

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
UNIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
SECRETARIA DE SALUD

FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN PACIENTES EMBARAZADAS DE ALTO RIESGO DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

T E S I S

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA PRESENTA
DRA. ROSAURA AGUIRRE GARCIA

TUTOR DE TESIS: DR. FAUSTO CORONEL CRUZ
JEFE DE INVESTIGACION COORDINADOR DEL DEPARTAMENTO DE PERINATOLOGIA GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



MEXICO, D. F.

2005

m. 348371



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



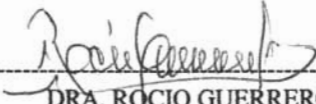
DR GREGORIO MAGAÑA CONTRERAS
JEFE DE LA UNIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA




DR GUILLERMO OROPEZA RECHY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
FACULTAD DE MEDICINA UNAM.




DRA. ROCIO GUERRERO BUSTOS
JEFE DE ENSEÑANZA
SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



DRA. ROCIO GUERRERO BUSTOS
JEFE DE ENSEÑANZA
SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



DR. FAUSTO CORONEL CRUZ
JEFE DE INVESTIGACIÓN
COORDINADOR DE DEPARTAMENTO DE PERINATOLOGÍA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
TUTOR DE TESIS

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Aguirre García.
Rosaura
FECHA: 20 09 05
FIRMA: 

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	1
ANTECEDENTES.....	2
JUSTIFICACION.....	13
HIPOTESIS.....	14
OBJETIVOS.....	15
MATERIAL Y METODOS.....	16
CRITERIOS.....	17
ASPECTOS ETICOS Y BIOSEGURIDAD.....	18
RESULTADOS.....	19
COMENTARIO.....	21
CONCLUSIONES.....	24
TABLAS Y GRAFICAS.....	25
BIBLIOGRAFIA.....	31

AGRADECIMIENTOS

GRACIAS.....

A mis padres por su apoyo incondicional y amor verdadero, por que por ellos soy lo que soy.....

A mis hermanos por enseñarme cada uno de ellos valores para continuar en la vida.....

Al amor, ejemplo de responsabilidad y constancia en el trabajo, por compartir buenos, malos momentos y ser un motivo importante en mi vida para crecer.....

A mis compañeros de guardia por la lucha continua día a día en el trabajo, por ser mi fuerza para terminar un día pesado, por compartir mis tristezas y alegrías, por ser como una familia.....

Al Doctor Magaña, Doctor Oropeza, Doctor Coronel, Doctora Guerrero, Doctora de Anda por darme la oportunidad de llevar a cabo esta meta y creer en mi.....

A las pacientes de Hospital General de México

A Dios por nunca dejarme en el camino sola. por darle sentido a mi vida y concederme la dicha de existir.....

ANTECEDENTES

La trombosis venosa profunda es una complicación poco frecuente del embarazo que puede provocar una morbimortalidad materna y fetal importante. Se puede desarrollar en el sistema venoso superficial y profundo.

Actualmente en los países desarrollados la tromboembolia venosa es considerada la principal causa de muerte materna superando la combinación de muertes originadas por hipertensión (eclampsia), hemorragia, sepsis.(13)

El diagnóstico y tratamiento se complican por la presencia del feto.

EPIDEMIOLOGIA.

Existe un aumento en el riesgo en pacientes embarazadas; siendo mas alto después de cesárea que de parto. Existe mayor predominancia en el miembro pélvico izquierdo (90%) debido al efecto compresivo de la vena iliaca izquierda, siendo más común a embolizar. En un estudio reciente menciona que 2 de 50 (4%) sujetos con sospecha de TE, presentan la enfermedad.(9)

La trombosis venosa profunda es mas frecuente en los miembros inferiores, casi la mitad de los trombos proximales determina una embolia pulmonar con repercusión clínica, salvo que se trate correctamente con anticoagulantes. La mayoría de los trombos en las venas de las pantorrillas se disuelven en forma espontánea, pero el 20% se extiende a las venas proximales. (6)

La incidencia real de trombosis venosa en el embarazo es cercana a 0.5%: Trombosis venosa profunda preparto 0.013-0.11%.

Posparto: 0.61-1.2%

Después de la intervención cesárea:1.8-3%.

Del 15 al 25% de las pacientes con trombosis venosa profunda no tratada presentan embolización de trombos en la vasculatura pulmonar. Entre estas 12-25% serán fatales. La anticoagulación reduce el riesgo de trombo embolias pulmonares hasta el 4.5% con una mortalidad global 0.7%. (8)

PATOGENIA.

Virchow en 1848 propuso la fisiopatología de la trombosis comprende 3 factores: Cambios en la coagulabilidad, éstasis venosa, lesión endotelial.

HIPERCOAGULABILIDAD

Se define como una alteración del mecanismo de la coagulación sanguínea que predispone a la trombosis. Los estados hipercoagulables pueden ser primarios: debidos a trastornos genéticos de una o varias proteínas de la coagulación, o secundarios a trastornos clínicos asociados a trastornos recurrentes.

Primarios: Déficit de proteína C, Proteína S, defecto de la fibrinolisis.

Secundarios: a) Alto riesgo: reposo en cama o inmovilización, infarto del miocardio. Lesión tisular, insuficiencia cardíaca, cáncer, leucemia, prótesis vasculares, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopenica.

Riesgo menor: miocardiopatía, síndrome nefrotico, embarazo tardío-posparto. Contraceptivos orales, anticoagulante lúpico, tabaquismo, trombocitosis.

Se menciona que en usuarias de anticonceptivos orales se encuentra aumento de los niveles de fibrinogeno, Factores VII, VIII, X disminución actividad fibrinolítica.

La coagulación de la sangre comprende la activación de los factores de coagulación de la vía intrínseca y extrínseca. Esto conduce a la formación de una red de fibrina a partir de fibrinogeno. La exposición de la sangre al endotelio desencadena la activación del factor VII con una activación progresiva de los factores XI, IX, X, las plaquetas, los fosfolipidos, el calcio y tromboplastina tisular inicia la vía extrínseca mediante la activación del factor VII que activa al X de forma directa, Una vez activado el X se combina con el factor V y calcio para convertir la protrombina en trombina, esta actúa para convertir el fibrinogeno en fibrinopeptidos pequeños A y B y monómeros de fibrina. Los factores I, II, VII, VIII, IX, X aumentan después del primer trimestre del embarazo con incremento en los factores V, VII, X después del parto. El factor VIII se duplica durante el trabajo de parto y se mantiene elevado durante el puerperio y los factores IX, X disminuyen en el embarazo. Los niveles de fibrinogeno caen durante el trabajo de parto. En el embarazo se observa un aumento de los fibrinopeptidos A y monómeros de fibrina circulante, lo que sugiere una activación continua del sistema de la coagulación. La placenta y el liquido amniótico son fuentes de tromboplastina tisular, la liberación de este material luego del parto puede iniciar la vía extrínseca de la coagulación. Los tiempos de protrombina y trombina no se modifican durante el embarazo. El tiempo de tromboplastina parcial se acorta durante el trabajo de parto y retorna a la normalidad poco después del alumbramiento placentario.

Los niveles de plasminogeno caen durante el trabajo de parto.

El incremento de la distensibilidad y capacitancia venosa, la disminución del retorno venoso por compresión del útero grávido sobre el sistema venoso, el aumento de los estrógenos y factores de la coagulación, predisponen a la mujer a la trombosis venosa profunda del sistema iliofemoral femoro poplíteo o ambos y por consiguiente conllevar a un trombo embolismo pulmonar. Siendo esta la causa mas frecuente de esta patología hasta en un 95%. (4)

LESIÓN ENDOTELIAL.

El estrés hemodinámico y el flujo turbulento produce lesión endotelial y algunas de ellas favorecen la trombosis. Otros sustratos de lesión endotelial son: lesión por irradiaciones, agentes químicos, toxinas o endotoxinas bacterianas, lesiones inmunológicas, favorecen el desarrollo de trombos.

El endotelio presenta una barrera fisiológica para la trombosis. El traumatismo quirúrgico directo puede interrumpir el endotelio e iniciar así la secuencia de producción de fibrina y agregación plaquetaria. La marginación y adhesión de los leucocitos en el momento del traumatismo quirúrgico conducen a la lesión endotelial. Las plaquetas se adhieren y de granulan en el sitio de lesión vascular lo que da origen a la formación de trombos. Más aun, la inoculación de las bacterias en el sistema venoso que coinciden con la cirugía obstétrica, también puede producir lesión endotelial.

ÉSTASIS VENOSA.

La alteración en el flujo venoso normal como la turbulencia, contribuyen a la formación de trombos cardiacos y la éxtasis venosa a trombosis venosa. En el flujo laminar normal, todos los elementos formes de la sangre ocupan la corriente central axial. En las periferias el flujo contiguo a la capa endotelial se mueve más lentamente y esta libre de elementos formes. La éxtasis y la turbulencia general 4 factores importantes:

- 1) Distorsionan el flujo laminar y ponen a las plaquetas con el endotelio
- 2) Impiden la dilución, por el flujo de sangre nueva y la aclaración hepática de factores de coagulación activados.
- 3) Retrasan los accesos de inhibidores de factores de coagulación y permiten que se formen trombos
- 4) La turbulencia puede causar disfunción o lesión endotelial favoreciendo el depósito de plaquetas y fibrina que a su vez reduce la liberación de prostaciclina.

La éxtasis es el factor principal en la circulación venosa de movimiento más lento. La mayoría de los trombos que se desarrollan en las venas varicosas dilatadas nacen en bolsas creadas de las venas donde existe mayor éxtasis.

En el embarazo el flujo sanguíneo venoso disminuye. Por venografía se detecta que el útero grávido produce obstrucción importante de la vena cava en el segundo trimestre del embarazo. Al comienzo del embarazo se observa un tono venoso disminuido así mismo en la intervención cesárea se puede ver una dilatación pronunciada de las venas pelvianas. La función de las válvulas venosas vasculares puede aumentar la posibilidad de agregación plaquetaria y la formación de fibrina. Una vez que se forman el trombo la mayor obstrucción del flujo conduce a éxtasis progresiva con reducción del flujo sanguíneo y aumento de la extensión del trombo, el reposo en cama prolongado o parto quirúrgico aumentan la éxtasis.(2)

Si la serie de reacciones que llevan a la formación de coagulo no estuvieran adecuadamente equilibradas, cualquier solución de continuidad de la pared vascular llevaría a la formación del coagulo que crecería hasta producir una coagulación generalizada. Ello no sucede por la existencia de mecanismos que inhiben la coagulación. El más importante de estos mecanismos es la actividad inhibidora de la antitrombina III y la proteína C. La antitrombina III antagoniza la acción de los factores activados XII, XI, IX, X, II, y en tanto que la proteína C destruye los factores V y VIII. La heparina ejerce su efecto anticoagulante, uniéndose a la antitrombina III y aumentando su capacidad para inactivar la trombina y el factor X. La activación completa de la proteína C requiere la intervención de otra enzima, la proteína S. Cualquier reducción de la actividad de la antitrombina III, la proteína C o la proteína S lleva a una situación de hipercoagulabilidad.

Durante el embarazo, se han descrito la deficiencia en la actividad de los tres anticoagulantes naturales. Las pacientes con estas deficiencias tienden a presentar importante trombosis en los vasos maternos y fetales de la placenta. Todas las mujeres que presentan episodios de trombo embolismo deben ser sometidas a las pruebas necesarias para descartar posibles deficiencias en la actividad de estos factores anticoagulantes.

Una de las enfermedades trombo embolicas más frecuentes durante la gestación es la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores y el trombo embolismo pulmonar.

FACTORES DE RIESGO

La mayoría de las mujeres que desarrollan trombosis venosa profunda durante el embarazo pertenecen al grupo de población caracterizado por la presencia de uno o más de los siguientes factores de riesgo: parto por cesárea, obesidad, toma de estrógenos para suprimir la lactancia o enfermedad trombo embolica previa asociada con estado hiperestrogénico por anticonceptivos orales, complicaciones obstétricas que precisan reposo prolongado en cama, edad mayor de 30 años y gran paridad, déficit de los anticoagulantes naturales (antitrombina III, I proteínas C y proteína S), presencia de anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina, insuficiencia venosa, cardiopatía, trombosis venosa o embolia pulmonar previa, reciente o alejada del embarazo, grupo sanguíneo diferente de O, radiaciones, traumatismos, enfermedad de células falciformes, preeclampsia eclampsia, cáncer. (3) (5) (12)

Solonen y cols, determinaron en su estudio que durante la preeclampsia existe lesión endotelial y disminución de la distensibilidad venosa además de la disminución del flujo cerebral encontrando que la preeclampsia es un factor de riesgo para embolia pulmonar y enfermedad vascular cerebral. (19)

Lothar y cols comentan, que el incremento hacia el estado de hipercoagulabilidad es un proceso fisiológico que se presenta durante el embarazo. Los factores importantes para la regulación del sistema de coagulación consiste en factores de inhibición que inactivan los factores de coagulación y un sistema fibrinolítico.

Cambios hemostáticos durante el embarazo	
Condiciones que promueven la trombosis	Condiciones que previenen la trombosis
<ul style="list-style-type: none"> • Activación de los factores V, VII, VIII, IX, X, XII, VIIIIR: fibrinogeno 	<ul style="list-style-type: none"> • Expansión del volumen del plasma
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la actividad fibrinolítica 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de los factores XI y XIII
<ul style="list-style-type: none"> • Resistencia a la activación de la proteína C (sin mutación del factor V Leiden) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Trombofilia hereditaria 	
<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos antifosfolipidos 	
<ul style="list-style-type: none"> • Daño endotelial asociado con el parto 	
<ul style="list-style-type: none"> • Éstasis venosa en las extremidades inferiores 	

Factores de riesgos clínicos.

Operación cesárea.

La incidencia de trombosis venosa posparto es relacionada por la vía de resolución del embarazo. De acuerdo con Macklon and Greer, la cesárea se complica con tromboembolia venosa en un porcentaje de .4 x 1000 comparado con .173 x 1000 partos vaginales. Las mujeres mayores de 35 años que tuvieron una cesárea de emergencia tuvieron mayor riesgo de tromboembolia posparto, pero no mayor riesgo de tromboembolia pulmonar en relación con las que tuvieron una cesárea electiva.

Historia previa de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Pacientes con historia de trombosis venosa profunda tienen un riesgo mayor de un evento de TVP. En estudios retrospectivos el grado de recurrencia fue tan alto como del 15%. Sin embargo nuevos estudios han demostrado que el riesgo de recurrencia de trombosis para mujeres después de un solo episodio de trombosis venosa profunda es mas bajo del 5%.

Obesidad y reposo en cama.

El colegio Royal de Ginecología y Obstetricia ha publicado recientemente los estándares para la trombo profilaxis en pacientes obstétricas. Esos estándares también incluyen factores de riesgo adicionales tales como edad mayor de 35 años, peso mayor de 80 Kg, mas de 4 embarazos, venas varicosas, preeclampsia, inmovilización por mas de 4 días antes del parto y cirugía. Según Nelson-Piercy, las mujeres obesas mayores de 37 años deben usar trombo profilaxis no solo para la cesárea sino también para el parto por 3 a 4 días posterior a este evento.

Edad del parto.

La incidencia de tromboembolia venosa en mujeres mayor de 35 años es significativamente mas alto ($P = 0.005$) que en mujeres menores de 35 años.(17)

Factores de riesgo comunes para tromboembolia venosa en el embarazo	
<i>abreviaciones: IMC, índice de masa corporal; TVP, tromboembolia venosa.</i>	
Factores del paciente	Factores del embarazo / obstétricos
Edad mayor de 35 a.	Hiperestimulación ovárica
Obesidad (IMC>29 kg/m ²) en el año del embarazo	Cesárea como emergencia de interrupción del embarazo
Trombofilia	Parto por fórceps
Historia previa de TVP (especialmente con Trombofilia asociada o Ideopática)	Hemorragia obstétrica mayor
Grandes venas varicosas	Hiperémesis gravídica
Por problemas médicos (Sx nefrótico)	Pre-eclampsia
Infección reciente o proceso inflamatorio(sx de intestino irritable o IVU)	
Inmovilidad(Ej. reposo en cama)	
Paraplejia	
Viaje reciente de larga distancia Deshidratación	
Abuso de drogas intravenosas(18)	

Las enfermedades trombofílicas hereditarias se manifiesta por antecedentes de trombosis precoz, antecedentes familiares, positivos de trombosis o trombosis en lugares anatómicos inusuales.

El riesgo anual de trombosis en un enfermo heterocigoto ya sea con mutación de la proteína C, S o antitrombina III representa 1-2%(6)

TROMBOFILIAS HEREDITARIAS Y EL RIESGO DE TVP RELACIONADO CON EL EMBARAZO	
Tipos de trombofilias	Riesgo de TVP
Deficiencia de antitrombina III	++++
Factor V (Leiden) y protrombina G20210A mutación	++++
Factor V (Leiden) mutación (homocigoto)	+++
Protrombina G20210A mutación (homocigoto)	+++
Factor V (Leiden) mutación (heterocigoto)	++
Protrombina G20210A mutación (heterocigoto)	++
Deficiencia de Proteína S	++
Deficiencia de Proteína C	++
Metil tetra hidrofolato reductasa mutación	+
+ = menor riesgo; ++++ = mayor riesgo.	

La mayoría de los reportes concluyen que el riesgo de tromboembolia venosa profunda es mayor durante el último trimestre de embarazo y periodo posparto. (14)

Danilenko y cols, realizó un estudio en donde el objetivo de este es determinar los factores de riesgo en la trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar durante el embarazo y posparto.

El embarazo y el puerperio son periodos en donde se incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso, sin embargo la incidencia es baja ya que de 9 a 65 de cada 100 000 mujeres al año cursan con tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda durante el embarazo y 70 a 180 de cada 100 000 mujeres al año lo cursan durante el puerperio. La profilaxis con heparina durante el embarazo y puerperio representa un costo beneficio bajo, ya que los riesgos por trombocitopenia, hemorragia y fracturas por osteoporosis se incrementan. La profilaxis con heparina solo esta recomendada en aquellas mujeres embarazadas o púerperas con alto riesgo de tromboembolia pulmonar, pero existe cierto desacuerdo en las características de esas mujeres para llevar a cabo la profilaxis. Aunque la historia de tromboembolismo puede ser un alto riesgo de recurrencia, existen mas episodios de tromboembolismo venoso en ausencia de esa historia. Las trombofilias adquiridas o familiares como la deficiencia de antitrombina, proteína C y S, LES, o Sx antifosfolipidos, son factores de riesgo claros, sin embargo mas episodios ocurren en ausencia de trombofilias conocidas. Existen características entre las pacientes que las hacen mas susceptibles a estos padecimientos como lo es la edad de mas de 35 años, paridad (mas de 4 embarazos), preeclampsia, reposo prolongado, parto pretermino, cesárea,

hemorragia pos parto o la infección, se sugieren como factores de riesgo potencial, sin embargo estos puntos son inconsistentes entre las poblaciones.

Para identificar factores de riesgo independientes se realizó un estudio de casos y controles durante un periodo de 25 años (1966-1999) en cuanto a trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar durante el embarazo y puerperio. El estudio fue basado con 85 pacientes de las cuales 61 habían padecido trombosis venosa profunda y 24 tromboembolia pulmonar, 29 de estas pacientes presentaron TVP o TEP durante el embarazo y las 56 restantes durante los 3 meses posparto. Encontrando dentro de sus antecedentes, en un análisis multivariable el fumar tabaco fue el principal factor de riesgo para trombosis venosa profunda y TEP durante el embarazo y puerperio, mas que cualquiera de las características antes mencionadas, por lo que estos resultados también sugieren un aumento en la recurrencia entre las embarazadas y puérperas con una historia de trombosis venosa profunda y trombo embolismo pulmonar y entre las recomendaciones en tales mujeres puede ser la profilaxis con heparina. Por lo que se sugiere que el 25% de todos los episodios de trombo embolismo venoso durante el embarazo y puerperio presentan una historia de tabaquismo.(8)

Friederich et al, menciona en una de sus investigaciones que existe en mujeres la presentación sintomática de deficiencias congénitas de antitrombina, proteína C y proteína S común, incremento de 8 veces de riesgo para trombosis venosa profunda durante el embarazo comparada con mujeres sanas. Sin embargo, en términos absolutos el riesgo de trombosis venosa profunda es relativamente bajo 7 casos por 169 embarazos (4.1%). En donde dos de esos episodios ocurren durante el tercer trimestre de embarazo y los 5 restantes ocurren en el posparto. En otro estudio se ha presentado que el 60% de las mujeres que desarrollan trombosis venosa profunda durante el embarazo presentan el factor V de Leiden. Otros desordenes trombofilicos tales como mutación del gen de protombina, hiper homocistinemia y Sx de anticuerpos antifosfolipidos, son probablemente asociados como incremento de riesgo de trombosis venosa profunda durante el embarazo y puerperio.

Hay una impresión clínica retrospectiva que sugiere que la deficiencia de antitrombina presenta un mayor riesgo de trombosis venosa profunda que otras trombofilias. De acuerdo con esto, tales mujeres deben ser tratadas más agresivamente que esas con otras trombofilias hereditarias.

Las mujeres con historia de trombosis venosa profunda con o sin trombofilia presentan mayor riesgo de recurrencia en embarazos subsecuentes. Se estima que el grado de recurrencia de trombosis venosa profunda durante el embarazo en mujeres con historia de trombosis venosa profunda va de 0 a 13%.

Existe la evidencia que la presencia del síndrome de anticuerpos antifosfolipidos, incrementa el riesgo de trombosis venosa profunda durante el embarazo y perdida fetal.(9)

Los anticonceptivos orales aumentan la coagulación sanguínea y a adhesividad plaquetaria, producen además alteraciones metabólicas que predisponen a la aterogénesis y a las anomalías circulatorias, con efectos directos sobre las paredes vasculares en la íntima y

media que predisponen a la oclusión por trombosis venosa con un evento hemorrágico y embolia pulmonar. La trombosis venosa se debe al efecto estrogénico el cual desaparece a la suspensión. El desogestrel se asocia con cambios en la presión sanguínea, con retorno a niveles normales después de seis ciclos de uso. Lo que sugiere que el efecto se debe a la androgenicidad intrínseca de las progestinas. Por todo ello se presenta alto riesgo de enfermedad trombo embólica venosa (10). Kemmeren y cols, determinaron en un metaanálisis si la tercera generación de anticonceptivos orales que contienen desogestrel o gestodeno se encuentran asociados con un incremento de riesgo de trombo embolismo comparado con los que contienen levonogestrel. En donde menciona que el riesgo de trombosis venosa profunda con los anticonceptivos de segunda y tercera generación ha sido controversial desde 1995. El riesgo reportado es de 1.7 veces mas alto con los anticonceptivos de tercera generación que con los de segunda generación, tan temprano como en el primer año de uso.(11)

Brid Edwars y cols. Determinaron el grado de recurrencia de tromboembolia venosa profunda en pacientes con embarazo previo con esta complicación sin tratamiento con heparina, determinado que el riesgo de recurrencia de tromboembolia venosa del embarazo es bajo en mujeres con un solo episodio previo "no reciente" sin evidencia de trombofilia, confirmando la seguridad de tratamiento sin heparina durante el embarazo. El riesgo de recurrencia fue mas alto en mujeres con trombofilia previa. Un cuidado deficiente se identifico en la mayoría de las muertes relacionadas con esta entidad, como consecuencia de una deficiencia en el reconocimiento de los factores de riesgo, falla para dar tratamiento profiláctico y falla en el diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia venosa cuando se presenta. El amplio uso de profilaxis ha sido recomendada en presencia de factores de riesgo tanto adquiridos como genéticos disminuyendo el riesgo hasta en un 50% de los eventos de tromboembolia. Los reportes actuales indican que los eventos trombóticos son del .97 x 1000 mujeres embarazadas por año durante el embarazo y 7.9 x 1000 mujeres pos parto. La necesidad de terapia profiláctica en mujeres embarazadas con un solo episodio de tromboembolia venosa es cuestionado. (13)

Rodger y cols. Han demostrado que en diversos estudios se ha comprobado que los pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos e incluso por procedimientos médicos se encuentran en riesgo de desarrollar tromboembolia pulmonar, por lo que una meta importante en la practica clínica es prevenir la tromboembolia pulmonar y sus complicaciones. Recomiendan en base a los factores epidemiológicos y fisiopatológicos agrupar a los pacientes en diferentes niveles de riesgo con el fin de definir aquellos paciente que requieren profilaxis.(15)

DIAGNOSTICO CLINICO

Los síntomas y signos clínicos son inespecíficos y mucho menos confiables, 50% de las pacientes que presentan una pantorrilla con tumefacción y dolor agudo a la palpación no tienen trombosis profunda en exámenes ulteriores.

La paciente puede ser sintomática o presentar una variedad de síntomas, de tumefacción en pantorrilla, muslo (mayor de 2 cm que el contralateral) o de ambos asociada con dolor y

sensibilidad a la palpación. Se presenta dolor a la palpación del 60 al 90% comprobada por venografía.

Se observa edema unilateral en el 40 al 75% de las pacientes; posible signo de Homans en el 30-40% y dilatación venosa superficial en el 30% se puede palpar vaso trombosado. Prueba de Lowenberg 50%. (6)

A medida que la trombosis progresa e impide la mayor parte del retorno venoso de la extremidad existe el riesgo de pérdida del miembro la cual es denominada flegmasia ceruella dolens caracterizada por la pérdida sensorial y motora, provocada por la obstrucción grave que conduce una pierna cianótica dolorosa y muy distendida.(1) (5) (7)

La asociación de la trombosis venosa con el embarazo, puede relacionarse con los efectos hormonales en la sangre, relajación de las paredes de los vasos o compresión de la vena iliaca izquierda en el borde pélvico, que origina el término de pierna de leche en el embarazo.(7)

Por varios años los marcadores de laboratorio han sido disponibles y son útiles para reconocer la activación del sistema de coagulación. Alguno de ellos como dimero D y monómeros de fibrina son ahora bien conocidos y ampliamente usados como herramientas de diagnóstico de los eventos de tromboembolia. Además, estos marcadores no únicamente facilitan la detección de procesos trombóticos intravasculares, pueden también detectar la activación subclínica del sistema de coagulación, indicando un estado protombótico. En diferentes situaciones clínicas se ha demostrado que la elevación de los marcadores de coagulación como dimero D o antitrombina III, fragmentos de protombina pueden indicar un riesgo incrementado de tener riesgo trombo embólico. Recientemente se ha encontrado en las mujeres embarazadas con anticuerpos antifosfolípidos tienen niveles elevados de fragmentos de protombina con un incremento en el riesgo trombo embólico. Sin embargo Bombeli y cols en un estudio con mujeres embarazadas encontraron que los niveles de antitrombina III y dimero D no se correlaciona con un riesgo de estratificación en base a los riesgos clínicos. Así encontraron que varias mujeres con bajo riesgo clínico tenían marcadores elevados y varias mujeres con muy alto riesgo clínico tenían niveles normales de los marcadores, concluyendo quien la trombo profilaxis podría ser usada inadecuadamente si la indicación se basa en los marcadores de la coagulación.(16)

Diagnostico Por Imágenes:

La falta de especificidad de los signos y síntomas toma esencial el apoyo por imágenes

Venografía: presión global del 50-90% tanto para enfermedad proximal o distal. Es invasora, riesgo de radiación bajo con protección, fue el estándar de oro el acceso vascular se obtiene sobre una vena superficial sobre cara dorsal del pie los signos fiables de trombosis son: defecto de relleno intraluminal e interrupción brusca en el interior del vaso.

Las mujeres que no son candidatas a la venografía son: alérgicas al material de contraste insuficiencia renal, amputación proximal al a rodilla, obesidad y edema extenso

Centellograma: Precisión global de 78%, mas útil en enfermedad distal y contraindicado en embarazo y lactancia.

ECO Doppler: Precisión global 93%, mas útil para lesiones distales. Mala para obstrucción parcial, mejorada con el modo B.

El estudio de ECO Doppler reemplaza a la venografía contrastada con sensibilidad 90-100%, especificidad 89-95%.

Impedancia plestimografía. Precisión global 93%. Mejor en enfermedades distales, útil para el monitoreo seriado y recurrencia. Mide los cambios a la resistencia eléctrica asociados con modificaciones agudas del volumen sanguíneo después de la obstrucción.

Resonancia magnética: Sensibilidad del 90-100% y especificidad 90-100%.

Diagnostico de laboratorio:

Dimero D: sensibilidad 100%, especificidad 29%.

JUSTIFICACIÓN

La trombosis venosa profunda es un evento de alto riesgo obstétrico y perinatal, debido a que es un reto para el gineco-obstetra el manejo en la paciente embarazada en asociación con esta patología, así como también, el llevar un embarazo a término con una evolución satisfactoria, dado que se pueden presentar múltiples complicaciones materno-fetales.

Es de gran importancia en nuestro medio conocer cuales son los factores de riesgo que pueden desencadenar con mas frecuencia esta patología, con ello poder hacer de su conocimiento y orientar a nuestras pacientes de los diversos factores que pueden incrementar el riesgo de presentar trombosis venosa profunda asociada al embarazo.

HIPÓTESIS

Se encontrara que los principales factores de riesgo para desarrollar trombosis venosa profunda en las mujeres embarazadas de alto riesgo del Hospital General de México son: Tabaquismo, antecedente de consumo de anticonceptivos orales, reposo prolongado en cama, obesidad, insuficiencia venosa, multiparidad.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores de riesgo para desarrollar trombosis venosa profunda en las mujeres embarazadas de alto riesgo del Hospital General de México.

OBJETIVO ESPECIFICO

Demostrar que el tabaquismo, antecedente de consumo de anticonceptivos orales, reposo prolongado en cama, obesidad, insuficiencia venosa, multiparidad, son los principales factores de riesgo para desarrollar trombosis venosa profunda en las mujeres embarazadas de alto riesgo del Hospital General de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: serie de casos.

Se realizó un estudio retrospectivo ya que se estudian expedientes clínicos de pacientes que presentaron trombosis venosa profunda asociada a embarazo y que fueron ingresadas al área de alto riesgo del Hospital General de México.

Transversal ya que las variables a considerar se valoraran una vez. Descriptivo y observacional ya que solo contamos con una población de estudio y se describirán los resultados encontrados.

El estudio comprende un periodo que va de enero del 2002 a diciembre del 2004 en el cual se incluyen todas las pacientes con trombosis venosa profunda embarazada ingresada al área de alto riesgo del Hospital General de México.

Recolección de datos. Se realiza revisión de expedientes clínicos del archivo del servicio de Ginecología y Obstetricia, obteniéndose la siguiente información: edad, peso y talla, antecedentes como tabaquismo, multiparidad, enfermedad trombo embolica previa, antecedente de uso de anticonceptivos, insuficiencia venosa, cardiopatías, preeclampsia eclampsia, presencia de anticuerpos antifosfolípido y anticardiolipina, reposo prolongado.

Textos, gráficos, cuadros y procesos de datos se llevo a cabo con programas de Word y excel de Microsoft.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CRITERIOS

Criterios de inclusión.

Mujeres con embarazo de alto riesgo

Pacientes hospitalizadas en el área de alto riesgo del Hospital General de México.

Expediente clínico con mas del 80% de la información requerida.

Pacientes con diagnostico de trombosis venosa profunda embarazadas en el periodo de enero del 2002 a diciembre del 2004

Criterios de exclusión.

Mujeres embarazadas hospitalizadas en área de alto riesgo con diagnostico fuera del hospital de Trombosis venosa profunda

Expediente con menos del 80% de la información requerida

Mujeres embarazadas detectadas que no requirieron internamiento en el área de alto riesgo del Hospital General de México.

Las variables analizadas se muestran en la tabla 1.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizo estadística descriptiva con el uso de frecuencias simples, promedios y porcentajes.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El presente trabajo se realiza basándonos en el estudio clínico de las pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda y embarazo, analizando exclusivamente antecedentes de expediente clínico, por lo que no se afectan de manera física o moral las pacientes estudiadas.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2004 se presentaron 3389 ingresos de embarazo de alto riesgo, reportándose 29 casos de pacientes embarazadas con diagnóstico de trombosis venosa profunda hospitalizadas en el servicio de alto riesgo del Hospital General de México, lo que representa una tasa de incidencia del 0.8 x 100 embarazos de alto riesgo, con una tasa de mortalidad de 0 x 100 embarazos, durante ese periodo.

De estas 29 pacientes 19 (65%) se encontraban en el tercer trimestre de embarazo, 4 (14%) en el segundo trimestre y 6 (21%) en primer trimestre. Figura 1.

En estas pacientes se estudiaron los factores de riesgo asociados a trombosis venosa profunda.

Las pacientes se encontraban con rango de edad de 15 a 40 años, con un promedio de 28 años de edad. Teniendo una mayor frecuencia entre 26-30 años, 9 pacientes (31.03%), 31-35 años, 8 pacientes (27.5%), 21-25 años, 5 pacientes (17.7%), 15-20 años, 4 pacientes (13.7%), de 36 a 40 años, 3 pacientes (10.3%). Figura 2.

Los factores de riesgo más frecuentes encontrados en estas pacientes fueron multiparidad 18 pacientes (62%), obesidad 15 pacientes (51.7%), reposo prolongado 12 pacientes (41.3%), tabaquismo 7 pacientes (24.1%), insuficiencia venosa 5 pacientes (17.2%), uso de anticonceptivos hormonales orales 4 pacientes (13.7%), grupo sanguíneo diferente del O 4 pacientes (13.7%) y presencia de anticoagulante lúpico, 4 pacientes (13.7%), anticuerpos anticardiolipina positivos 3 pacientes (10.3%), edad mayor de 35 años, 3 pacientes (10.3%), enfermedad trombo embólica previa 1 paciente (2.9%), factores de riesgo como cardiopatía y eclampsia no se presentó ningún caso (0%). Figura 3,4.

De las pacientes estudiadas 24 pacientes presentaban 2 o más factores de riesgo (82.7%).

Dentro de los factores de riesgo para trombosis venosa profunda, las asociaciones más frecuentes fueron multiparidad y reposo prolongado 8 pacientes (33.3%), multiparidad y obesidad 8 pacientes (33.3%), obesidad y tabaquismo 4 pacientes (16.6%), Anticuerpos antifosfolípidos y anticardiolipina positivos 4 pacientes (16.6%), reposo prolongado y tabaquismo 2 pacientes (8.3%). Tabla 2.

El factor de riesgo enfermedad trombo embólica previa fue secundario a trombofilia asociada a resistencia de proteína C reactiva.

En factor de riesgo reposo prolongado se encontró que en 4 pacientes este fue secundario a amenaza de aborto, 4 pacientes a amenaza de parto prematuro, 2 pacientes por fractura de fémur y humero respectivamente, 1 paciente a preeclampsia severa, y 1 a apendicitomía.

De pacientes incluidas en el estudio 26 pacientes (92%) presentaron trombosis venosa profunda en el miembro pélvico izquierdo, solo 1 paciente (4%) presento la trombosis en miembro pélvico derecho y 1 paciente (4%) trombosis venosa profunda bilateral. Figura 5.

COMENTARIO

Durante este periodo se encontró una tasa de incidencia del 0.8 x 100 embarazos de alto riesgo del total de pacientes que durante este periodo se ingresaron en el servicio de Perinatología del Hospital General de México, en otros estudios reportados describen que la incidencia real de trombosis venosa profunda en el embarazo es de 0.5x 100 embarazos siendo muy parecida esta incidencia en el hospital que lo reportado en estos estudios.(8)

En la literatura se menciona una mayor predominancia la trombosis venosa profunda en el embarazo en el miembro pélvico izquierdo hasta en un 90% debido al efecto compresivo de la vena iliaca izquierda, en el presente estudio se encontró que el 92% de estas pacientes se encontraban con esta presentación clínica, solo el 4% en el miembro pélvico derecho 4% y bilateral. (9)

Se reporta que del 15 al 25% de las pacientes con trombosis venosa profunda no tratada presentan embolización de trombos en la vasculatura pulmonar, presentando una mortalidad global de 0.7%, en el presente estudio todas las pacientes recibieron tratamiento intra hospitalario, no reportándose ninguna paciente con trombo embolia pulmonar, con una tasa de mortalidad del 0 x 100 embarazos, durante este periodo por esta causa.

En estas pacientes se encontró que el mayor porcentaje de aparición de trombosis venosa profunda fue en el tercer trimestre con 65%, seguido del primer trimestre con 21% y segundo trimestre 14%. La mayoría de los reportes concluyen que el riesgo de trombo embolia venosa profunda es mayor durante el último trimestre de embarazo y periodo posparto, muy probablemente por que el útero grávido produce obstrucción importante de la vena cava en el último trimestre del embarazo y aumento de factores de coagulación durante ese periodo. (14)

Los factores de riesgo asociados a trombosis venosa profunda en el embarazo mas frecuentes en la población del Hospital General de México, fueron la multiparidad 62%, obesidad 51.7%, reposo prolongado 41.3% y tabaquismo 24.1%, en un estudio reportado de casos y controles se estudiaron 85 pacientes durante 25 años para identificar factores de riesgo asociados a trombosis venosa profunda y embarazo, se encontró dentro de sus antecedentes que el fumar tabaco fue el principal factor de riesgo para trombosis venosa profunda durante el embarazo, presentándose en un 25% de los casos (8) , sin embargo en este estudio este factor se encuentra en 7 pacientes de 29 analizadas, representando un 24.1%, siendo en nuestra población el principal factor de riesgo para trombosis venosa profunda la multiparidad y obesidad. Tabla 2.

Otros factores estudiados que se presentaron con menor frecuencia fueron, antecedente de uso de anticonceptivos hormonales orales, reportándose en el 13.7% en este estudio .Los anticonceptivos orales aumentan la coagulación sanguínea y a adhesividad plaquetaria, predisponen a la aterogenesis y a las anomalías circulatorias, La trombosis venosa se

debe al efecto estrogénico el cual desaparece a la suspensión. Kemmeren y cols, determinaron en un metaanálisis si la tercera generación de anticonceptivos orales que contienen desogestrel o gestodeno se encuentran asociados con un incremento de riesgo de trombo embolismo comparado con los que contienen levonogestrel. Mencionando que el riesgo reportado es de 1.7 veces mas alto con los anticonceptivos de tercera generación que con los de segunda generación, tan temprano como en el primer año de uso.(11)

Se reporta que la edad de presentación en promedio es de 28 años con un aumento en la frecuencia entre los 26 y 30 años, en la literatura se reporta que la incidencia de trombo embolia venosa en mujeres mayor de 35 años es significativamente mas alto ($P = 0.005$) que en mujeres menores de 35 años, sin embargo esta discrepancia en nuestro estudio puede ser debida a que el mayor grupo de mujeres embarazadas son menores de 30 años en comparación con la población anglosajona en donde la edad del primer embarazo es mas tardía.(17)

Las trombofilias adquiridas o familiares son factores de riesgo claros, sin embargo mas episodios ocurren en ausencia de trombofilias conocidas. En este estudio se presenta solo un caso de resistencia de proteína C reactiva la cual presenta antecedente de trombosis venosa previa (2.90%), en un estudio se menciona que existe un incremento de 8 veces de riesgo para trombosis venosa profunda durante el embarazo comparada con mujeres sanas. Sin embargo, en términos absolutos el riesgo de trombosis venosa profunda es relativamente bajo 7 casos por 169 embarazos (4.1%). Las mujeres con historia de trombosis venosa profunda con o sin trombofilia presentan mayor riesgo de recurrencia en embarazos subsecuentes. Se estima que el grado de recurrencia de trombosis venosa profunda durante el embarazo en mujeres con historia de trombosis venosa profunda va de 0 a 13% (9), por lo que el seguimiento en este grupo de pacientes debe ser una regla para el obstetra ante un nuevo evento de embarazo, y se recomienda el uso de profilaxis disminuyendo el riesgo hasta en un 50% de los eventos de trombo embolia. Los reportes actuales indican que los eventos trombóticos son del .97 x 1000 mujeres embarazadas por año durante el embarazo y 7.9 x 1000 mujeres pos parto. (13)

Factores de riesgo analizados en este estudio tales como obesidad, multiparidad, insuficiencia venosa, preeclampsia, inmovilización por mas de 4 días antes del parto y cirugía, requieren uso de trombo profilaxis no solo para la cesárea sino también para el parto por 3 a 4 días posterior a este evento.(6)

Las pacientes que se encuentran dentro de este estudio presentan en el 82.2% dos o mas factores de riesgo, siendo la asociación mas frecuente fue multiparidad y reposo prolongado así como multiparidad y obesidad.

Cardiopatía y eclampsia no se presento como un factor de riesgo para trombosis venosa profunda en mujeres embarazadas en este estudio.

Limitaciones del estudio.

En primer lugar este estudio es solo descriptivo y muestra un panorama inicial en el Hospital General de México, en relación a los factores de riesgo encontrados en pacientes que desarrollaron trombosis venosa profunda sin embargo dado el diseño de estudio no podemos sustentar el rol de cada factor de riesgo encontrado. Por lo que habrá que realizar siguiente estudio para complementar la relación causal de cada factor de riesgo encontrado. El siguiente estudio deberá de ser diseñado de casos y controles para tal fin.

CONCLUSIONES

1. El factor de riesgo mas frecuente para trombosis venosa profunda en el embarazo en el Hospital General de México es la multiparidad, seguido de la obesidad, reposo prolongado y tabaquismo. A diferencia de otras poblaciones en donde el principal factor de riesgo es el tabaquismo
2. Los factores de riesgo menos frecuentes para trombosis venosa profunda en el embarazo fueron cardiopatía y eclampsia
3. Es frecuente la asociación de dos o mas factores de riesgo siendo las asociaciones mas frecuentes multiparidad – obesidad, multiparidad – reposo prolongado
4. Es importante valorar el riesgo beneficio de profilaxis anti trombótica en presencia de factores de riesgo para trombosis venosa profunda en el embarazo.

TABLA 1

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Tabaquismo: Consumo de tabaco regular o continuo.
Categoría dicotómica nominal
2. Multiparidad: mas de 4 embarazos
Dicotómica nominal
3. Enfermedad trombo embolica previa: historia de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar en embarazos previos.
Dicotómica nominal
4. Uso de anticonceptivos hormonales: antecedente de uso anticonceptivos orales o inyectables previo al embarazo.
Dicotómica nominal
5. Insuficiencia venosa en miembros pélvicos
Dicotómica nominal
6. Cardiopatía
Dicotómica nominal
7. Preeclampsia –eclampsia: Síndrome que complica el embarazo después de la semana 20 de gestación o en el puerperio caracterizada por reducción de la perfusión sistémica generada por vasoespasmo y activación de los sistemas de coagulación, caracterizada por hipertensión arterial y proteinuria. Agregándose convulsiones o estado de coma en la eclampsia.
Dicotómica nominal
8. Presencia de anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina
Dicotómica nominal
9. Edad mayor de 35 años: Paciente con TVP de 35 años o mayor
Categoría nominal
10. Obesidad: IMC>29 kg/m² en el año del embarazo
Categoría nominal
11. Reposo prolongado en cama (por amenaza de parto pretermino, amenaza de aborto): inmovilización por mas de 4 días antes del parto y cirugía
Categoría nominal
12. Grupo sanguíneo diferente de O: A, B, AB
Categoría ordinal

VARIABLE DEPENDIENTE O DE DESENLACE

1. Trombosis venosa profunda en el embarazo.

TABLA 2.
ASOCIACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA TVP EN EMBARAZO

FACTORES DE RIESGO	Nº PACIENTES
MULTIPARIDAD-REPOSO PROLONGADO	8
MULTIPARIDAD-OBESIDAD	8
OBESIDAD-TABAQUISMO	4
Ac. ANTIF. - Ac. ANTICARD. POSIT.	4
REP. PROLONGADO-TABAQUISMO	2

FIGURA 1. TRIMESTRE DE APARARICION DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN MUJERES EMBARAZADAS 2002-2004

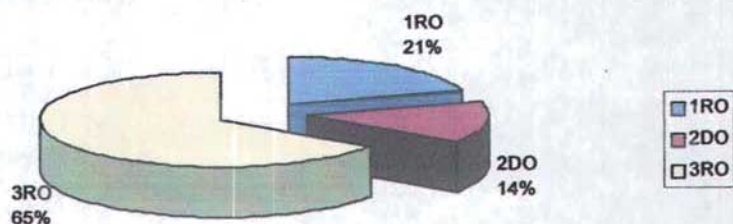


FIGURA 2. EDAD DE PACIENTES

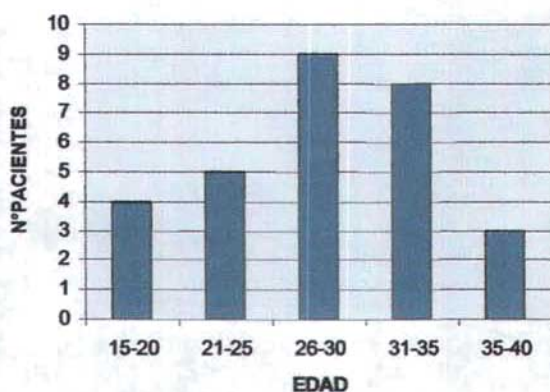


FIGURA 3. FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN EL HGM DEL 2002 AL 2004

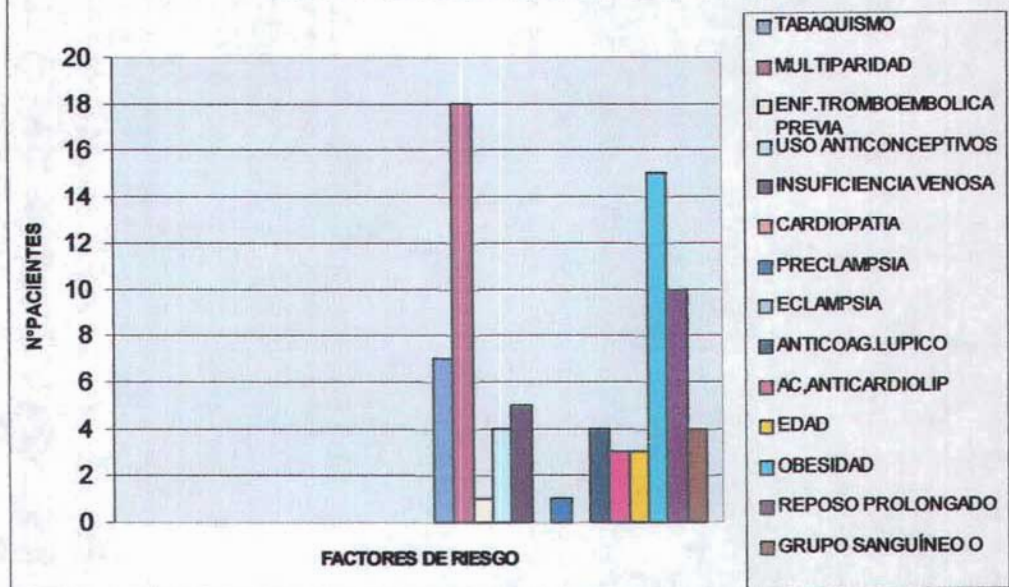


FIGURA 4. PORCENTAJE DE APARICION DE FACTORES DE RIESGO PARA TVP EN MUJERES EMBARAZADAS 2002-2004

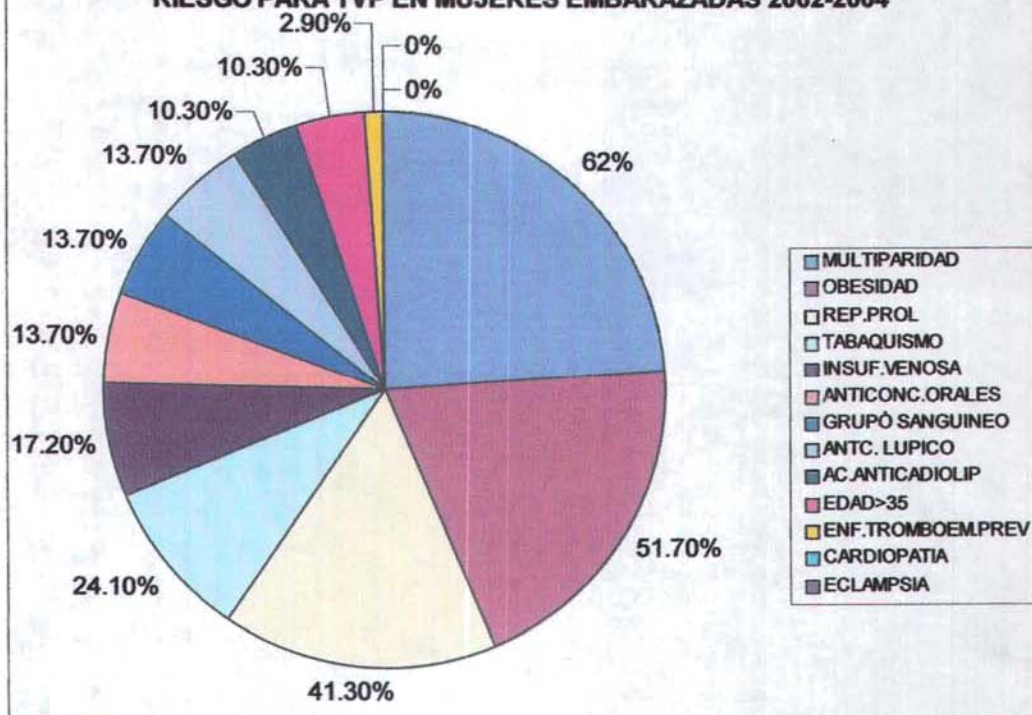
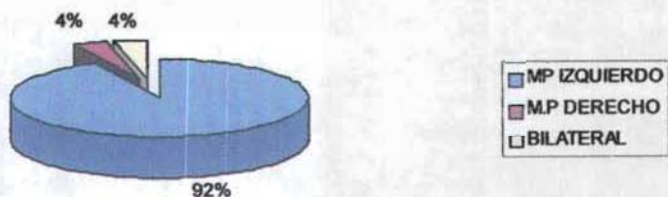


FIGURA 5. PRESENTACION CLINICA DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN MUJERES EMBARAZADAS DEL 2002-2004



BIBLIOGRAFIA.

1. Gleicher, J. Tratamiento de las complicaciones medicas del embarazo. Ed 3a. Panamericana, México. 2000.
2. Robbins, C. Patología estructural y funcional, Ed 5a, Mc Graw-Hill-Interamericana.1997.
3. Arias, F. Guía practica para el embarazo y el parto de alto riesgo, Ed 2ª , Hartcourt-brace, Buenos Aires.1999.
4. Florelli, S. Complicaciones medicas en el embarazo. Ed 1a . McGraw-Hill. Interamericana México, 1996.
5. Foley, S. Cuidados intensivos en obstetricia, Manual practico. Panamericana, Buenos Aires 1999.
6. Charles F, Manual Washington de terapéutica medica, 10ª ed. Masson, Barcelona,1999.
7. Schwatz, S. Principios de cirugía. Vol 2, 6ª ed, Interamericana-Mc Graw-Hill, México,1994.
8. Danilenko, D Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: A population-based, case-control study. Am J Obstetrics and Gyneacology.2001:184(2).
9. Jeffrey S. G. Use of antithrombotic agents during pregnancy. Chest. 2001:119(1).
10. Leticia V. Efecto clínico y metabólico de los anticonceptivos orales. Ginecología y Obstetricia de México, 2000:68(2)
11. Kemmeren JM. Risk of venous thrombosis is increased 70% with third vs second generation oral contraceptives. Obstetrics and Gynecology. 2002:4(1).
12. Davis, D. Prevention, diagnosis, and treatment of venous tromboembolic complications of gynecologic surger. Am J Obstetrics and Gynecology. 2001:184(4).
13. Brill, E. The risk of recurrence of venous thromboembolism is low in untreated pregnant women with a single prior episode. Obstetrics and Gynecology.2001:113(13).
14. Robert, L. Venous Tromboembolism and pregnancy, Obstetrics and Gynecology Clinics.2001:28(3).

15. Rodger L. Tromboprophylaxis and trombosis in medical surgical. Trauma, and obstetrics-gynecology. Hematology-oncology Clinics of North America.2003:117(1).
16. Bombeli. S. Coagulation activation markers do not correlate with the clinical risk of thrombosis in pregnant women. Am J Obstetrics and Gynecology.2001:284(3).
17. Lothar H. Antithrombotic Therapy in High risk pregnancy. Hematology-oncology Clinics of North America.2000:114(5).
18. Greer, I. Prevention and management of venous tromboembolism in pregnancy. Clinics in Chest Medicine.2003:24(1).
19. Helena S. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: How can high-risk women de identified. Am J Obstetrics and Gynecology.2002:186(2).