

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo

Dra. Mariela Hendler*
Dra. Beatriz E. Grand**



SUPLEMENTO DE
LA REVISTA DE
LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE
HEMATOLOGIA

*Dpto. Hemostasia y Trombosis, Inst. Investig. Hematológicas "Mariano R. Castex".
e-mail: hendler@hematologia.anm.edu.ar
Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.

**Dpto. Medicina, Servicio de Hematología. Hospital Universitario CEMIC.
e-mail: bgrand@arnet.com.ar

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 39-44
Diciembre, 2006

INTRODUCCIÓN

El embarazo es un factor de riesgo para el tromboembolismo venoso (TEV) con un aumento de 10 veces en el riesgo en comparación con una mujer de la misma edad no embarazada. Esta cifra se incrementa si se asocian otros factores de riesgo (FR). Los sucesivos reportes del "Confidential Enquiries into Maternal Deaths" confirman las fallas existentes en el reconocimiento de los FR para el TEV¹. El tromboembolismo pulmonar (TEP) es la primer causa de muerte materna en los países desarrollados. En la última década, la proporción de muertes post-cesárea ha disminuido, probablemente debido a la adopción de las recomendaciones publicadas. Sin embargo, no se han reducido las muertes anuales asociadas a TEP prenatal ni post-parto vaginal, sugiriendo la necesidad de guías de consenso para tromboprofilaxis en estas situaciones.

La incidencia de trombosis venosa en la mujer embarazada sintomática sin evento previo varía de 0.5-3/1000 embarazos². Sin embargo el riesgo subclínico es mayor. El riesgo de TEV se distribuye uniformemente a lo largo del embarazo y no parece haber preponderancia en ninguno de los 3 trimestre. Si bien la mayoría de los TEV ocurren antes del parto, el riesgo por día es significativamente mayor durante el puerperio³.

Los aspectos epidemiológicos se detallan en la Tabla 1.

FACTORES DE RIESGO (FR) DE TEV GESTACIONAL

Como ya se mencionó el riesgo basal de TEV está aumentado durante la gestación (5-10 veces) y duran-

TABLA 1
Enfermedad tromboembólica venosa gestacional.
Epidemiología

- TEP: primer causa de muerte materna en países desarrollados.
- El 60% ocurre en el puerperio.
- De estos el 80% son posterior a una cesárea.
- Eventos TEV: 70% ocurren antes del parto.
- Distribución similar a lo largo del embarazo.
- 80-90% de las TVP ocurren en el miembro izquierdo.
- Incidencia por edad:
 - Prenatal:
 - < 35 años: 0.61/1000 embarazos
 - > 35 años: 1.21/1000 embarazos
 - Puerperio:
 - < 35 años: 0.30/1000 embarazos
 - > 35 años: 1.72/1000 embarazos

te el puerperio (10-20 veces)⁴. La presencia de uno o más FR adicionales puede incrementar aún más este riesgo basal. Los FR para TEV (Tabla 2 y 3) pueden clasificarse en pre-existentes (inherentes a la mujer y ya presentes antes del embarazo) y nuevos o transitorios (relacionados con la gestación y/o con el momento del parto y potencialmente reversibles). La determinación del riesgo de trombosis debe realizarse idealmente antes del embarazo o tempranamente al inicio del mismo, y debe revalorarse inmediatamente luego del parto.

FACTORES DE RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO DURANTE EL EMBARAZO Y PUERPERIO (Tabla 2 y 3)

La historia de eventos TEV previos (con o sin trombofilia) aumenta el riesgo de recurrencia en em-

TABLA 2
Pre-Existentes

-
- Historia de TVE previo:
 - Gestacional
 - No gestacional
 - Trombofilia:
 - Hereditaria
 - Adquirida
 - Edad > 35 años
 - Obesidad (BMI >30 Kg/m²)
 - Multiparidad (> 4 embarazos)
 - Enfermedad varicosa
-

TABLA 3
Vinculados con la gestación-parto

-
- Hiperemesis gravídica
 - Pre-eclampsia
 - Reposo prolongado (> 4 días en cama)
 - Enfermedades concomitantes:
 - Infecciones-sepsis uterina
 - Síndrome nefrótico
 - Tipo de parto:
 - Trabajo de parto prolongado
 - Vaginal con instrumental
 - Cesárea (> si es de urgencia)
 - Otros procedimientos: evacuación de restos placentarios, esterilización post-parto.
 - Cambios en la hemostasia: ↑ fibrinógeno, ↑ FVIII, ↑ VW, APCR adquirida, ↓ proteína S, hipofibrinólisis.
 - Resistencia al retorno venoso
 - Aumento del volumen plasmático
-

barazos posteriores. Este riesgo es mayor si el episodio anterior fue intraembarazo, sin factor desencadenante o si hay un diagnóstico de trombofilia conocido. Existen en la literatura datos limitados sobre el riesgo de recurrencia durante un embarazo subsecuente en mujeres con historia de TEV, con una tasa que varía entre 0 y 15%^{5,6}. El estudio prospectivo de Brill-Edwards sobre 125 mujeres con un episodio previo de TEV(7), mostró una tasa total de recurrencia del 2,4% (0% aquellos con FR transitorio y 6% en los idiopáticos o con trombofilia). Por estos datos se sugiere que si el episodio previo de TEV fue asociado a un FR transitorio como un traumatismo la profilaxis antenatal no sería necesaria. También en base a estos resultados, se recomienda trombotprofilaxis prenatal en mujeres con TEV previo idiopático y/o con trombofilia conocida. Las mujeres con TEV previo gestacional o asociado a terapia hormonal/anticonceptivos constituyen un grupo de riesgo intermedio en los cuales la profilaxis antenatal es sugerida. Un reciente estudio retrospectivo de 159 mujeres con historia de trombosis y 197 embarazos sin trombotprofilaxis mostró una probabilidad de trombosis

de 6.2% (95% CI 1.6-10.9), siendo el riesgo constante a lo largo de todo el embarazo y ocurriendo la mayoría de los eventos luego del parto⁸. Estudios prospectivos y randomizados son necesarios para evaluar la eficacia y seguridad de la profilaxis con heparina en estas situaciones. Por el momento, la decisión del inicio de trombotprofilaxis antenatal debe personalizarse en cada caso en base a los factores de riesgo individuales de cada paciente.

Las mujeres con trombofilia tienen un mayor riesgo de TEV durante el embarazo. Hasta 50% de las trombotosis gestacionales se asocian a trombofilia pero el nivel de riesgo es variable según el tipo específico. En la Tabla 4 se detalla una estratificación del riesgo de TEV gestacional según el tipo de trombofilia hereditaria. También debe considerarse la historia de trombotosis de los familiares portadores de trombofilia. Existe poca información en la literatura sobre el riesgo de trombotosis asociada al embarazo en mujeres con trombofilia hereditaria y el manejo en subsecuentes embarazos. Las mujeres con déficit de proteína C (PC), proteína S (PS) y en especial aquellas con déficit de Antitrombina (AT) y/o defectos genéticos combinados presentan mayor riesgo que las portadoras de Factor V Leiden (FVL) o Protrombina G20210A (II 20210). Martinelli y col encontraron en 119 mujeres embarazadas que tuvieron un primer evento de TEV gestacional un RR de 9.1 para FVL, 2.9 para II 20210 y 13.1 para déficit de AT, PS o PC. En este estudio el evento ocurrió más frecuentemente en el puerperio que durante el embarazo, tengan o no diagnóstico de trombofilia³. Considerando que el riesgo absoluto de TEV gestacional es modesto para la mayoría de las mujeres portadoras de trombofilia, excepto para el déficit de AT, homocigotas para FVL y defectos congénitos combinados, se recomienda un manejo más agresivo en este último subgrupo de pacientes durante sus embarazos. Asumiendo que la incidencia de TEV en la población general es de 0.8-1 eventos/1000 embarazos, la incidencia esperada para las trombotfilias hereditarias más frecuentes sería de 1/125 y 1/500 embarazos para heterocigotas FVL y II 20210, respectivamente y de 1/30 embarazos en homocigotas para FVL. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aAF) persistentes aumenta el riesgo de TEV durante el embarazo y puerperio, el riesgo de recurrencia es mayor en el grupo de mujeres con historia de trombotosis. También se han descrito fenómenos tromboembólicos venosos durante la hiperestimulación ovárica que deben tenerse en cuenta en estos casos.

El riesgo de trombotosis en mujeres portadoras de trombofilia hereditaria, sin historia personal de trombotosis (usualmente detectada en el screening por un familiar con historia de trombotosis y trombofilia iden-

TABLA 4
Riesgo de tromboembolismo venoso gestacional según tipo de trombofilia hereditaria

Riesgo	Tipo trombofilial
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> • Heterocigota Factor V Leiden • Heterocigota II 20210
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit PC o PS • Déficit de AT tipo II (unión a heparina)
Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Homocigota Factor V Leiden • Homocigota II 20210 • Déficit AT • Doble heterocigota FVL-II 20210
Muy alto	• Homocigota o doble heterocigota AT, C, S

tificada) es aún incierto. No existen estudios prospectivos que evalúen la incidencia de TEV gestacional en estos casos. Estas mujeres deben estratificarse según el riesgo asociado a su trombofilia y la historia trombotica de los familiares involucrados. Tener en cuenta que el estudio de trombofilia hereditaria debe realizarse idealmente antes del embarazo dado los conocidos efectos del embarazo en los resultados de algunas pruebas de trombofilia.

TROMBOPROFILAXIS DURANTE EL EMBARAZO Y PUERPERIO

La enfermedad tromboembólica es una enfermedad multicausal en la cual interaccionan factores personales, hereditarios y adquiridos. En las mujeres embarazadas el riesgo de trombosis debe ser individualizado. La evaluación de la historia previa personal y familiar de TEV y los resultados del laboratorio de trombofilia, sin olvidar los factores de riesgo nuevos que puedan aparecer durante el embarazo o el parto permite la identificación de mujeres con mayor riesgo en quienes la tromboprofilaxis ofrezca un beneficio en la disminución de la incidencia de TEV gestacional. Las recomendaciones deben ser institucionales y difundirse entre los diferentes servicios. Dado que el paciente es visto inicialmente por un médico ginecólogo y obstetra, es importante el conocimiento de pautas de alerta sobre aquel grupo de pacientes de riesgo que deben ser derivadas al hematólogo para dar las indicaciones de profilaxis y ser manejadas en un equipo de hematología y obstetricia⁹.

Las opciones para tromboprofilaxis incluyen medidas no farmacológicas (movilización precoz, uso de medias elásticas de compresión gradual) y la utilización de heparinas (heparina no fraccionada-HNF, heparina de bajo peso molecular-HBPM) o de anti-coagulantes orales (acenocumarol, warfarina). No hay estudios nivel 1 en la literatura obstétrica que evalúen la eficacia de la tromboprofilaxis durante el embarazo.

De acuerdo con la última revisión de Profilaxis para la enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo y en el período postnatal temprano (Cochrane Review)¹⁰ la evidencia sobre la cual basar la profilaxis es insuficiente. La mayoría de las recomendaciones son extrapoladas de estudios en mujeres no embarazadas. La heparina (HNF o HBPM) es considerada la droga de elección en el embarazo dado que no cruza la placenta y dos grandes estudios que evaluaron seguridad la han considerado segura para el feto^{11, 12}. Sin embargo, la evidencia de su eficacia en la prevención y tratamiento de los eventos TEV durante el embarazo se basa en estudios observacionales. Las HBPM es igual de efectiva que la HNF pero tiene como ventajas que tiene mayor vida $\frac{1}{2}$ y una dosis respuesta más predecible, permite una sola aplicación vía SC, tienen menor incidencia de sangrado materno, HIT y osteoporosis. En cuanto al riesgo de osteoporosis asociado al uso prolongado de heparina, se ha reportado con la HNF una incidencia de hasta 30% de osteoporosis y 2-3% de fractura osteoporótica sintomática (Douketis JD, 1996; Dalhman JC, 1993). La HBPM parece disminuir el riesgo de osteoporosis comparado con HNF. Si bien en 1997 Nelson-Piercy reportó 32% de osteoporosis con HBPM reversible al discontinuar la terapéutica, no se encontró asociación entre osteoporosis y HBPM en dosis profilácticas en varios estudios posteriores (Pettila V, 2002; Schumman&Hellgrne-Wangdahl, 2002; Lepercq J, 2001; Monreal M, 2000; Sanson BJ, 1999). Hasta la fecha, sólo se han reportado 5 casos de fractura osteoporótica asociada a HBPM. (Hunt BJ, 1997; Byrd LM, 2004). Los inhibidores directos de trombina cruzan la placenta y aún no han sido evaluados durante el embarazo.

Existe consenso internacional en que la HBPM sería el anticoagulante de elección para la tromboprofilaxis en la gestación. Si bien aún no han sido aprobadas por la FDA para ser usadas durante el embarazo y algunas de ellas sugieren en sus prospectos no usarla, las evidencias actuales de estudios clínicos sugieren que pueden ser utilizadas y que tendrían menos efectos adversos que la HNF¹³⁻¹⁵. Sin embargo, no hay acuerdo sobre cuál es la dosis más apropiada, la duración ni en la necesidad de monitoreo durante la gestación. Un reciente meta-análisis que incluyó 64 estudios con 2777 embarazadas que utilizaron alguna HBPM durante la gestación (30 de estos estudios (n=1321) utilizaron HBPM como tromboprofilaxis) concluyó que la HBPM es una opción segura y eficaz en la tromboprofilaxis del embarazo¹⁵.

Los anticoagulantes orales cruzan la placenta con el riesgo de sangrado fetal y teratogenicidad. El riesgo de embriopatía cumarínica es poco probable antes de la semana 6 pero el riesgo aumenta entre las

entre semana 6 y 12 de gestación^{4,13}. Si bien el verdadero riesgo de embriopatía y/o de alteraciones del SNC es desconocida, se recomienda reservar su uso durante el embarazo en forma específica para aquel grupo de pacientes en los cuales tanto la HNF como la HBPM es menos beneficiosa (reemplazos de válvula mecánica) o está contraindicada (antecedentes de alergia y/o HIT). En caso de planearse su uso el inicio se recomienda a partir de la semana 13 y debe planificarse la suspensión programada antes de la fecha probable del parto. Existen datos convincentes en la literatura que los anticoagulantes orales no inducen un efecto anticoagulante en los bebés lactantes por lo que pueden ser administrados a partir del parto en la mujer lactante⁶.

RECOMENDACIONES DE TROMBOPROFILAXIS GESTACIONAL

Se resumen a continuación las sugerencias en el manejo de la profilaxis antitrombótica durante el embarazo (prenatal) y post-parto en base a las recomendaciones de la 7th ACCP Conference⁴ y las guías del RCOG del 2004⁹.

- Manejo de la mujer con historia de TEV sin trombofilia:
 - Historia de único episodio de TEV asociado a FR transitorio: sólo seguimiento clínico prenatal y profilaxis post-parto. Si se asoció a embarazo o a uso de estrógenos se sugiere profilaxis prenatal y postparto.
 - Historia de único episodio de TEV idiopática: sólo seguimiento clínico o profilaxis prenatal y siempre profilaxis post-parto.
 - En mujeres con más de un episodio previo, se recomienda profilaxis prenatal y post-parto.
 - En todas las mujeres con historia de TVP se les sugiere medias elásticas de compresión gradual prenatal y post-parto.
- Manejo de la mujer con trombofilia sin historia de TEV:
 - Deben ser estratificadas según el nivel de riesgo asociado a su trombofilia.
 - No siempre sería necesaria la profilaxis prenatal. Evaluar tipo de trombofilia y si existen otros FR asociados.
 - Siempre deben recibir profilaxis prenatal las portadoras de déficit AT, defectos hereditarios homocigotas o combinados (doble heterocigotas FVL-II 20210).
 - Otras trombofilias hereditarias o aFL sin historia de TVE seguimiento clínico o profilaxis prenatal y siempre profilaxis post-parto.
 - Mujeres con historia de TEV y trombofilia conocida
 - Tromboprofilaxis prenatal y post-parto.
 - Las mujeres con déficit AT, doble heterocigotas FVL- II20210 u homocigotas para estos defectos deben ser manejadas más agresivamente que las otras trombofilias.
 - Mujeres sin historia de TEV ni trombofilia
 - 3 o más FR de TEV (que no sean trombofilia ni antecedentes de TEV previo): considerar profilaxis prenatal y al menos 3-5 días postparto.
 - 2 FR persistentes (Ej: >35 años + obesidad, incluso postparto vaginal): considerar profilaxis 3-5 días postparto.
 - Siempre considerar otras circunstancias donde 1 o 2 FR sólo pudieran justificar profilaxis.

MOMENTO Y DURACIÓN DE LA TROMBOPROFILAXIS

No hay estudios randomizados que evalúen distintas estrategias de tromboprofilaxis durante el embarazo, el momento de inicio ni la duración de la misma. Si se decide indicar tromboprofilaxis prenatal: se recomienda iniciar tempranamente y continuar durante todo el embarazo. En mujeres con historia de TEV en embarazo previo se sugiere iniciar 4-6 semanas antes de la fecha del evento anterior. En el puerperio se recomienda continuar hasta 4-6 semanas postparto. En algunas circunstancias donde el riesgo es menor como en algunas trombofilias de riesgo bajo (heterocigotas FVL o II 20210) se podría considerar una profilaxis post-parto por tiempo más corto.

TABLA 5
Dosis para profilaxis y terapéuticas de las HBPM más utilizadas

	Profilaxis* Riesgo bajo	Profilaxis* riesgo moderado-alto	Terapéutica
Dalteparina	2.500 UI/24 hs	5.000 UI/24 hs	100 UI/Kg/12 hs
Enoxaparina	40 mg/24 hs 1 mg/Kg/24 hs	40 mg/24 hs o 1mg/Kg/12 hs o	1.5 mg/Kg/24 hs
Nadroparina	0.3 ml (2.850 UI anti X a)	0.4 ml (3.800 UI anti-Xa)	85 UI anti-Xa/kg/12hs

* Evaluar necesidad de dosis mayores ante modificaciones extremas del peso.

Manejo terapéutico recomendado según el nivel de riesgo

Grupo de riesgo	Esquema Sugerido	Prenatal	Post-parto
Muy bajo			
- Parto vaginal o cesárea programada sin otros FR	MP +/- MECG	Desde periparto	Hasta movilización
Bajo			
1. TEV previo sin TF y/o con FR transitorio resuelto	Sólo seguimiento MECG	Individualizar cada caso. Si se decide heparina considerar si todo el embarazo o sólo 3er trimestre o desde la presencia de los FR	Siempre. Individualizar en cada caso el tiempo de profilaxis (1-6 semanas)
2. Portadora asintomática heterocigota FVL o II 20210	HNF o HBPM a dosis profilaxis		Sugerido: En 1, 2: 4-6 semanas
3. Anticuerpos aF asintomáticos			En 3, 4, 5, 6: hasta movilización o desaparición de FR
4. Parto vaginal con FR			
5. Cesárea no programada o con FR			
6. Presencia de otros FR asociados			
Moderado			
1. TEV gestacional previo	HNF a dosis ajustada al TTPA o HBPM	Individualizar cada caso. Sugerido: En 1: iniciar 4-6 semanas antes del episodio anterior	Durante 4-6 semanas con HNF-HBPM o con AO
2. TEV previo idiopático sin TF o con TF (excepto déficit AT, doble heterocigotas FVL-II 20210 u homocigotas para estos defectos)		En 2 y 3 desde inicio del embarazo o sólo 3er trimestre. Si hay antecedentes fliares de TEV desde el inicio	
3. Portadora asintomática de PC, PS.			
Alto			
1. Pacientes bajo anticoagulación oral crónica	HNF o HBPM a dosis profilácticas o terapéuticas o AO	Durante todo el embarazo.	Reanuda AO crónica o HNF, HBPM o AO durante 6-12 semanas
2. TEV previo con TF		Considerar uso de concentrados en déficit AT	
3. TEV recurrente (con o sin TF)			
4. Déficit de AT, doble heterocigotas FVL-II 20210 u homocigotas para estos defectos (con o sin TEV previo)			
5- Síndrome Antifosfolípido			

Abreviaturas: FR: factores de riesgo TF: trombofilia - AO: anticoagulantes orales - TEV tromboembolismo venoso. HNF: heparina no fraccionada - HBPM: heparina bajo peso molecular. MECG: medias elásticas de compresión gradual
FR: Edad, obesidad, inmovilización, cesárea de urgencia, enf. varicosa.

La HNF a dosis 5000 UI/12 hs parece ser insuficiente durante el embarazo. Generalmente se requieren dosis mayores y se recomienda ajustar al TTPA basal o lograr heparinemia (anti Xa) 0.1-0.3 UI/ml. La HBPM puede utilizarse a dosis fijas o a dosis ajustada para alcanzar un nivel de anti Xa 0.2-0.6 U/ml dependiendo de los antecedentes personales. La ne-

cesidad de monitoreo de la HBPM durante la profilaxis prenatal sigue siendo un tema controversial. En mujeres con función renal normal, el monitoreo de nivel antiXa no parece ser necesario cuando la HBPM se utiliza con dosis de profilaxis. Podría considerarse en mujeres con alteraciones renales o en aumentos extremos en el peso. Tampoco hay acuerdo en el

monitoreo de plaquetas durante el uso de heparina. Se sugiere realizar un recuento de plaquetas a la semana de iniciada la HBPM, pero no hay acuerdo sobre cada cuánto sería necesario el control posterior.

MANEJO DURANTE EL PERI-PARTO

En relación al manejo periparto, para minimizar el riesgo de hematoma epidural se recomienda realizar la última aplicación de HBPM con dosis profiláctica 12 hs previas al parto (incluso si recibirá anestesia epidural). En caso de recibir HBPM a dosis terapéuticas se debe esperar al menos 24 hs de la última aplicación. La trombopprofilaxis post-parto debe iniciarse tan pronto como sea posible. Si no hay sangrado excesivo se suele iniciar a las 12 hs luego del mismo. No está claro cuánto tiempo debe pasar entre la última dosis de HBPM y la inserción/remoción del catéter epidural ni en el momento en que debe reiniciar la heparina. Se sugiere esperar al menos 6 hs luego de retirar el catéter epidural.

En la Tabla 5 se esquematiza el manejo terapéutico sugerido según el grupo de riesgo al que la paciente es asignada y las dosis de las HBPM más frecuentemente utilizadas en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drife J, Lewis G, editors. *Why Mothers Die 1997-1999: Fifth Report of the Confidential Enquiries into maternal Deaths in the United Kingdom*. London: RCOG Press; 2001.
2. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78 (4): 1183-8.
3. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, et al. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002; 87: 791-795.
4. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 265-271.
5. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep; 126 (3 Suppl): 627S-644S. Review.
6. Ginsberg JS. Thromboembolism and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999; 82 (2): 620-625.
7. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343 (20): 1439-1444.
8. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (5): 949-954.
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). *Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery*. Guideline N°37; RCOG press, January 2004.
10. Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005.
11. Sanson BJ, Lensing WA, Prins MH, et al. Safety of low molecular weight heparin in pregnancy: A systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81: 668-672.
12. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparine safety in 624 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 1134-1140.
13. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001; 119 (1 Suppl): 122S-131S. Review.
14. Greer IA. Exploring the role of low-molecular-weight heparins in pregnancy. *Semin Thromb Hemost* 2002 Suppl 3: 25-31. Review.
15. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106 (2): 401-7. Review.
16. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986; 315: 1390-1393.