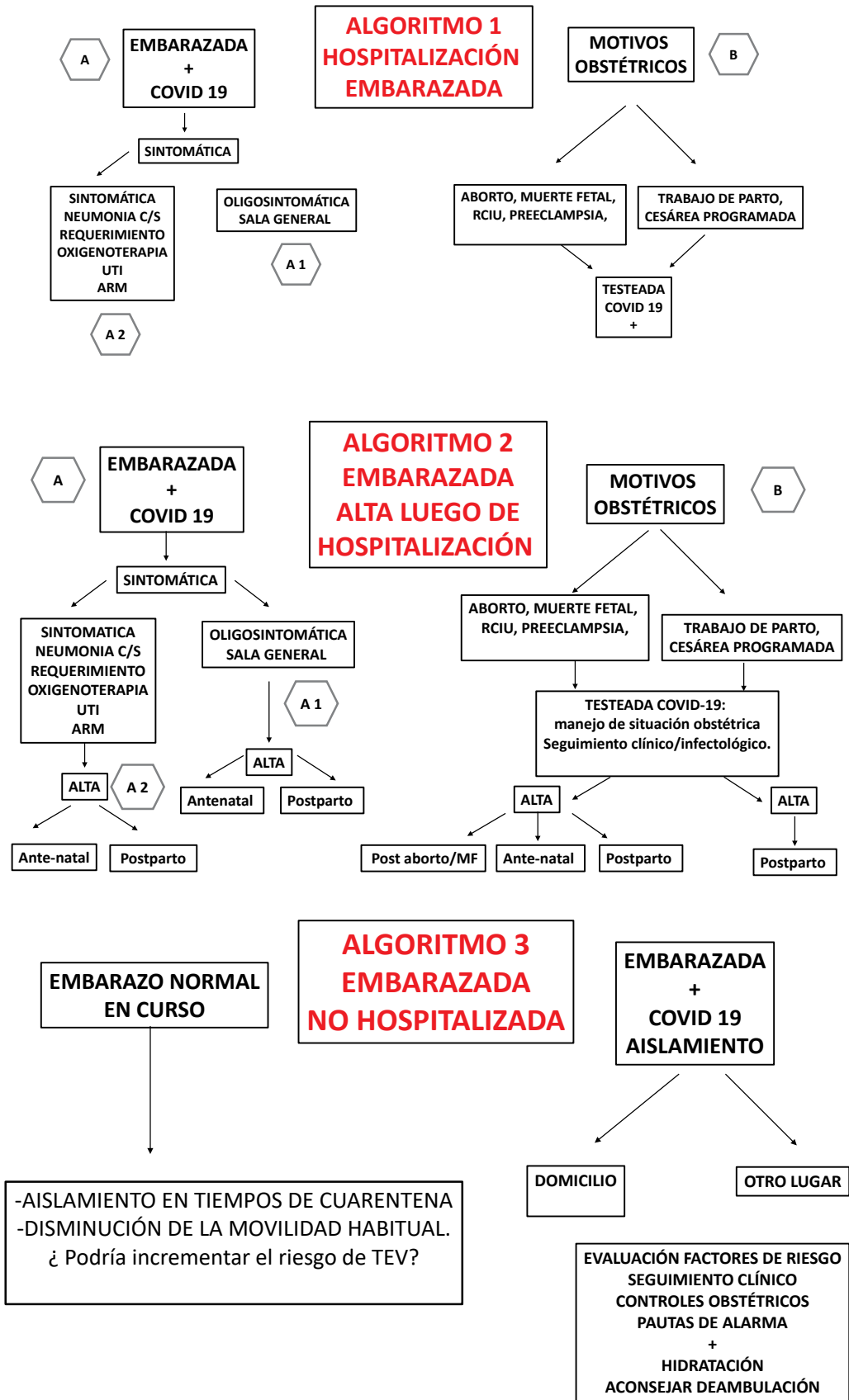
ALGORITMO 3. Embarazada que no se hospitaliza. Identificamos dos grupos, aquéllas no infectadas que están en cuarentena y las infectadas asintomáticas o leves, que tienen indicación de aislamiento domiciliario o en centro no hospitalario asignado (hoteles).

Toda mujer aislada en domicilio debe estar adecuadamente hidratada y movilizarse.

La infección COVID-19 es considerada un factor de riesgo transitorio. La mujer debe tener una evaluación continua de sus factores de riesgo para TEV. Esta evaluación puede hacerse en forma presencial o virtual⁽²⁰⁾. En nuestro medio, a la fecha no existe un consenso al respecto, probablemente porque recién ahora tenemos pacientes embarazadas que permanecen aisladas en su domicilio o centro no hospitalario. Las comorbilidades descritas en embarazo asociadas con un mayor riesgo para el ingreso a UCI son: diabetes previa, incremento de masa corporal, obesidad mórbida, hipertensión crónica, edad⁽⁹⁹⁾. De estos factores, sin duda, la obesidad mórbida se asocia al mayor riesgo de TEV.

Para este grupo, que es heterogéneo, recomendamos:

- Estricto control obstétrico. Hidratación y movilización. No se recomienda profilaxis farmacológica de rutina por COVID-19.



- Se recomienda que cada sistema de salud (público y/o privado) elabore el plan de seguimiento y control obstétrico de estas pacientes incorporando al mismo una evaluación clínica del riesgo de TEV (virtual o presencial).

Infectada durante puerperio. Este grupo incluye aquellas mujeres que se infectan durante el puerperio. No siempre son seguidas por Obstetricia y probablemente lo sean por equipo clínico/infectológico. Si se hospitalizan, indicar tromboprofilaxis durante la internación. La sugerencia de RCOG es continuar 10 días luego del alta y podría continuarse hasta 6 semanas en caso de morbilidad significativa asociada⁽²⁰⁾.

Conclusiones y comentarios finales

En resumen, ante la evidencia disponible la implementación de una guía de tromboprofilaxis en

obstetricia requiere de una evaluación continua del riesgo de TEV en diferentes momentos del embarazo y antes del alta. Se sugiere que toda embarazada hospitalizada con COVID-19 reciba dosis profilácticas de HBPM o HNF si está próxima a la fecha de parto. No sabemos cuál es el riesgo de TEV asociado a COVID-19 en mujeres asintomáticas u oligosintomáticas que no se hospitalizan. Sin embargo, debemos estar atentos al grado de movilización que tienen y la presencia de otros factores de riesgo. Aquéllas que cursaron una enfermedad con compromiso respiratorio y sistémico requieren una tromboprofilaxis más prolongada luego del alta hospitalaria.

Cada lugar debe, en el contexto de un equipo multidisciplinario, buscar cuál es la mejor estrategia para implementar. A la fecha de este trabajo contamos con estas sugerencias basadas en la experiencia y publicaciones disponibles.

Conflictos de interés: La Dra Beatriz Grand declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por concepto de asesorías, conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Referencias

1. Kreuziger LB, Lee A, Garcia D et als. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently asked questions. American Society of Hematology, ASH. Version 1.0; last updated March 27, 2020.
2. Sehn L. Balancing risk and benefit during coronavirus. *Blood*. 2020;135:1817.
3. Gauss T, Pasquier P, Joannes-Boyau Preliminary pragmatic lessons from the SARS-CoV-2 pandemic in France. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39:329-33.
4. Porfidia A, Pola R. Venous thromboembolism and heparin use in COVID-19 patients: juggling between pragmatic choices, suggestions of medical societies. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02125-4>.
5. Ferner R. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19: Use of these drugs is premature and potentially harmful. *BMJ*. 2020;369: m1432.
6. Ciavarella A, Peyvandi F, Martinelli I et al. Where do we stand with antithrombotic prophylaxis in patients with COVID-19? *Thromb Res*. 2020.
7. Iba T, Levy JH, Connors J et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Critical Care*. 2020; 24:360 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>.
8. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(Suppl 1):15-20. O Levi M. COVID-19 Coagulopathy versus Disseminated Intravascular Coagulation. *Blood Advanced Talks*. 2020.
9. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4; 135(23): 2033-2040.
10. Tang N et als. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:844-847.
11. Lillcrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 00:1-2.
12. Di Renzo GC, Giardina I. COVID-19 in pregnancy: consider thromboembolic disorders and thromboprophylaxis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223(1): 135.
13. Benhamou D, Keita H, Ducloy-Bouthors AS. CARO

- working group. Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 obstetric patients. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39: 351-353.
14. D'Souza R, Malhamé I, Teshler L et al. 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; 00:1-11.
 15. Klok FA, Kruip M, van der Meer N et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191:145-147.
 16. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>.
 17. Hunt B, Retter A, McLintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19: Thrombosis-UK. 2020. Available from: <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf>.
 18. Akima S, McLintock C, Hunt BJ. RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14853>.
 19. Thachil J, Tang N, Gando S et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:1023-1026.
 20. RCOG. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy - Version 9 [4 June 2020] London, UK: RCOG; 2020. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-06-04-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>.
 21. Marim F, Karadogan D, Eyuboglu T et al. Lessons Learned so Far from the Pandemic: A Review on Pregnants and Neonates with COVID-19. *Eurasian J Med.* 2020; 52(2): 202-10.
 22. Kasraeian M, Zare M, Vafaei M et al. COVID-19 pneumonia and pregnancy; a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2020 DOI: 10.1080/14767058.2020.1763952
 23. Trocado V, Silvestre-Machado J, Azevedo L et al. . Pregnancy and COVID-19: a systematic review of maternal, obstetric and neonatal outcomes, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2020 DOI: 10.1080/14767058.2020.1781809
 24. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A et al. Maternal death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223:109. e1-16.
 25. Grand B, González Alcántara M, Orti J, Lapidus A, Voto L. Obstetric patients in the intensive care unit (ICU): hematologic aspects. *J Throm Haemost.* 2014; 12(Suppl. 1):102. WH07.
 26. Zipursky J and Barrett J. COVID-19 in pregnancy: Maintaining clarity with expanding evidence. *Obstetric Med.* 2020; 13(2) 53-54.
 27. Smith DD, Phippen JL, Adesomo AA et al. Exclusion of pregnant women from clinical trials during the Coronavirus Disease 2019 pandemic: a review of international registries. *Am J Perinatol.* 2020 May; doi:10.1055/s-0040-1712103.
 28. Sutton D, Fuchs K, D'Alton, M. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. DOI: 10.1056/NEJMc2009316.
 29. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C et al. Coronavirus disease 2019 among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol.* MFM 2020; 2:100118.
 30. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: 559-64.
 31. Favre G, Pomar L, Musso D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Lancet.* 2020; 395:40.
 32. Knight M, Bunch K, Vousden N et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population-based cohort study. *BMJ.* 2020;369:m2107. doi:10.1136/bmj.m2107.
 33. Data on COVID-19 during Pregnancy <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-covid-19.html>.
 34. Ellington S, Strid P, Tong VT et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22-June 7, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>.
 35. Lippi G and Favaloro E. D-dimer is associated with severity of Coronavirus Disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2020; 120:876-878.

36. Thachil J, Longstaff C, Favaloro E et al. The need for accurate D-dimer reporting in COVID-19: Communication from the ISTH SSC on Fibrinolysis. doi:10.1111/JTH.14956.
37. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH et al. COVID and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV2 infection. *Blood*. 2020;136 (4): 489-500. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>.
38. Chan N, Weitz J. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood*. 2020;136(4):381-382.
39. Levi M, Thachil J, Iba T et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020;7:e438-440.
40. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A et al. Maternal death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223:109. e1-16.
41. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18:844-847.
42. Hu W, Wang Y, Li J et al. The Predictive Value of D-Dimer Test for Venous Thromboembolism During Puerperium: A Prospective Cohort Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26: 1-6.
43. Tang J, Lin Y, Mai H et al. Meta-analysis of reference values of haemostatic markers during pregnancy and childbirth. *Taiwanese J Obstet Gynecol*. 2019; 58:29-35.
44. Ahmed I, Azhar A, Eltaweel N et al. First Covid-19 maternal mortality in the UK associated with thrombotic complications. *Br J Haematol*. 2020 Jul;190(1):e37-e38. doi:10.1111/bjh.16849.
45. Martinelli I, Ferrazzi E, Ciavarella A et al. pulmonary embolism in a young pregnant woman with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 191:36-37.
46. Mohammadi S, Abouzaripour M, Shariati N et al. Ovarian vein thrombosis after coronavirus disease (COVID-19) infection in a pregnant woman: case report. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Oct;50(3):604-607. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02177-6>.
47. COVID-19 recomendaciones para la atención de embarazadas y recién nacidos en contexto de pandemia recomendaciones 20 de julio de 2020. <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001839cnt-covid-19-recomendaciones-atencion-embarazadas-recien-nacidos.pdf>.
48. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/alta>.
49. Grand B and Voto L. The Textbook of Perinatal Medicine. Second Edition. Publisher Taylor & Francis. Edited by Asim Kurjak and Frank Chevernak. Maternal issues in thrombosis and thrombophilia. 191; 2044-2050. 2006.
50. Grand B. Introducción y Prevención del tromboembolismo venoso en embarazo. Capítulo 4, pág. 79-96. Libro Tromboembolismo venoso en embarazo y técnicas de reproducción asistida. Grupo CAHT. Edición 2018. ISBN: 978-987-21580-4-0.
51. Grand B. Parte VIII-Puerperio Capítulo 42: Puerperio patológico. Tromboembolismo pulmonar. Obstetricia: Fundamentos y enfoque práctico. Editor Dr. Juan Carlos Nassif. Editorial Panamericana.2012. Buenos Aires. Argentina.
52. Grand B. Tromboembolismo venoso en el embarazo. Capítulo 18, pág.223-246. Libro Manejo práctico del tromboembolismo venoso. Grupo CAHT. Edición 2019. ISBN: 978-078-21580-5-7.
53. Hunt BJ, Parmar K, Horspool K, Shepard N, Nelson Piercy C, Goodacre S. DiPEP research group. The DiPEP (diagnosis of PE in pregnancy) biomarker study: an observational cohort study augmented with additional cases to determine the diagnostic utility of biomarkers for suspected venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Br J Haematol*. 2018; 180(5):694-704.
54. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008; 6:632-637.
55. Bates S M, Middeldorp S, Rodger M, James A, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41:92-128.
56. ACOG Practice Bulletin. Inherited Thrombophilia in Pregnancy. Number 197. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;132: e18-e34.
57. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot J et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and Bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017;359: j4452 doi:10.1136/bmj.
58. Gerhardt A, Scharf RE, Grre I et al. Hereditary risk factors of thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood*. 2016; 128:2343-2349.
59. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. American College of Chest

- Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition) Chest. 2012; 141: e691S-e736S.
60. Bates S, Rajasekhar A, Middeldorp S et al. American Society of Hematology 2018. Guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018; 2 (22): 3317-3359. DOI 10.1182/bloodadvances.2018024802.
 61. RCOG Royal College of Obstetricians & Gynecologists. Reducing the risks of venous thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline. No 37a, April 2015.
 62. Colmorn LB, Ladelund S, Rasmussen S et al. Risk of a venous thromboembolic episode due to caesarean section and BMI: A study in northern Denmark covering 2000-2010. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2014; 34:4, 313-316.
 63. Allman-Farinelli MA. Obesity and venous thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37(8): 903-907.
 64. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008;117(1):93-102.
 65. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A et al. First Ambulatory Screening On Thromboembolism (fast) Study Group. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2005;3(7):1459-1466.
 66. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Archives of Internal Medicine.* 2000 Dec 11-25;160(22):3415-20.
 67. Galambosi PJ, Gissler M, Kaaja RJ et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism during postpartum period: a population-based cohort-study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Jul; 96(7):852-861
 68. Sultan AA, West J, Grainge MJ et al. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. *BMJ.* 2016 Dec 5; 355:i6253
 69. James AH, Jamison MG, Brancazio LR et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194: 1311-1315.
 70. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198:233 e231-237.
 71. 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.
 72. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D et al. Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009; 31:611-20.
 73. Blondon M, Casini A, Hoppe KK et al. Risks of venous thromboembolism after cesarean sections: A meta-analysis. *Chest.* 2016, doi: 10.1016/j.chest.2016.05.021.
 74. ACOG Practice Bulletin. Thromboembolism in Pregnancy. Number 196. *Obstetrics & Gynecology.* 2018;132: e1-e17.
 75. McLintock C, Brighon T, Chunilal S et al. Recommendations for the prevention of pregnancy associated venous thromboembolism. *ANZJOG.* 2011; 52:3-13.
 76. McLintock C, Brighton T, Chunilal S y col. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *ANZJOG.* 2012; 52:14-22.
 77. Palmerola KL, D'Alton ME, Friedman AM. A comparison of recommendations for pharmacologic thromboembolism prophylaxis after caesarean delivery from three major guidelines. *BJOG.* 2015; 2157-2162.
 78. Latino O; Grand B, Gowdak A, Udry S. De Larrañaga G, Avila N. Tromboprofilaxis durante el parto y puerperio. *Consenso SOGIBA.* 2017; 96(1):1001.
 79. Bleker S, Buchmüller A, Chauleur C et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses. *Thromb Res.* 2016;144: 62-68
 80. Cox S, Mc Lintock C. Effectiveness and safety of thromboprophylaxis with enoxaparin for prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2019; 7:1160-1170.
 81. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016; 14:1480-3.

82. Kamel H, Navi BB, Sriram N et al. Risk of thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Eng J Med.* 2014; 370:1307-1315.
83. Wichmann D, Sperhake J P, Lütgehetmann M. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. A Prospective Cohort Study. *Ann Int Med.* 2020; 173:268-277 <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
84. Lax S, Skok K, Zechner P et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Int Med.* <https://doi.org/10.7326/M20-2566>.
85. Vazquez F, Korin J, Baldessari E. Recomendaciones para el uso de tromboprolifaxis en pacientes hospitalizados por covid-19 en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires).* 2020; Vol. 80 (Supl. III): 65-66.
86. Pandemia por Coronavirus SARS-CoV2. Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Hematología. http://revistahematologia.com.ar/uploads/vol24_nro_extraordinario_covid2.pdf
87. Spyropoulos A, Levy J, Ageno W et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1859-1865 doi:10.1111/JTH.14929.
88. Bikdeli, B, Mahesh M, Madhavan V et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *JACC,* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
89. Samama MM, Cohen AT, Darmon J et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 1999;341: 793-800.
90. Zayed Y, Kheiri B,Barbarawi M. Extended duration of thromboprophylaxis for medically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Internal Medicine Journal.* 2020;50:192-199.
91. Neumann I, Izcovich A, Zhang Y. DOACs vs LMWHs in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis that informed 2018 ASH guidelines. *Blood Adv.* 2020;4(7):1512-1517.
92. López M, Gonce A, Meler E et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: a clinical management protocol and considerations for practice. *Fetal Diagn Ther.* 2020; 47:519-528.
93. D'Souza R, Malhamé I, Teshler L et al. 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; 00:1-11.
94. Knol H, Schultinge L, Veeger J et al. The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of low-molecular-weight heparins during pregnancy. *Thromb Res.* 2012; 130: 334-338.
95. Tardy B, Buchmuller A et al. Thromboprophylaxis in pregnant women: For whom and which LMWH dosage? *J Thromb Haemost.* 2019 Aug; 17(8):1401-1403.
96. Miranda S, Le Cam-Duchez V et al. Adjusted value of thromboprophylaxis in hospitalized obese patients: a comparative study of two regimens of enoxaparin: the ITOHENOX study. *Thromb Res.* 2017;155:
97. Ismail K et al. Weight-adjusted LMWH Prophylaxis Provides More Effective Thrombin Inhibition in Morbidly Obese Pregnant Women. *Thromb Res.* 2014 Aug;134(2):234-9.
98. Dargaud Y, Rugeri L, Fleury C et al. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. *J Thromb Haemost.* 2017; 15: 897-906.
99. Allotey J, Stallings, Bonet M et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3320>



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.