

Tromboembolismo pulmonar en el embarazo y puerperio: una patología mortal

Alida Navas*, Alba E. Pérez**

Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa (TEV) en el embarazo y puerperio continúa siendo una de las primeras causas de muerte materna en los países desarrollados; su incidencia es 5 a 10 veces mayor en comparación con mujeres no embarazadas, debido a las modificaciones que el propio embarazo produce tanto en el sistema de la coagulación, como en el sistema venoso por el útero gestante. El riesgo se distribuye a lo largo de todo el embarazo, siendo el periodo de mayor riesgo las primeras 6 semanas post parto donde se incrementa 20 veces (el 80% de los eventos sucede en las primeras 3 semanas); se suman factores de riesgo como edad, multiparidad, enfermedades del colágeno, trombofilias o TEV previo, se facilita aún más la presencia de ésta. La prevención, diagnóstico y manejo terapéutico del embolismo pulmonar (TEP) en las embarazadas se ve complicado por pocos abordajes validados en esta población particular. Sin embargo, la sospecha clínica y el examen físico son de vital importancia. El valor predictivo negativo del dímero D, la angiotomografía pulmonar helicoidal con su alta sensibilidad y especificidad y el estándar de oro, la arteriografía pulmonar, son útiles para el diagnóstico definitivo. El tratamiento oportuno con heparina no fraccionada así como las de bajo peso molecular, son los medicamentos de elección sobre los antagonistas

de la vitamina K, debido a sus bajos efectos adversos, vida media corta y la no circulación a la barrera feto placentaria.

Palabras clave: Tromboembolismo pulmonar; embolismo pulmonar; embarazo; puerperio; enfermedad tromboembólica venosa; trombosis venosa profunda.

Pulmonary embolism in pregnancy: a deadly pathology

Abstract

Venous thromboembolic disease (VTD) in pregnancy continues to be one of the leading causes of maternal death in developed countries; its incidence is 5 to 10 times compared to non-pregnant women; this is due to the modifications that pregnancy itself produces in both the coagulation system, as well as the changes produced in the venous system by the pregnant uterus. The risk is distributed throughout the pregnancy, being the period of greatest risk the first 6 weeks postpartum where it increases 20 times (80% of events occur in the first 3 weeks) and if additional factors such as age, multiparity, collagen diseases, thrombophilia or prior VTD, even more complicates the presence of this entity. The prevention, diagnosis and therapeutic management of pulmonary embolism (PE) in pregnant women are complicated by the scarcity of validated approaches in this particular population. However clinical suspicion, physical examination is of vital importance. The negative predictive value of D dimer, helical pulmonary angiotomography with its high sensitivity and specificity, and the gold standard pulmonary: arteriography are useful for definitive diagnosis. Timely treatment

* Medicina Interna. Hospital Ruiz y Páez. Estado Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN EL EMBARAZO Y PUERPERIO: UNA PATOLOGÍA MORTAL

with unfractionated heparin as well as low-molecular-weight heparin are the drugs of choice for vitamin K antagonists because of their low adverse effects, short half-life, and no circulation to the fetal-placental barrier.

Key words: *Pulmonary thromboembolism; pulmonary embolism; pregnancy; puerperium; venous thromboembolic disease; deep venous thrombosis.*

Introducción

Cada año muere más de medio millón de mujeres en el mundo por complicaciones obstétricas⁽¹⁾. Las principales causas de muerte materna en países desarrollados son: la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo (16,1%), la tromboembolia pulmonar (TEP) (14,9%) y la hemorragia obstétrica (13,4%)⁽²⁾.

La tasa informada de tromboembolismo venoso (TEV) en el embarazo, en 15 estudios epidemiológicos, oscila entre 0,61 a 2,22 por 1000 embarazos, lo que representa un aumento alrededor de 5 a 10 veces, en comparación con la tasa en no embarazadas de la misma edad. En los estudios, un promedio de 23,5% de los eventos se diagnostican como TEP, de los cuales hasta 1 de cada 30 son mortales⁽³⁾. Todos los componentes de la "tríada de Virchow" están presentes en el embarazo: el estasis venoso, inducido por dilatación y obstrucción al retorno venoso; aumento de factores procoagulantes y anticoagulantes naturales; la lesión de la pared vascular que ocurre, durante el trabajo de parto, y después de la cesárea. El embarazo es también un estado proinflamatorio con la activación de células endoteliales y factores maternos inherentes que aumentan el riesgo de TEV en el embarazo.

Decidir quién se beneficiaría de la tromboprolaxis requiere una comprensión de cuándo es probable que los eventos tromboembólicos ocurran y la identificación del riesgo de desarrollar esta complicación. La relativa baja frecuencia de esta patología y la falta de reporte de casos en nuestro país, significa que la mayoría de los clínicos tienen experiencia limitada, y los datos de los ensayos clínicos son insuficientes para informar sobre mejo-

res prácticas⁽⁴⁾. Por ello se realiza esta revisión bibliográfica donde se analiza el abordaje diagnóstico, tratamiento oportuno y recomendaciones.

Fisiología cardiovascular y del sistema hematopoyético en el embarazo

El embarazo, parto y puerperio, constituyen un estado de hipercoagulabilidad donde se encuentran todos los componentes de la "tríada de Virchow" y cambios importantes cardiovasculares como: incremento del volumen sanguíneo de 45 a 50 % atribuibles, en parte, a una estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que es mediado por estrógenos, resultando en un aumento en la reabsorción de sodio y agua por el riñón. Se incrementa el gasto cardíaco de 30-50% por modificación del volumen sistólico. La presión arterial tiende a descender conforme progresa el embarazo dada la influencia y aumento del factor natriurético auricular y las prostaglandinas, que a su vez condicionan vasodilatación sistémica⁽⁵⁾. Los leucocitos pueden incrementarse hasta alcanzar cifras de 25000 x mm³ con un incremento medio de 14000 a 16000 xmm³; se desconocen las causas de este incremento. Sin embargo, en comparación con el resto de los elementos formes de la sangre, este parámetro aumenta, aunque con menor intensidad.

Durante el embarazo también se producen ciertos cambios en el mecanismo de la coagulación: incremento del fibrinógeno en 50% con rango de 300 a 600 mg/dl; los factores procoagulantes como el factor de Von Willebrand, V, VII, IX, X, XII y fibrinógeno, así como de la resistencia adquirida al anticoagulante endógeno, proteína C activada; además se describe disminución en la proteína S, cofactor de la proteína C, decreciendo los factores XI y XIII. Por su parte, las plaquetas bajan gradualmente en el curso del embarazo y de esta misma forma se acorta el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina. La actividad fibrinolítica decrece rápidamente hasta que apenas es detectable durante el último mes del embarazo; pero al suceder el parto se desarrolla incremento súbito de la actividad fibrinolítica con aumento de los productos de degradación de la fibrina⁽⁶⁾.

Este sistema de freno y equilibrio constituye probablemente, la mejor protección que posee la embarazada contra los efectos de la coagulación intravascular diseminada y de la enfermedad tromboembólica. El daño endotelial en los vasos pélvicos secundario a la compresión de la vena cava inferior y las venas ilíacas por el útero grávido, resulta a su vez en estasis venoso por compresión y mayor frecuencia de trombosis venosa profunda (TVP) de la extremidad inferior izquierda (80%) debido, en parte, a la compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha en el sitio de su nacimiento en la aorta⁽⁷⁾. Así, cada criterio referido por Virchow como generador de trombosis participa como riesgo para desarrollar TEP durante el embarazo y el puerperio.

Durante el parto se activa la cascada de la coagulación, así como el consumo plaquetario de factores de coagulación y sus inhibidores, que regulan el proceso de la hemostasia. El sistema de la coagulación se normaliza entre las 4-6 semanas posteriores al parto.

Factores de riesgo

Estos constituyen en la historia clínica una valiosa información en cuanto a la fácil asociación de algunos de ellos con los mecanismos fisiopatológicos como es el caso de las trombofilias, pero otros factores de riesgo intrínsecos maternos que se deben identificar en el proceso de atención se describen en la (tabla 1)⁽⁸⁻¹¹⁾.

Edad materna: La tasa de TEV fue 38% más en las mujeres mayores de 35 años (2,27 entre 1000 partos) en comparación con las mujeres más jóvenes (1,64 entre 1000 partos), con un aumento del riesgo de TEP por cada 10 años de edad materna.

Índice de masa corporal aumentado

(IMC mayor de 25 kg m²), combinado con la inmovilidad, se asocia con un aumento importante en el riesgo; aunque el mecanismo de esta asociación no se conoce, podría estar relacionado con la concentración elevada de fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminogeno tipo 1, o con las alteraciones del metabolismo de los lípidos y la glucosa que afectan la coagulación y la hemostasia.

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar TVP/TEP en el embarazo

- Edad > 35 años
- Obesidad
- Multiparidad
- Fumar > 10 cigarrillos/día
- Embarazo Múltiple
- Reposo en cama > 1 semana preparto
- TVP/TEP previos
- Preeclampsia
- Hemorragia postparto > 1000 ml
- Infección postparto
- Daño endotelial secundario a parto o cesárea
- LES, Síndrome antifosfolípidos, Anemia falciforme, cardiopatía
- Uso de estrógenos
- Deficiencia de antitrombina III

La etnia está relacionada más con el estilo de vida y la dieta que con la condición genética de la misma. Se ha observado incremento en los casos de mujeres negras (26,4 de 10.000 partos) comparado con las asiáticas (10,7 de 10.000 partos). La TEV previa parece ser uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de un nuevo evento, con una incidencia de 2 a 10%.

Trombofilia hereditaria: Existen diferencias raciales en las trombofilias, como el factor V Leiden y la mutación del gen de la protrombina que se encuentran casi exclusivamente en personas blancas, la deficiencia de antitrombina, proteína C y S son relativamente raras. Los estudios han demostrado que la tasa de TEV en parientes que comparten trombofilia es tres a cinco veces mayor que en los familiares sin trombofilia. El TEP es cada vez más reconocido como una enfermedad multigénica y se ha demostrado que la historia familiar (uno o más parientes afectados de primer grado), aumenta el riesgo; siendo las parientes más jóvenes las afectadas.

Otros factores específicos son cesárea de emergencia, enfermedades del colágeno, tabaquismo,

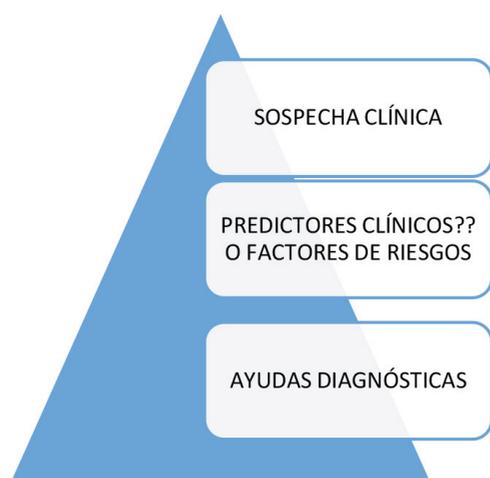
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN EL EMBARAZO Y PUERPERIO: UNA PATOLOGÍA MORTAL

embarazo múltiple, hemorragia postparto, infecciones, pre eclampsia y casos especiales como los episodios trombóticos que ocurren en mujeres que se someten a técnica de reproducción asistida.

Diagnóstico

La preocupación debida a la falta de evidencia para el mejor abordaje del TEP en el embarazo y puerperio, se basa en el aumento de falsos negativos, la presencia de más de 30% de casos no diagnosticados, la ocurrencia de falsos positivos con prescripción de anticoagulación en mujeres sin indicación para ello, con la consecuente marcación errónea de este factor de riesgo en futuros embarazos. El abordaje diagnóstico debe conjugar la sospecha clínica, factores de riesgos y ayudas diagnósticas objetivas (**Figura 1**).

Figura 1.



Los signos y síntomas más frecuentes son: disnea (100%), dolor torácico (63,3%), taquicardia (93,3%) y taquipnea (93,3%)⁽¹²⁾.

En cuanto a los predictores clínicos, lamentablemente, no hay opciones comprobadas; el cuestionario de Wells requiere su validación específica en esta población de pacientes, algunos autores recomiendan utilizarlo para medir la probabilidad clínica del evento⁽¹⁶⁾. Ante la sospecha de TEP y hasta que se desarrollen tales métodos, los médicos deben utilizar su juicio clínico, asociar factores de riesgo y basarse en los estudios por imágenes.

El electrocardiograma y las mediciones de gases en sangre arterial son de valor limitado para el diagnóstico presuntivo de TEP, tanto en embarazadas como en no embarazadas. En el primero podemos encontrar taquicardia sinusal, inversión inespecífica de la onda T, depresión del segmento ST y bloqueo de rama derecha del Haz de His. El patrón electrocardiográfico S1, Q3, T3 es poco frecuente en TEP y embarazo; cuando se presenta es por cor pulmonale agudo asociado a hipertensión arterial pulmonar (HAP) y TEP mayor. Los gases arteriales muestran alcalosis respiratoria, hipoxemia moderada y gradiente alvéolo-arterial de oxígeno mayor a 20 mmHg, sin perder de vista hallazgos fisiológicos en el embarazo como el descenso de nivel de la PaCO₂ y la consecuente disminución del nivel de HCO₃ (3 mmol/L)⁽¹³⁻¹⁵⁾.

La radiografía de tórax es normal en 83 % de los casos de TEP y embarazo. Las anomalías más frecuentes en la radiografía de tórax son: hipertensión venocapilar (27,5%), consolidación pulmonar (17,2%), derrame pleural (13,7%), opacidades (10,3%) y atelectasia (3,4%). Esta permite determinar la presencia de otras complicaciones pleuropulmonares en las embarazadas.

En cuanto a los biomarcadores disponibles, el dímero D ha sido estudiado desde los años noventa, encontrando aumento durante todo el embarazo normal. Los intervalos de referencia aportados son variables 0,11-0,40 mg/L; 0,14 - 0,75 mg/L y 0,16-1,3 mg/L y 0,61mg/L para el primer, segundo y tercer trimestre y postparto respectivamente; manteniéndose elevado hasta la tercera semana postparto; mientras que otro estudio transversal que incluyó 1343 mujeres embarazadas chinas, los umbrales ajustados fueron de 0,66 mg/L; 2,29 mg/L y 3,12 mg/L durante el primer, segundo y tercer trimestre, lo que representa una amplia gama de umbrales de referencia y que hace compleja su interpretación⁽¹⁷⁾. En resumen, cuando la determinación de dímero-D es normal, puede descartarse el diagnóstico de TEP (valor predictivo negativo de 97%); la especificidad de la prueba disminuye considerablemente durante el embarazo incluso hasta 0% en el tercer trimestre, al aplicar los umbrales de diagnóstico, por lo que son necesarios otros estudios confirmatorios **Tabla 2**.

Tabla 1. Dímero D

ESTUDIO	ENSAYO DIMERO D	diseño del estudio	No de participantes el estudio	Umbral sugerido para la normalidad, D-dímero (mg/dl)		
				Primer trimestre	Segundo Trimestre	tercer trimestre
Kline 2005	Ensayo Inmunoturbidométrico MDA	D-dímero medido preconcepcionalmente, cada trimestre y 4 semanas después del parto	50	0,76	1,09	1,48
Kovac, 2010	Hemosil, D-dímero HS (L)	D-dímero probado cada trimestre y 6-8 semanas Postparto	89	0,27	0,46	0,64
Wang, 2013	Inmunoturbidometría basada en látex (Diagnostica Stago)	Medición de dímero D al azar, en cualquier momento de la gestación	1343	0,66	2,29	3,12
Ercan, 2015	AMAX AUTO D-dímer Kit	Medición de dímero D al azar, en cualquier momento de la gestación	416	0,4	0,75	1,3
Parrille, 2016	Desconocido	Prueba y diagnóstico de un solo D-dímer, imágenes (TC en espiral o V/Q)	45	0,95	1,29	1,7
Kappert, 2009	Prueba Hemosil, D-Dímer HS 500	D-dímero probado en cada trimestre	50	no proporcional	no proporcional	no proporcional
Morse, 2004	D-dímero (L)	D-dímero probado cada trimestre	48	0,28	0,47	0,64

Para el diagnóstico de TEP aguda en el embarazo, la Sociedad Europea de Cardiología de 2014 y la Sociedad Alemana de Trombosis y Hemostasia recomiendan la medición del dímero D, indicando que los niveles normales del mismo excluyen el diagnóstico (Clase IIb, recomendación de nivel C); mientras que las directrices de la Sociedad Torácica Americana/ Sociedad de Radiología Torácica (2011) y el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos (2015) recomienda que el dímero-D no debe utilizarse para excluir TEP durante el embarazo (Clase III / IV, recomendación de nivel C).

Otro marcador como el Péptido Natriurético (NT-proBNP), secretado por los ventrículos cardíacos en respuesta a la dilatación o aumento de la frecuencia intraventricular, resulta útil como valor pronóstico pero sin utilidad diagnóstica⁽¹⁸⁾.

El ecocardiograma doppler transtorácico permite identificar signos de hipertensión pulmonar o disfunción ventricular y es útil para determinar necesidad de trombolisis y/o embolización en pacientes con signos de colapso ventricular. Se han adelanta-

do múltiples estudios en búsqueda de herramientas no invasivas para la determinación diagnóstica de TEP; uno de ellos es el Artemis Study, se esperan sus resultados para el 2018 con algoritmos validados para el abordaje diagnóstico.

Estudios por imágenes

La mejor prueba diagnóstica por imagen depende de su utilidad y la exposición del feto a la radiación ionizante. El uso de imágenes diagnósticas en embarazadas requiere una cuidadosa consideración oncogénica de la radiación. Todavía no se ha establecido cuál es la dosis mínima de radiación asociada con mayor riesgo de teratogénesis en los seres humanos debido a la escasez de datos de investigación de una respuesta dosis completa. El gammagrama pulmonar ventilación-perfusión (V/Q) tiene una sensibilidad para el diagnóstico de TEP de 89% y una especificidad de 92%, y sensibilidad de 83% y especificidad de 96%.

Estudios que evaluaron umbrales ajustados para los niveles normales de dímero-D en mujeres embarazadas durante los trimestres del embarazo. Modificado: L.M. Van der Pol et al. / Blood Reviews 31 (2017) 31–36.

La angiotomografía pulmonar helicoidal (ATAH) ha demostrado un valor predictivo positivo de 96% para este diagnóstico en mujeres no embarazadas. Sin embargo, la dosis de radiaciones que recibe un feto con un gammagrama pulmonar V/Q es de 100 μ Gy a 370 μ Gy, y con una ATAH, de 3.3 μ Gy a 130.0 μ Gy, lo que significa que la dosis de radiación al feto es tres veces mayor con el gammagrama V/Q que con la ATAH⁽¹⁹⁾. En la mujer embarazada, la ATAH es una prueba segura para el diagnóstico de TEP. La arteriografía pulmonar es considerada el estándar de oro para el diagnóstico de TEP; pero, su uso es cada vez menor debido a que requiere de equipo y personal capacitado; dicho procedimiento se reserva para un pequeño subgrupo de pacientes en quienes el diagnóstico de TEP no puede establecerse por medios menos invasivos⁽²⁰⁾. La exposición a radiación de este estudio es similar a la ATAH.

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN EL EMBARAZO Y PUERPERIO: UNA PATOLOGÍA MORTAL

La ecografía doppler de vasos de miembros inferiores siempre es útil cuando existen síntomas y signos de TVP en las embarazadas.

Tratamiento

El TEP constituye una verdadera emergencia obstétrica en el que se requiere de un equipo multidisciplinario y monitoreo en una unidad de cuidados intensivos. El tratamiento de elección es la heparina no fraccionada (HNF) a dosis de carga de 100-120 U/kg intravenosa, seguida por una infusión continua de 1000 U/h o de 15 a 20 U/kg/h para mantener el tiempo de tromboplastina parcial activada entre 1,5 y 2 veces el nivel normal⁽²¹⁾. Si la paciente viene recibiendo heparina de bajo peso (HBPM), se recomienda cambio a HNF a las 36 o 37 semanas de gestación. En caso de cesárea de emergencia, la técnica anestésica recomendada es la epidural, así mismo, suspender la anticoagulación con HNF 6 horas previas al procedimiento y 12 horas previas en caso de recibir HBPM. La anticoagulación terapéutica debe reiniciarse 12 horas después del parto y mantenerse por 6 semanas a 6 meses siempre que se evalúe el riesgo de trombosis. En estos casos se recomienda el uso de HBPM o warfarina. En casos de inestabilidad hemodinámica y disfunción del ventrículo derecho está indicada la fibrinólisis o embolectomía percutánea, cuando la terapia convencional ha fallado⁽²²⁾.

Tromboprofilaxis en el embarazo

Las mujeres embarazadas con factores de riesgo merecerían tromboprofilaxis prenatal, postparto, o ambas; esto resulta ser un desafío por la falta de datos clínicos que apoyen el beneficio⁽²³⁾. Recientemente el Colegio Americano del Tórax apoya que la decisión debe mostrar un equilibrio entre los riesgos y beneficios. En la tromboprofilaxis se indica HBPM preferible a la HNF y la medición de los niveles de anti-Xa no es necesaria. Las HBPM son generalmente bien toleradas, no atraviesan la barrera fetoplacentaria, no se han descrito embriopatías y, a dosis profilácticas, no parecen aumentar el riesgo de hemorragia. La dosis profiláctica de HBPM no se asocia con reducciones en la densidad mineral ósea, osteoporosis ni trombocitopenia inducida por heparina. Ahora bien, los antagonistas de la vitamina K, que siguen siendo

los medicamentos de elección en caso de portadoras de válvulas cardíacas, fibrilación auricular o trombofilias, se deben contraindicar en el primer trimestre del embarazo dada su asociación con embriopatías (hipoplasia nasal, epífisis punteadas, anomalías del sistema nervioso o anomalías oculares) y pérdidas fetales cuando se usa antes de las 20 semanas de gestación. Luego podrían iniciarse y reemplazarse por HBPM 2 semanas previas al parto.

El uso de ácido acetilsalicílico en dosis de 75 a 162 mg/día es considerado seguro en el embarazo. Se recomienda agregar al régimen en pacientes con prótesis valvular de alto riesgo y en pacientes con síndrome antifosfolípido.

Los nuevos anticoagulantes orales no tienen recomendaciones aprobadas para su uso en el embarazo. Otras medidas no farmacológicas profilácticas incluyen uso de medias elásticas compresivas y la compresión neumática intermitente, útiles en el manejo en las embarazadas tanto de bajo como alto riesgo tromboembólico⁽²⁴⁾.

Conclusiones

El tromboembolismo pulmonar en el embarazo constituye un desafío diagnóstico en nuestro medio, dada la falta de estudios y recomendaciones basadas en la evidencia, que permitan orientarnos. Sin embargo la sospecha clínica, los elementos diagnósticos tempranos y bien interpretados, son herramientas que llevarán a disminuir la morbimortalidad de esta población. La angiotomografía helicoidal es la prueba más útil en el diagnóstico de TEP en el embarazo. Ante la duda diagnóstica se debe iniciar un tratamiento oportuno y secuencial; la heparina de bajo peso molecular y la no fraccionada, gracias a su farmacodinamia y pocos efectos adversos al feto y a la madre, son el tratamiento de elección. La warfarina está contraindicada (especialmente en primer trimestre) por sus efectos teratogénicos conocidos, así como los nuevos anticoagulantes orales, por la falta de evidencia científica durante el embarazo.

Referencias

1. Angulo-Vázquez J, Cortés Sanabria L, Torres-Gómez LG, Aguayo Alcázar G, Hernández Higuera S, Ávalos Nuño J.

- Analysis of maternal mortality during three periods at Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:384-393.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoğlu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-1074. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *NEJM*. 2008;359:2025.
 3. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet*. 1999;353:1258.
 4. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton III LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
 5. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:S294-S300.
 6. Refuerzo JS, Hechtman JL, Redman ME, Whitty JE. Venous thromboembolism during pregnancy. Clinical suspicion warrants evaluation. *J Reprod Med* 2003; 48:767-770.
 7. Angulo-Vázquez J, Ramírez-García A, Torres-Gómez LG, Vargas González A, Cortes Sanabria L. Pulmonary thromboembolism in obstetrics. *Ginecol Obstet Mex* 2004; 72:400-406.
 8. RCOG. Guideline No. 37. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2009.
 9. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edn. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl. 2):e691S-736S.
 10. James AH, Bulletin AP. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118:718-29.
 11. McLintock C, Brighton T, Chuniyal S, et al. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:3-13.
 12. Parrila B et al. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: Are biomarkers and clinical predictive models useful?. *American Journal of Perinatology Reports*. 2016;e160.
 13. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375:500-512.
 14. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002;162:1170-1175.
 15. Santos-Martinez LE, Murillo C, Rodriguez A, et al. Medical reflections on a case of pulmonary thromboembolism in pregnancy. *Arch Cardiol Mex* 2010;80:255-260.
 16. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
 17. L.M. Van der Pol a,b, A.T.A. Mairuhu b, C. Tromeur c, F. Couturaudc, M.V. Huismana, F.A. Kloka,* Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism 2017.
 18. Franz MB, Guenther-Biller MM, Kainer F, Schiessl B. Pro-B-type natriuretic peptide as a marker of pulmonary embolism in pregnancy: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:439-40.
 19. Matthews S. Short communication: Imaging pulmonary embolism in pregnancy: what is the most appropriate imaging protocol? *Br J Radiol* 2006;79:441-444.
 20. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:S294-S300.
 21. National Women's Health, Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand. Thromboembolism in pregnancy: Challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves 2016
 22. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schlewssner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21:271-276.
 23. Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M, et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *Br Med J* 1977;1:1564-5.
 24. Richter C, Sitzmann J, Lang P, et al. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:708-10.