

Hemoglobinopatía y trombofilia durante el embarazo

Dr. Anuja Patilⁱ and Dr Seema Quasimⁱⁱ

ⁱAnaesthetic Registrar, ⁱⁱ Consultant Anaesthetist
University Hospitals Coventry and Warwickshire, UK

Editado por

Dr. Gillian Abirⁱ and Dr. James Brownⁱⁱ

ⁱStanford University, USA; ⁱⁱBritish Columbia Women's Hospital, Canada

Traducido por

Dr. Diego Carrasquel Dotzauerⁱⁱⁱ

ⁱⁱⁱSociedad Venezolana de Anestesiología, Caracas.



ANAESTHESIA
TUTORIAL OF THE WEEK

www.wfsahq.org

17 de enero de 2017

Correspondencia a atotw@wfsahq.org

PREGUNTAS

Antes de continuar, trate de contestar las siguientes preguntas. Las respuestas pueden encontrarse al final del artículo, junto con una explicación. **Por favor responda verdadero o falso:**

1. Talasemia:

- Es una alteración hereditaria autosómica dominante
- La alfa talasemia mayor, causa anemia dependiente de las transfusiones
- La patología cardíaca es la causa de muerte más común en pacientes con talasemia mayor
- La recuperación intraoperatoria de eritrocitos está contraindicada
- Establecer una vía aérea definitiva, puede ser difícil en estas pacientes

2. En relación al manejo de la anemia falciforme durante el embarazo:

- El objetivo primario es prevenir la crisis falciforme
- Se recomienda epidural temprana para el parto
- Múltiples anticuerpos anti-eritrocitarios son comunes
- La recuperación intraoperatoria de eritrocitos debe ser utilizada en pacientes sometidas a cesárea
- Debe mantenerse la normotermia

3. Trombofilia hereditaria

- Causa un estado hipercoagulable
- Las Proteína C y S poseen actividad pro-coagulante
- La profilaxis con heparinas de bajo peso molecular se recomienda precozmente durante el embarazo y debe ser suspendida después del parto
- El bloqueo central debe ser evitado por 12 horas después de haberse administrado una dosis terapéutica de heparina de bajo peso molecular
- Los anticoagulantes orales son seguros durante todo el embarazo

Puntos Clave

- Las hemoglobinopatías se presentan con anemia de gravedad variable en las mujeres embarazadas; Su manejo debe involucrar un equipo multidisciplinario
- Los anticuerpos contra glóbulos rojos son comunes debido a repetidas transfusiones de sangre. Sangre con pruebas cruzadas debe ser preparada y estar disponible durante el período del periparto.
- El tromboembolismo es la causa más común de muerte materna directa registrada en el Reino Unido, 2009-2012 (MBRRACE 2014)¹
- La profilaxis con heparina de bajo peso molecular se recomienda para los pacientes con trombofilia en el período pre y postparto.

INTRODUCCIÓN

Los avances recientes en el tratamiento de las alteraciones hematológicas han redundado en mejores resultados en los pacientes. Un número creciente de mujeres embarazadas con trastornos hematológicos se presentan durante el período perinatal. Es esencial para los anestesiólogos entender la fisiopatología de la enfermedad y los principios de su manejo. Este tutorial pretende centrarse en las hemoglobinopatías y trastornos de trombofilia durante el embarazo y sus implicaciones en el manejo anestésico.

HEMOGLOBINOPATÍAS

Las hemoglobinopatías son trastornos hereditarios autosómicos recesivos que se caracterizan por anomalías de una de las cadenas de globina de la molécula de hemoglobina (Figura 1). Esto puede ser debido a la menor síntesis de proteínas de globina normal (p. ej., talasemia) o a síntesis defectuosa (p. ej. enfermedad de células falciformes). Las hemoglobinopatías, comúnmente, se presentan con anemia de gravedad variable. Asesoramiento

preconcepcional y despistaje prenatal para el diagnóstico, se ofrecen a las pacientes con hemoglobinopatías conocidas. El manejo perinatal multidisciplinario incluye especialidades como hematología, obstetricia, cardiología y anestesiología.

TALASEMIA

Los síndromes de talasemia son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios caracterizados por la reducción o ausencia de subunidades de cadena de globina de la hemoglobina. Por ejemplo, hay menor síntesis de cadenas de globina beta y alfa en la talasemia beta y alfa respectivamente. Esto causa la precipitación de la globina dentro de los glóbulos rojos, generando fragilidad y muerte celular (Figura 2). La talasemia se presenta con un espectro de características clínicas.

- **Talasemia beta homocigótica (talasemia mayor)** es una forma severa de la enfermedad, dando por resultado anemia dependiente de transfusión
- **Talasemia alfa mayor homocigótica**, denominada Hb Barts (Hidrops Fetalis) se caracteriza por la ausencia de cadenas alfa por lo que se forman tetrámeros de gamma globulina. Esta condición es fatal in útero y resulta en aborto espontáneo.
- **Forma heterocigótica (rasgo talasémico)** es una enfermedad menos severa debido a la síntesis reducida de cadenas alfa o beta, que se presenta como anemia microcítica. leve a moderada.

La supervivencia de los pacientes con talasemia beta ha mejorado significativamente con transfusiones regulares de sangre y la terapia de quelación. Las transfusiones repetidas de glóbulos rojos eventualmente llevan a complicaciones debido a la deposición de hierro en los órganos principales. La experiencia en el manejo de mujeres embarazadas con talasemia mayor sigue siendo limitada, ya que afecta a la fertilidad.

La insuficiencia cardíaca es la principal causa de muerte en el 50% de los pacientes con beta talasemia.² La electrocardiografía estándar y la ecocardiografía, se recomiendan para monitorear la función cardíaca. La RMN cardiovascular puede realizarse para evaluar la carga de hierro miocárdica y es segura su realización durante el embarazo. La RMN puede establecer el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y arritmias secundarias a siderosis miocárdica.³ La deposición del hierro en otros órganos puede causar diabetes, hipotiroidismo, disfunción hepática y eritropoyesis extramedular.

Agentes quelantes utilizados comúnmente incluyen: Metesilato de Desferroxamina (subcutánea o infusión intravenosa), Deferiprona y Deferasirox.

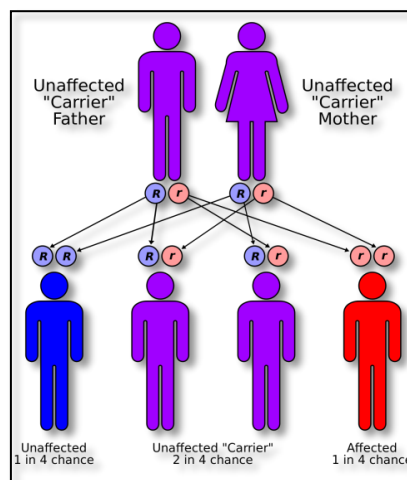


Figura 1. Herencia autosómica recesiva de la talasemia

Manejo Anestésico Obstétrico

- Vía Aérea** La eritropoyesis extramedular puede causar deformidades maxilofaciales (por ejemplo, hipertrofia maxilar y paladar arqueado alto). La ventilación con máscara y la intubación pueden ser difíciles.
- Respiratorio** La enfermedad pulmonar restrictiva puede estar presente debido a fibrosis pulmonar y deformidades de la pared torácica secundaria a eritropoyesis extramedular.
- Cardiaco** La disfunción miocárdica es común, debida directamente a la deposición de hierro y secundaria a la anemia crónica. Una evaluación funcional reciente mediante ecocardiografía es esencial antes de la anestesia. Los niveles plasmáticos de hierro y ferritina, son guía para la terapia de quelación en el período perioperatorio.
- Hematológico** La hemoglobina preoperatoria debería mantenerse por encima de 10 g/dL. Tan pronto como la parturienta es admitida en la sala de partos, debe enviarse una muestra para grupo sanguíneo y pantalla de coagulación, ya que en estas pacientes a menudo existen anticuerpos anti glóbulos rojos (debido a transfusiones repetidas). La recuperación de eritrocitos intraoperatoria es recomendable de ser posible.
- Anestesia Neuraxial** El incremento de la incidencia de osteoporosis y deformidades espinales puede causar dificultad en la realización del bloqueo neuraxial, pero no está contraindicado. La severidad de la trombocitopenia debe evaluarse antes de la anestesia neuroaxial en parturientas con hipersplenismo.

La enfermedad tromboembólica venosa es común en pacientes post-esplenectomizadas. Se recomienda el uso de medias de compresión antitrombótica, HBPM y movilización temprana.

Siempre deben observarse las precauciones universales. Vacunas y profilaxis antibiótica postoperatoria se indican en pacientes post-esplenectomizadas para prevenir la infección con organismos encapsulados.

Comorbilidades tales como diabetes, enfermedad hepática e hipotiroidismo deben manejarse en el período perioperatorio.

Consideraciones Anestésicas importantes en la Talasemia Mayor

- La beta talasemia mayor, causa **anemia** dependiente de transfusión. La sobrecarga de hierro se trata con terapia de quelación.
- Las parturientas, potencialmente, tienen una **vía aérea difícil** debido a anomalías maxilofaciales secundarias a eritropoyesis extramedular.
- El **aporte de oxígeno** puede reducirse debido a la anemia y a la alteración de la capacidad de transporte oxígeno de los glóbulos rojos.
- La **insuficiencia cardíaca** es común debido a los depósitos de hierro en el miocardio. Debe evaluarse la función cardíaca.
- La anestesia neuraxial puede ser difícil debido a **deformidades espinales**.

ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

La enfermedad de células falciformes (ECF) es una hemoglobinopatía congénita debido a una mutación en el cromosoma 11, causando que en la sexta posición de la cadena beta, el glutamato sea sustituido por valina, dando por resultado HbS en lugar de HbA. La HbS es inestable y se precipita en condiciones de hipoxia ($PaO_2 < 5.2-6.5$ kPa, SpO_2 85%).⁶ La ECF homocigótica (casi el 100% HbS) resulta en anemia hemolítica crónica, crisis drepanocíticas, daño a múltiples órganos y muerte prematura.⁶ La enfermedad de células falciformes heterocigótica, rasgo drepanocítico o portador drepanocítico (30 – 40% de HbS) resulta en anemia leve. La drepanocitosis (Figura 3) en estos pacientes sólo ocurrirá si la PaO_2 es inferior a 3.2 – 4.0 kPa (SpO_2 40%).⁶ La ECF se asocia con mayor incidencia de complicaciones maternas y fetales tales como aborto espontáneo, parto prematuro, crisis aguda de dolor, restricción del crecimiento fetal y mortalidad materna.



Figura 2. Ahusamiento de HbS en condiciones hipóxicas

Manejo Anestésico Obstétrico

La prevención de la crisis de células falciformes: hasta 50% de pacientes con ECF tendrá una crisis aguda durante el embarazo.⁷ Principios para la prevención de crisis de células falciformes:

- Manejo efectivo del dolor: se recomienda la colocación temprana del catéter peridural para la analgesia. Opiáceos intratecales, analgesia epidural y/o los opiáceos por vía intravenosa/oral deben considerarse para la analgesia postoperatoria tras la cesárea. La administración recurrente de petidina debe evitarse debido al riesgo de convulsiones.⁷
- Evitar la deshidratación: los períodos de ayuno deben reducirse al mínimo, permitir libremente líquidos por vía oral y administrar líquidos por vía intravenosa si de ser necesario.
- Evitar la hipoxia y la acidosis: se debe utilizar oxígeno suplementario teniendo como meta saturaciones de oxígeno $\geq 95\%$. El temblor debe evitarse ya que aumenta el consumo de oxígeno. La acidosis por hipercapnia debe evitarse bajo anestesia general. Análisis de gases en sangre arterial deben realizarse si la saturación es baja.
- Evitar hipotermia: mantener a temperatura ambiente la sala de partos o quirófano para prevenir la hipotermia. Utilizar métodos de calentamiento activos y monitorear la temperatura de la paciente.
- Se indica profilaxis antibiótica de rutina según el procedimiento operativo que se está llevando a cabo.

Consideraciones Hematológicas

- Hay una mayor incidencia de anticuerpos contra glóbulos rojos debido a las múltiples transfusiones de sangre. Este riesgo de aloinmunización se reduce significativamente si la sangre es comprobada para los antígenos C, E y Kell. Las pruebas cruzadas deben ser CMV-negativos.
- Si la exanguinotransfusión aguda es necesaria para el tratamiento de una complicación falciforme, puede ser apropiado continuar el régimen de transfusión durante el resto del embarazo.⁷
- Mujeres embarazadas de alto riesgo (gestación múltiple, multiparidad) deben considerarse para transfusiones regulares.
- La recuperación de eritrocitos está contraindicada en pacientes con ECF, debido a la deformación de las células rojas durante el procesamiento de la sangre.

- La sobrecarga de hierro es común en pacientes que reciben transfusiones de sangre repetidas. Los niveles de ferritina sérica y los efectos de la deposición de hierro en el cuerpo deben ser considerados e investigados (ver talasemia).
- La disfunción cardíaca puede ocurrir debido a la sobrecarga de hierro por transfusiones repetidas. Electrocardiograma y ecocardiografía deben realizarse para evaluar la función cardíaca (ver talasemia).
- Puede ocurrir hipertensión pulmonar secundaria a crisis veno-oclusivas repetidas, conduciendo a infarto pulmonar y fibrosis.

Consideraciones Anestésicas importantes en la Enfermedad de Células Falciformes

- La enfermedad de células falciformes es una condición homocigótica donde los pacientes tienen niveles de casi 100% de hemoglobina S. Repetidas crisis veno-oclusivas causan **daño orgánico extenso**.
- El **manejo multidisciplinario** debe involucrar a obstetras, anestesiólogos, hematólogos y el equipo de manejo de dolor.
- Deben tomarse las medidas apropiadas para **evitar los factores desencadenantes** de crisis de células falciformes.
- La enfermedad de células falciformes es una **contraindicación para la recuperación de eritrocitos**.
- Múltiples anticuerpos contra glóbulos rojos son comunes debido a transfusiones de sangre repetidas; debe existir sangre disponible con pruebas cruzadas CMV-negativa.
- La **analgesia basada en opioides** puede considerarse como una alternativa a la analgesia neuraxial durante la crisis de células falciformes, sin embargo algunos pacientes exhiben tolerancia a los opioides.

TROMBOFILIAS

La trombofilia es una condición caracterizada por una predisposición a la formación de trombos debido a la alteración del equilibrio normal entre los mecanismos pro-trombóticos y antitrombóticos. Las trombofilias hereditarias se producen debido a la deficiencia de alguno de los anticoagulantes naturales. Trombosis y tromboembolismo fueron la principal causa de mortalidad materna directa en el Reino Unido entre 2010-12¹

Los cambios fisiológicos normales que ocurren durante el embarazo lo hacen un estado hipercoagulable. También existen alteraciones anatómicas durante el embarazo que aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso, por ejemplo, éstasis venoso en los miembros inferiores, secundario a la compresión aortocava. La lesión de la pared vascular se produce después del parto vaginal o cesárea. Así, los tres factores de la tríada de Virchow están presentes durante el embarazo y en el período de post parto, aumentando el riesgo de tromboembolismo. En las parturientas con trombofilia hereditaria subyacente, aumentan más los riesgos de un evento trombótico y esta puede ser su primera presentación.

Estas pacientes también están en mayor riesgo de retraso de crecimiento intrauterino, pérdida recurrente de embarazos, desprendimiento prematuro de placenta, preeclampsia y también hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (síndrome HELLP).

Cambios hemostáticos durante el embarazo:^{8, 9}

Los cambios pro-trombóticos se caracterizan por niveles perceptiblemente crecientes de factores VII, VIII, X, fibrinógeno y factor von Willebrand. Los mecanismos anti-trombóticos son menos eficientes debido a la reducción de la actividad de la proteína S y al aumento de la resistencia a la proteína C activada (APC). También se incrementa la actividad de los inhibidores fibrinolíticos e inhibidores del activador de plasminógeno.

Trombofilias Hereditarias	Trombofilias Adquiridas
Inadecuada inhibición de la coagulación (Mayor riesgo de trombosis) Deficiencia de Antitrombina Deficiencia de Proteína C Deficiencia de Proteína S	Síndrome Anti-fosfolípido Anticuerpos Antifosfolípido: anticoagulante lúpico, anticuerpos anti-cardiolipina o anticuerpos contra la glicoproteína β_2 .
Aumento de la actividad Pro coagulante (Menor riesgo de trombosis) Mutación del Factor V Leiden Mutaciones de Protrombina G20210A	Anticuerpos adquiridos contra factores de coagulación

Figura 3: Clasificación de las trombofilias

FACTOR V LEIDEN

La mutación del factor V Leiden es una causa frecuente de trombofilia hereditaria. Esta mutación en el gen del factor V, hace resistente al factor V a la acción de la APC a pesar de niveles normales del factor V. Las parturientas afectadas tienen un riesgo 5-10 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso.

DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA

La antitrombina es sintetizada en el hígado. Inhibe la coagulación mediante la inhibición de la trombina y los factores IXa, Xa, XIa y XIIa. La heparina potencia el efecto del complejo trombina-antitrombina. La deficiencia congénita de antitrombina es una condición heterocigótica con disminución de la producción. La deficiencia de la antitrombina puede producirse generalmente debido al aumento del consumo (por ejemplo, sepsis, coagulación intravascular diseminada).

DEFICIENCIA DE PROTEÍNA C/ PROTEÍNA S

La proteína C es una glicoproteína dependiente de vitamina K producida en el hígado. Es activada por la trombina a APC en la membrana celular. APC, junto con su cofactor proteína S, inhiben la coagulación inactivando los factores Va y VIIIa. Deficiencias de proteína C/proteína S conducen a una actividad continua del factor Va y factor VIIIa, predisponiendo así a trombosis en las parturientas.

Dependiendo de la evaluación del riesgo de eventos tromboembólicos, las parturientas con una de las trombofilias hereditarias antes descritas, pueden recibir anticoagulación durante el embarazo. Las consideraciones anestésicas para la parturienta anticoagulada se indican más adelante en esta página.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF)

Se trata de una condición autoinmune que se caracteriza por la presencia de anticuerpos frente a fosfolípidos de membrana (anticoagulante lúpico o anticuerpos anti-cardiolipina). Los anticuerpos inhiben complejos de fosfolípidos y proteínas que desempeñan un papel en la hemostasia. Sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto para la trombosis en esta condición.

El SAF está asociado con mayor riesgo de:

- Episodios tromboembólicos venosos y/o arteriales
- Abortos recurrentes
- Pre-eclampsia
- Abruption placentae
- Complicaciones cardíacas, como la trombosis coronaria
- Hipertensión pulmonar

Las pacientes comúnmente se tratan con aspirina y HBPM profiláctica desde el inicio del embarazo. La HBPM debe continuarse después del parto, ya que el riesgo de eventos tromboembólicos es mayor en el período post-parto.

Prevención del tromboembolismo venoso durante el embarazo y el puerperio¹⁰

- Todas las mujeres deben realizarse una evaluación de riesgo para trombosis venosa antes del embarazo o tempranamente al estar embarazadas
- La evaluación de riesgo debe repetirse si las mujeres son hospitalizadas o desarrollan otros problemas intercurrentes. La evaluación de riesgos debe repetirse otra vez intra parto o inmediatamente después del parto.
- A mujeres con tromboembolismo venoso previo asociado a deficiencia de antitrombina o APS, se les debe ofrecer profilaxis prenatal con dosis altas de HBPM (profiláctica o terapéutica) y debe continuarse durante 6 semanas después del parto o hasta que se retorne a la terapia anticoagulante oral después del parto.
- Las mujeres deben controlarse en conjunto con un hematólogo con experiencia en trombosis en el embarazo.

Consideraciones anestésicas para pacientes que reciben heparinas de bajo peso molecular¹⁰

- El bloqueo neuroaxial central se debe evitar por al menos 12 horas después de una dosis profiláctica de HBPM y 24 horas después de una dosis terapéutica de HBPM. El uso de heparina no fraccionada debe ser considerado.
- Se debe evitar HBPM durante al menos 4 horas después de la anestesia espinal o el retiro del catéter epidural.
- No se debe retirar el catéter epidural al menos 12 horas después de la última dosis de HBPM.
- La primera dosis profiláctica de HBPM debe administrarse tan pronto como sea posible después del parto si no hay hemorragia postparto o si la parturienta recibió anestesia neuraxial.
- En caso de coagulopatía severa antes del parto, hemorragia postparto o sospecha de sangrado intraabdominal, métodos mecánicos de profilaxis (por ejemplo, medias de compresión intermitente) ayudan a reducir el riesgo hasta que se considere seguro administrar la primera dosis de HBPM.
- Parturientas recibiendo HBPM prenatal antes de la cesárea electiva, deben tener el tiempo y dosis de HBPM ajustados para permitir una ventana adecuada para la anestesia neuraxial.

RESUMEN

El manejo de mujeres embarazadas con trastornos hematológicos preexistentes puede ser difícil. Una comprensión clara del proceso de la enfermedad y las implicaciones en el manejo anestésico es esencial. En pacientes con hemoglobinopatías, los anticuerpos anti glóbulos rojos son comunes debido a repetidas transfusiones de sangre, por lo tanto, sangre con pruebas cruzadas debe encontrarse fácilmente disponible durante el período del periparto. Debe prestarse especial atención al momento de realizar el bloqueo neuraxial central si la paciente está recibiendo

RESPUESTA A LAS PREGUNTAS

1. Talasemia:

- Falso:** La talasemia es un trastorno hereditario autosómico recesivo
- Falso:** La alfa talasemia mayor (hydrops fetalis, Barth) es incompatible con la vida y causa la pérdida temprana del embarazo
- Verdadero:** La enfermedad cardíaca debido a la deposición del hierro miocardio secundaria a repetidas transfusiones de sangre se produce en el 50% de los pacientes
- Falso:** La recuperación eritrocitaria intraoperatoria no está contraindicada
- Verdadero:** Rasgos faciales característicos debido a la eritropoyesis extramedular pueden dificultar el manejo de la vía aérea

2. En relación al manejo de la anemia falciforme durante el embarazo:

- Verdadero:** La crisis de células falciformes puede prevenirse evitando la hipoxia, acidosis, hipotermia.
- Verdadero:** El dolor puede precipitar crisis de células falciformes; se recomienda colocación del catéter epidural tempranamente durante el trabajo de parto.
- Verdadero:** Los anticuerpos contra glóbulos rojos son comunes debido a repetidas transfusiones de sangre
- Falso:** La recuperación eritrocitaria intraoperatoria causa deformación de las células rojas y se debe evitar
- Verdadero:** La normotermia debería mantenerse para evitar la crisis de células falciformes

3. Inherited thrombophilia disorders:

- Verdadero:** La trombofilia aumenta el riesgo de trombosis
- Falso:** Las Proteína C y proteína S inhiben la coagulación inactivando los factores Va y VIIIa.
- Falso:** El tratamiento debe continuarse por 6 semanas después del parto o hasta que se reinicie la terapia de anticoagulación oral
- Falso:** Debe evitarse el bloqueo neuroaxial central por 24 horas después de una dosis terapéutica
- Falso:** Los anticoagulantes orales son teratogénicos y deben evitarse durante el primer trimestre. La Warfarina se utiliza ocasionalmente en parturientas de alto riesgo (ej, válvula cardíaca protésica).¹⁰

REFERENCIAS Y LECTURAS COMPLEMENTARIAS

1. Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–12. MBRACE UK National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford, 2014 (accessed 18th May 2016)
2. Royal college of Obstetricians and Gynaecologists: Management of Beta Thalassaemia in Pregnancy, Green-top Guideline No. 66, March 2014 (accessed 15th May 2016)
3. Kirk P, Roughton M, Porter JB et al. Cardiac T2 magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassaemia major. *Circulation*. 2009;120:1961–8
4. Butwick A, Findley I. Management of pregnancy in a patient with beta thalassaemia. *Int J Obstet Anesth*. 2005;14:351-4

5. Staikou C, Stavroulakis E, Karmanioliou I. A narrative review of peri-operative management of patients with thalassaemia. *Anaesthesia*. 2014;69:494–510
6. Wilson M, Forsyth P, Whiteside J. Haemoglobinopathy and sickle cell disease. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2010;10: 24-28
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Management of Sickle Cell Disease in Pregnancy, Green-top Guideline No. 61, July 2011 (accessed 18th May 2016)
8. Katz D and Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. *Br J Anaesth*. 2015;115(suppl 2):ii75-ii88
9. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 2004;114:409–414
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium, Green-top Guideline No. 37a, April 2015 (accessed 18th May 2016)