



COMUNICACIONES BREVES

## Reflexiones médicas a propósito de un caso de tromboembolia pulmonar en el embarazo

Luis-Efren Santos-Martínez,<sup>1,2</sup> Carla Murillo,<sup>3</sup> Armando Rodríguez,<sup>3</sup> Miguel Puente,<sup>2</sup> Teresa Miranda,<sup>3</sup> Milci Contreras,<sup>3</sup> Pedro Guevara,<sup>3</sup> Carolina Rosado-Bosque,<sup>3</sup> Gerardo Rojas,<sup>4</sup> Tomás Pulido,<sup>3</sup> Julio Sandoval,<sup>3</sup> Karina Zamora,<sup>3</sup> Francisco Baranda<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Circulación Pulmonar, UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.*

<sup>2</sup> *Cuidados Intensivos Posoperatorios Cardiovasculares del Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez.*

<sup>3</sup> *Cardiopneumología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.*

<sup>4</sup> *Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde.*

Recibido el 5 de julio de 2010; aceptado el 29 de julio de 2010.

### PALABRAS CLAVE:

Embarazo; Embolia pulmonar; Enfermedad tromboembólica venosa pulmonar; México.

### Resumen

La mortalidad materna en el mundo es aún alta. La tromboembolia pulmonar como causa de muerte ocupa el segundo lugar en países desarrollados. En Latinoamérica, la frecuencia informada es de 0.6%, lo cual contrasta con la señalada para países desarrollados (14.9%). Esta diferencia puede estar relacionada a sesgos de información. Por tal motivo se revisó la información actual del tema y presentamos un breve caso clínico de una mujer quien presentó evento de tromboembolia pulmonar en la semana 30 del embarazo; el manejo adecuado de la misma, permitió la supervivencia materna y fetal.

### KEY WORDS

Pregnancy; Pulmonary embolism; Pulmonary venous thromboembolic disease; Mexico.

### Medical reflections on a case of pulmonary thromboembolism in pregnancy

### Abstract

Maternal mortality is still high in the world. Pulmonary thromboembolism as a cause of death is the second in developed countries. The frequency of reported events in Latin-American is 0.6%, which contrasts with that reported for developed countries (14.9%). This difference may be related to information bias. A review of the current information about this topic is presented, and we report a short case of a pregnant woman who presented pulmonary thromboembolism event at 30 weeks of pregnancy. Appropriate therapy allowed maternal and fetal survival.

## Introducción

La mortalidad materna en el mundo ha permanecido alta. Las principales causas informadas en países desarrollados han sido la enfermedad hipertensiva 16.1% (6.7, 24.3), tromboembolia pulmonar (TEP) 14.9% (0.0, 21.2), y la hemorragia periparto 13.4% (4.7, 34.6).<sup>1</sup>

La incidencia de TEP por 100 000 mujeres/año durante el embarazo es de 10.6/ 100 000 (2.9 a 27.3) y la del periodo posparto 159.7/ 100 000 (97.6 a 246.7).<sup>2</sup> Su mortalidad equivale a 10 - 12 casos por 100 000 embarazos en países desarrollados a diferencia de las 100-500 muertes por el mismo número de embarazos en aquellos con menor desarrollo.<sup>3</sup> En México la incidencia de TEP es de 4.7 casos por 10 000 consultas obstétricas y la mortalidad de 6.6%<sup>4</sup> lo cual contrasta con lo informado en países de Latinoamérica con sólo 0.6% (0.0 - 8.4).<sup>1</sup>

El número de eventos de TEP y su mortalidad durante el embarazo y periodo posparto son muy altos, llama la atención que la frecuencia reportada sea menor en países Latinoamericanos<sup>1</sup> que en aquellos con mayor desarrollo, es posible que exista un sesgo de información y por ende de publicación de los eventos. La falta de información en éste tópico hace que lo conocido en población de mujeres no embarazadas sea extrapolado a mujeres embarazadas. El abordaje diagnóstico-terapéutico puede ser diferente ya que ésta población de pacientes puede generalmente ser atendida en áreas de obstetricia, cardiología, medicina interna o terapia intensiva dependiendo de la magnitud del evento.

Dada la discordante frecuencia de eventos de TEP y la mortalidad informada en los países con menor desarrollo, nos obliga a pensar en la necesidad de reforzar el conocimiento de ésta entidad en dichas áreas.

Por este motivo presentamos la revisión de la bibliografía en torno a la TEP durante el embarazo, además de la breve reseña de un caso clínico como ejemplo sobre cómo sería una presentación del evento dentro de los diferentes escenarios clínicos en que pueden ocurrir.

## Informe del caso

Mujer de 18 años de edad, primigrávida de 30 semanas de gestación con evolución del embarazo sin complicaciones. Sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual que lo inició dos días previos a su ingreso al presentar de forma súbita en reposo dolor retroesternal de tipo opresivo, intensidad 9/10, sin irradiaciones, constante, acompañado de diaforesis, disnea de pequeños esfuerzos y palpitaciones rápidas y regulares. La paciente acudió a un hospital general de donde se egresó sin tratamiento. Por continuar con la sintomatología se presentó a un hospital de Ginecología y Obstetricia en el que se encontró con taquicardia sinusal, persistencia del dolor torácico y disnea. Se le realizó ultrasonido obstétrico que fue reportado sin alteraciones y se sospechó TEP. Se le realizó ultrasonido de miembros pélvicos sin encontrarse datos de trombosis venosa profunda (TVP). Se decidió su traslado al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez para continuar estudio y tratamiento. A su ingreso a urgencias la paciente se encontró con frecuencia cardíaca

### Lista de abreviaturas

AP: Angiografía pulmonar
CV: Cardiovascular
DD: Dímero D
ECOTT: Ecocardiograma transtorácico
ETVP: Enfermedad tromboembólica venosa pulmonar
GC: Gasto cardíaco
HNF: Heparina no fraccionada
HBPM: Heparina de bajo peso molecular
INR: Índice internacional ajustado
PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar
RV: Retorno venoso
TEP: Tromboembolia pulmonar
TVP: Trombosis venosa profunda
V/Q: Ventilatoria / perfusoria
VS: Volumen sanguíneo

de 90 latidos por minuto, presión arterial sistémica de 120/70 mmHg, saturación de oxígeno al aire ambiente de 94%, lactato 0.8 mmol/L. Su electrocardiograma se encontró en ritmo sinusal, con patrón S<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>, T<sub>3</sub>, sin datos de sobrecarga sistólica del ventrículo derecho. DD positivo con un valor de 5.47 mcg/mL El ecocardiograma transtorácico (ECOTT) reportó dilatación de cavidades derechas, movimiento septal paradójico e insuficiencia tricuspídea moderada. La presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) 47 mmHg, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo 70%. Ante los hallazgos se realizó angiotomografía del tórax la cual se reportó con TEP aguda submasiva de la rama principal derecha y ramas subsegmentarias del lóbulo inferior izquierdo. Se dio tratamiento con heparina no fraccionada (HNF) y se egresó siete días después con acenocumarina con índice internacional ajustado (INR) de 2. El producto viable al egreso materno.

## Revisión de la bibliografía

### La unidad cardiopulmonar en el embarazo en condiciones normales:

En mujeres sin compromiso cardiopulmonar el embarazo representa la mayor carga hemodinámica que el sistema cardiovascular (CV) tiene que enfrentar.<sup>5,6</sup> Durante el embarazo los cambios que regirán la adaptación CV aparecen de manera temprana. La presencia de progesterona promoverá la disminución en la resistencia vascular sistémica por relajación del lecho arterio-venoso e incremento del volumen sanguíneo (VS), con lo que el gasto cardíaco (GC) y el flujo sanguíneo pulmonar incrementarán. Este incremento será mayor entre las semanas 20 a 36 aunque el comportamiento del GC variará durante el tercer trimestre, tiempo durante el cual predominará la regurgitación valvular y el crecimiento y remodelado (hipertrofia) del corazón. En estas condiciones la función sistólica del corazón es mantenida por la disminución de la poscarga, incremento del volumen ventricular e hipertrofia compensadora, sin embargo, entre el tercer trimestre del embarazo y el periodo de posparto temprano puede ocurrir disminución de la precarga y de la contractilidad ventricular.

Durante el trabajo de parto el GC dependerá de la posición de la mujer embarazada (decúbito supino o lateral) y el grado de compresión de los vasos aorto-cavales. Las contracciones uterinas aumentarán el GC hasta 60% a 80% del nivel pre-gestacional, incremento que puede ser atenuado pero no abolido por la analgesia al mejorar el dolor y la ansiedad. Con el nacimiento del producto ocurre descompresión aorto-caval y las contracciones uterinas redistribuirán el VS con lo que temporalmente incrementarán el retorno venoso (RV), el volumen ventricular y el GC. El parto vaginal o por cesárea con pérdida sanguínea lleva a cambios variables en estos parámetros. En las primeras horas del posparto, disminuyen la frecuencia cardíaca, GC y las dimensiones del corazón. El VS se normaliza en las primeras dos semanas posteriores al parto, el resto del sistema CV lo hace de manera más lenta. La regresión de la hipertrofia y la contractilidad podrían no normalizarse hasta cinco o seis meses después del parto, de modo que algunas diferencias podrían persistir hasta un año después.

A nivel pulmonar<sup>7</sup> las modificaciones que le impone el útero grávido al diafragma son de índole anatómica, éste ascenderá hasta 4 cm y el ángulo subcostal incrementará de 68.5 a 103.5 grados al final del embarazo, sin tener alteraciones en su movilidad. La mecánica pulmonar se afectará por la disminución de la capacidad residual funcional hasta en 25% a expensas del volumen de reserva espiratoria y el volumen residual.

Además de estos cambios, el aumento progresivo en la concentración de progesterona sérica estimulará al centro respiratorio, con lo que ocurre hiperventilación y la sensación de disnea.

### La enfermedad tromboembólica venosa pulmonar:

La incidencia para TVP en pacientes embarazadas vs. no embarazadas es cuatro a cinco veces mayor (0.76 a 1.72/1000 embarazos),<sup>3</sup> su presentación es similar durante todo el embarazo.

En mujeres no embarazadas es posible que coexista la TVP sintomática con TEP asintomática hasta en un 30%. La TEP sintomática puede estar asociada en 40% a 50% a TVP asintomática. Ambas entidades son manifestaciones de un mismo proceso, la trombosis, razón por lo que ahora se le ha denominado ETVP.<sup>3,8,9</sup>

La ETVP es la principal causa de muerte materna en el mundo, la incidencia es de 1.1 a 1.5 por 100, 000 partos. La mayoría de las muertes están relacionadas a profilaxis inadecuada y al retardo en el diagnóstico y tratamiento.<sup>3,8,9</sup>

La ETVP puede presentarse de manera asintomática, por lo que un alto índice de sospecha es necesario para el diagnóstico oportuno.

### Factores de riesgo:

Al embarazo se le ha considerado como un estado activado de la coagulación,<sup>8-10</sup> donde los postulados de Virchow están presentes. El balance de la actividad protrombótica alterada puede reflejarse como incrementos en la generación de fibrina y de los factores de coagulación II, VII, VIII, X; y la disminución de la actividad fibrinolítica, niveles de proteína S libre y la resistencia adquirida a la proteína

C. Este proceso activo es demostrado por la elevación del dímero D y de los fragmentos F1-2 de la protrombina, además por la activación plaquetaria que es más evidente durante el tercer trimestre.

La estasis venosa de las extremidades puede ser observada por la reducción de la velocidad del flujo venoso hasta en 50%. Ésta inicia hacia la semana 25 de la gestación y se recupera en la sexta semana posterior al parto. Existe mayor predisposición a la TVP de la extremidad inferior izquierda (80%), puede ser debido a la compresión de la vena iliaca izquierda por la arteria iliaca derecha en el sitio de su nacimiento en la aorta.

El daño endotelial se ha asociado al trauma del parto por vía vaginal o cesárea, TVP previa o tabaquismo.

Otros factores pueden contribuir a la ETVP, el síndrome antifosfolípido, trombofilias hereditarias, trombosis previas, edad mayor a 35 años, obesidad, diabetes mellitus, enfermedades del corazón, tabaquismo, lupus eritematoso, embarazo múltiple y parto por cesárea.<sup>10,11</sup>

Debido a los cambios que ocurren en la mujer durante la gestación, el cuadro clínico, exploración física, diagnóstico y tratamiento se verán afectados de forma adversa.

### Diagnóstico:

El proceso diagnóstico inicia con la sospecha del evento de ETVP. No hay síntomas específicos, el 90% de las pacientes embarazadas con TEP referirán disnea y taquipnea, sólo el 3% de ellas serán asintomáticas. Estudios clínicos han demostrado que los signos y síntomas son similares en mujeres con TEP y embarazo y sin éste.<sup>8,12</sup>

Los gases sanguíneos demostrarán alcalosis respiratoria (efecto de la progesterona)<sup>7</sup> con hipoxemia ligera y gradiente alveolo-arterial mayor de 20 mmHg.<sup>13</sup> El electrocardiograma y la radiografía de tórax son inespecíficos, el valor de ésta última reside en poder descartar otras patologías pleuro-pulmonares.<sup>3</sup> A la llegada de la gestante al servicio de urgencias con sospecha de TEP aunque es posible utilizar el cuestionario de Wells<sup>14</sup> para determinar la probabilidad clínica del evento, se requiere su validación específica, dado que ésta población fue excluida de dicho proceso previo de validación.

Para el diagnóstico de TVP la venografía<sup>8,9</sup> con contraste ha sido aceptada como el estándar de oro, es un procedimiento invasivo que se asocia a radiación. El ultrasonido por compresión la ha reemplazado, la sensibilidad para TVP sintomática en población general es de 97% y especificidad de 94%. Su inconveniente es la menor exactitud para la trombosis aislada de la vena de la pantorrilla o iliaca, lo cual es de importancia debido a la alta posibilidad de migración pulmonar del trombo desde éste último sitio. Previo a la semana 20 de gestación el ultrasonido por compresión es adecuado para el diagnóstico de TVP, posteriormente es difícil de interpretar debido a las alteraciones del RV por la compresión de la vena cava por el útero grávido.<sup>3,8,12</sup> Se requiere utilizar otros métodos de diagnóstico como la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética, ambas con altos valores de sensibilidad y especificidad para TVP proximal.

La pletismografía por impedancia es un método no invasivo que funciona aplicando una corriente eléctrica

continua de alta frecuencia en las extremidades inferiores proximales, mide la resistencia al incremento del flujo venoso o la disminución de la impedancia eléctrica. No expone a radiación a la madre ni al producto, pero es insensible a trombos que no obstruyen el flujo venoso.<sup>8,12</sup>

El uso del DD<sup>15</sup> durante el embarazo es controversial.<sup>3,15</sup> Cuantifica los niveles de los productos de degradación de la fibrina, los cuales son producidos durante la fibrinólisis de un coágulo. El DD sobrepasa el valor de corte de 500 ng/mL por trimestre de gestación en 50%, 75% y 100%, lo que lo hace inespecífico para el diagnóstico de trombosis, su determinación se normaliza hasta cuatro semanas posteriores al parto. La principal utilidad del DD es su especificidad y valor predictivo negativo (100%) no así la sensibilidad (60%). Un valor negativo excluye evento de trombosis aguda. Se requieren estudios para establecer el punto de corte en estas pacientes.<sup>9</sup>

La elección del procedimiento de imagen a realizar dependerá de la utilidad demostrada para el diagnóstico y la exposición del feto a la radiación ionizante, ya que no hay suficiente información para evaluar la exactitud y seguridad de las diferentes pruebas diagnósticas en el embarazo.

En el estudio PIOPEP<sup>16</sup> se realizó gammagrafía pulmonar V/Q y angiografía pulmonar (AP) en sujetos sospechosos de TEP, los estudios de gammagrafía se clasificaron de probabilidad alta, intermedia y baja, un estudio de alta probabilidad fue definido como un gammagrama V/Q con defectos de perfusión pulmonar e imagen ventilatoria normal, los de baja probabilidad fueron aquellos sin defectos en la fase de ventilación y perfusión. En este estudio, 64% presentó diagnóstico de probabilidad intermedia y baja; 54% tuvo evidencia de TEP en la AP. De un estudio retrospectivo<sup>16</sup> realizados en mujeres embarazadas se refiere que en 38% de ellas, el estudio fue normal, 23% de baja probabilidad y 39% probabilidad intermedia y alta.

La gammagrafía pulmonar V/Q<sup>3,9,17</sup> produce mayor radiación al feto (640-800 uGy) que la angiotomografía pulmonar helicoidal (ATAH) (3-131 uGy), el riesgo de cáncer en la infancia debido a esta exposición, es mayor (1 por 280 000 vs. 1 en un millón). Con la ATAH, la radiación a la madre será mayor (2.2-6 mSv vs. 1.4 mSv) y el riesgo para cáncer de mama aumentará en 13%. La ATAH se recomienda ahora como el estudio inicial en pacientes con sospecha de TEP y la gammagrafía V/Q como la alternativa viable, al menos en población no embarazada, su sensibilidad es mayor para trombos centrales que subsegmentarios.

La AP es considerada como el *estándar de oro* para la TEP, su uso cada vez es menor, ya que se requiere equipo y personal entrenado, se ha limitado a casos donde el diagnóstico no puede ser realizado por métodos no invasivos. La exposición a radiación es similar a la ATAH.

### Tratamiento:

El mecanismo de daño en la ETVP está relacionado principalmente con el fenómeno de obstrucción por el coágulo. El tratamiento actual está orientado al alivio de la obstrucción mediante la disolución de éste.

La HNF ha sido el tratamiento y de profilaxis de elección de la ETVP durante el embarazo. En el Consenso del

**Tabla 1.** Dosis profiláctica recomendada de heparina no fraccionada y de bajo peso molecular en el embarazo.<sup>19</sup>

Fármaco	Dosis
Heparina no fraccionada	
Mini-dosis	5000 U SC cada 12 horas
Dosis intermedia ("dosis baja")	Administrar cada 12 horas Titular con los niveles de anti-factor Xa (0.1 a 0.3 U/mL)
Dosis ajustada ("dosis total")	Administrar cada 12 horas Titular a un punto intermedio del rango terapéutico del TPTa*
Heparina de bajo peso molecular	
Dosis profiláctica ("dosis baja")	Enoxaparina 40 mg SC cada 24 horas
	Dalteparina 5000 U SC cada 24 horas
	Tinzaparina 4500 U SC cada 24 horas
Dosis intermedia o moderada	Dalteparina 500 U SC cada 12 horas
	Enoxaparina 40 mg SC cada 24 horas
Dosis ajustada a peso ("dosis total")	Enoxaparina 1 mg/Kg SC cada 12 horas total")
	Dalteparina 100 U/Kg SC cada 12 horas o 200 U/Kg SC cada 24 horas
	Tinzaparina 175 mg U/Kg cada 24 horas

SC: subcutáneo; TPTa: tiempo de tromboplastina activado.

\*TPTa del paciente de 46 a 70 segundos o 1.5 a 2.3 veces el testigo.

Colegio Americano de Médicos del Tórax (ACCP 2008)<sup>19</sup> se ha considerado preferible el uso de la heparina de bajo peso molecular (HBPM), aunque el grado de evidencia aún es débil por lo que se requieren más estudios controlados.

La molécula de la HNF es grande por lo que no cruza la barrera placentaria, con lo que se disminuye el riesgo de hemorragia fetal o teratogénesis. Los requerimientos de heparina pueden ser mayores en esta etapa, debido a mayor degradación placentaria y niveles circulantes de proteínas que ligan heparina. Las principales complicaciones con su uso son maternas, como la hemorragia, trombocitopenia y osteopenia. Estas complicaciones son menores con el uso de HBPM, además su farmacocinética es predecible y el monitoreo se minimiza, aunque debe medirse la actividad del anti-factor Xa en aquellas pacientes con sobrepeso extremo y con función renal deteriorada.<sup>3,8</sup>

Debido al tratamiento prolongado con estas heparinas pueden presentarse reacciones alérgicas como prurito, rash urticarial, placas eritematosas y necrosis de piel.<sup>8</sup>

Las dosis profilácticas de HNF y HBPM recomendadas por la ACCP,<sup>19</sup> se señalan en la **Tabla 1**.

Los anticoagulantes orales, antagonistas de la vitamina K (AVK), cruzan la barrera placentaria, su uso durante las semanas seis a nueve de la gestación pueden afectar al feto y en 5% cursar con embriopatía, que se caracteriza por hipoplasia del tercio medio facial, escoliosis, calcificación punteada del cartilago, extremidades proximales y falanges cortas.<sup>3,8</sup> Se aconseja<sup>19</sup> reemplazar los AVK por HNF o HBPM.

Los filtros recuperables de vena cava están indicados solo para aquellos pacientes donde la anticoagulación está contraindicada o en quienes la ETVP se presenta en las dos últimas semanas del embarazo.<sup>3,8,20</sup> La experiencia con los filtros en vena cava ha sido buena, la frecuencia de complicaciones es prácticamente nula.<sup>21,22,23</sup>

Al final del embarazo, el inicio del trabajo de parto no predice la vía del parto, vaginal o cesárea, ambas se asocian a sangrado. El procedimiento anestésico podría ser por vía epidural.<sup>24</sup> Este tipo de anestesia puede ser usada 12 horas posteriores a la última dosis profiláctica o 24 horas después de la dosis completa de HBPM. Si se usa HNF, el bloqueo epidural puede realizarse 6 horas después de parar la infusión y con un control normal del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) previo al procedimiento.<sup>3,24</sup>

Una vez ocurre el parto y retirado el catéter peridural, 12 horas después puede iniciarse la profilaxis o 24 horas si es dosis terapéutica con HBPM.

La anticoagulación se recomienda por seis semanas a seis meses posparto con HBPM o AVK. Deberá evaluarse el riesgo de trombosis antes de suspender la anticoagulación.<sup>3,8,9,22,24</sup>

El síndrome postrombótico puede presentarse en 60% de quienes presentan TVP.<sup>25</sup> Las medias de compresión<sup>26</sup> reducen el riesgo del síndrome en 50%, deben ser usadas hasta por dos años después del evento agudo.

Posterior a un evento de ETVP, se recomienda el uso de medias de compresión previo al parto.

En TEP masiva con deterioro hemodinámico está indicada la trombólisis, sin embargo, en las pacientes embarazadas está contraindicada en los primeros 10 días posteriores a cesárea<sup>3,8</sup> aunque hay casos exitosos reportados durante el embarazo con<sup>27</sup> y sin<sup>28</sup> pérdida fetal.

La embolectomía quirúrgica es una opción para la TEP masiva con deterioro hemodinámico donde el tratamiento convencional ha fallado. Actualmente se ha disminuido la mortalidad con éste procedimiento, aunque las secuelas neurológicas son importantes y la pérdida fetal se ha estimado en 20% a 40%. Por lo que el procedimiento sólo se recomienda cuando la vida de la madre esté en riesgo.<sup>3,8,21</sup>

Procedimientos como la aspiración del trombo y la fragmentación,<sup>29,30</sup> aunque es una posibilidad alterna de tratamiento, estarían limitados por la radiación ionizante y a centros que cuenten con el equipo y personal entrenado. No hay estudios controlados para estos procedimientos en mujeres embarazadas, salvo informes de caso.<sup>29,30</sup> Aún no se cuentan con estudios del impacto de la profilaxis en el embarazo. En otras poblaciones de pacientes, su uso ha demostrado ser de beneficio.

## Conclusiones

La mujer en la etapa de gestación, parto y posparto tiene factores de riesgo incrementados para ETVP. El embarazo es considerado un estado protrombótico necesario para el evento del parto. El diagnóstico clínico de TEP puede quedar enmascarado por los cambios fisiológicos del embarazo, por lo que se requiere de un alto grado de sospecha para su diagnóstico. En este grupo de pacientes se carece de estudios suficientes para poder emitir juicios basados en la evidencia, por lo que se requiere mayor

investigación e información en esta área. Con la difusión de la información el conocimiento debe mejorar, con lo que las frecuencias del evento pueden ser más reales y en función de lo informado establecer políticas de atención con la finalidad de asegurar el bienestar materno-fetal.

## Referencias

1. Khan KS, Wojdyla D, Say I, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:1066-1074.
2. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum period: a 30-year population-base study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
3. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025-2033.
4. Angulo-Vázquez J, Ramírez-García A, Torres-Gómez LG, et al. Tromboembolia pulmonar en obstetricia. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72:400-406.
5. Weiss BM, Hess OM. Pulmonary vascular disease and pregnancy: current controversies, management strategies, and perspectives. *Eur Heart J* 2000; 21:104-115.
6. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992; 68:540-543.
7. Le S, Rubio ER, Alper B, et al. Respiratory complications of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2001;57:39-46.
8. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33: S294-300.
9. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375: 500-512.
10. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors and mortality. *Am J Obst Gynecol* 2006;194:1311-1315.
11. James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med* 2010; 38: S57-63.
12. Mallick S, Petkova D. Investigating suspected pulmonary embolism during pregnancy. *Resp Med* 2006;100:1682-1687.
13. Powrie RO, Larson I, Rosene-Montella K, et al. Alveolar-arterial oxygen gradient in acute pulmonary embolism in pregnancy. *Am j Obstet Gynecol* 1998;178:394-396.
14. To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. *J Obst Gynecol* 2008;28:222-223.
15. 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 Int Med* 2001;135:98-107.
16. The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism-results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753-2759.
17. Balam KK, Critchley M, Vedavathy KK, et al. The value of ventilation-perfusion imaging in pregnancy. *Br J Rad* 1997;70:338-340.
18. Groves AM, Yates SJ, Win T, et al. CT pulmonary angiography versus ventilation-perfusion scintigraphy in pregnancy: implications from UK survey of doctors' knowledge of radiation exposure. *Radiology* 2006;240: 765-770.
19. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism. thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> edition) *Chest* 2008;133:Suppl:844S-886S.
20. Gupta S, Ettles DF, Robinson GJ, et al. Inferior vena cava filter use in pregnancy: Preliminary experience. *BJOG* 2008;115; 785-788.
21. Segal JB, Streiff MB, Hoffman LV, et al. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;146:211-221.

22. Serrano-Loyola R, Fink-Josephi G, Monroy-Lozano BE, et al. Colocación de filtros de vena cava en pacientes embarazadas con trombosis venosa profunda. *Cir Gen* 2006;28:33-36.
23. Kopp SL, Horlocker TT. Anticoagulation in pregnancy and neuroaxial blocks. *Anesthesiol Clin* 2008;26:1-22.
24. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Executive summary: regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:102-105.
25. McColl MD, Ellison J, Greer IA, et al. Prevalence of post-trombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2000;108:272-274.
26. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, et al. Randomized trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-762.
27. Varsano S, Smorzik Y. Thrombolytic therapy for acute life-threatening pulmonary thromboembolism in a pregnant woman. *IMAJ* 2008;10:740-741.
28. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al. Trombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:271-276.
29. Sato T, Kobatake R, Yoshioka R, et al. Massive pulmonary thromboembolism in pregnancy rescued using transcatheter thrombectomy. *Int Heart J* 2007;48:269-276.
30. Brown HL, Hiett AK. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: diagnosis, complications and management. *Obstet Gynecol Clin* 2010;53:345-359.