



Il tromboembolismo venoso in gravidanza e in puerperio

Epidemiologia.....	2
Introduzione.....	2
I dati italiani.....	2
Valutazione del rischio in gravidanza e in puerperio.....	4
Fattori di rischio materni.....	4
Valutazione del rischio.....	9
Screening delle trombofilie.....	11
Trombofilie congenite	
Trombofilie acquisite	
Quadro clinico.....	12
Trombosi venosa profonda.....	12
Embolia polmonare.....	12
Algoritmi e strumenti diagnostici.....	13
Trombosi venosa profonda.....	13
Embolia polmonare.....	14
Gestione clinica.....	17
Trombosi venosa profonda.....	17
Embolia polmonare.....	17
Terapia.....	18
Farmaci per la terapia anticoagulante.....	18
Profilassi antitrombotica in gravidanza e puerperio.....	19
Trattamento in acuto	
Trattamento di mantenimento	
Trattamento al parto	
Trattamento in puerperio	

La formazione a distanza "Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS): patologia cardiaca e tromboembolica in gravidanza" è stata organizzata dal Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva del Centro Nazionale di Prevenzione e Promozione della Salute (CNaPPS) nell'ambito delle attività di sorveglianza ostetrica coordinate dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Autore: Silvia Salvi, Serena Donati, Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva, Centro Nazionale – CNaPPS-ISS

Revisori:

Stefania Fieni, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

Maria Grazia Frigo, UOS Anestesia e TI Ostetrica, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Roma

Simona Fumagalli, Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Università degli studi di Milano Bicocca

Marco Marietta, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena

Federico Mecacci, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Federico Prefumo, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia

Herbert Valensise, UOC Ginecologia e Ostetricia, Policlinico Casilino, Roma, Università di Roma Tor Vergata

dicembre 2021 - Zadig editore - direttore Pietro Dri - via Ampère 59, Milano - piazza Antonio Mancini 4, Roma

Il documento è stato approvato dalle seguenti Società scientifiche e Federazioni: AOGOI, AGUI, SIAARTI, SIMP, SIGO, FNOPO



Epidemiologia

Punti chiave

- Introduzione
- I dati italiani

Introduzione

Sotto l'unica terminologia di tromboembolismo venoso (TEV) si include sia la trombosi venosa profonda (TVP) sia l'embolia polmonare (EP). A livello mondiale il tromboembolismo venoso, insieme alla emorragia ostetrica, alla sepsi e ai disordini ipertensivi della gravidanza, rientra tra le prime cause di mortalità e morbosità materna. Nel Regno Unito è la terza causa di morte materna diretta.¹

La sua prevalenza è stimata pari a 0,5-2 casi per 1.000 parti²⁻⁴ e può manifestarsi sia durante la gravidanza sia in puerperio, con un tasso stimato pari a 5,4 casi per 10.000 gravidanze durante la gestazione, 7,2/10.000 nell'immediato post partum e 4,3/10.000 nel puerperio.⁵

Rispetto alle donne in età riproduttiva, in gravidanza e in puerperio il rischio di tromboembolismo venoso aumenta di 5-10 volte.⁶ Tale incremento si mantiene analogo nelle prime sei settimane dopo il parto, per poi ridursi lentamente.⁵⁻⁸

I dati italiani

Il Sistema di sorveglianza della mortalità materna, definita come "la morte di una donna durante la gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine, indipendentemente dalla durata e dalla sede della gravidanza, per qualsiasi causa legata o aggravata dalla gravidanza o dal suo *management*, ma non per cause accidentali o incidentali",⁹ adotta una duplice modalità di rilevazione delle morti:¹⁰

- retrospettiva, mediante procedure di *record-linkage* tra schede di morte e schede di dimissione ospedaliera (SDO);
- prospettica, mediante segnalazione dei casi incidenti da parte dei presidi sanitari (PS) e loro revisione critica da parte di professionisti esperti (sorveglianza attiva).

L'approccio retrospettivo offre il vantaggio di rendere disponibili stime affidabili del rapporto di mortalità materna (*maternal mortality ratio*, MMR) in tempi più rapidi e con risorse contenute rispetto all'approccio prospettico. Tuttavia, non permette una analisi dettagliata dei singoli eventi. Il Sistema di sorveglianza attiva,¹¹ attraverso gli audit clinici a livello locale e le indagini confidenziali a livello regionale e nazionale, consente invece di attribuire le cause delle morti materne prese in esame e di rilevare l'eventuale evitabilità dei decessi, oltre a valutare criticamente l'appropriatezza dei percorsi assistenziali adottati. I Paesi che, come l'Italia, si sono dotati di sistemi avanzati (*enhanced*) di sorveglianza della mortalità materna, integrando rilevazione retrospettiva e prospettica, dispongono quindi di una valutazione più accurata e completa del fenomeno.¹²

L'obiettivo della sorveglianza è quello di determinare se e come sia possibile migliorare gli interventi assistenziali messi in atto per prevenire i decessi evitabili in gravidanza ed entro 42 giorni dal suo esito. La sorveglianza si basa su una rete capillare di referenti, distribuiti in ogni PS delle regioni partecipanti. La rete dei PS e dei professionisti coinvolti nelle attività della sorveglianza, coordinata dall'ISS, copre oggi il 95% dei nati in Italia e rappresenta il principale punto di forza dell'*Italian Obstetric Surveillance System* (ItOSS).

Dal 1° febbraio 2013 al 31 dicembre 2017 sono stati segnalati 106 decessi materni nelle regioni partecipanti alla sorveglianza che comprendevano il 73% dei nati del Paese, pari a 1.455.545 nati vivi negli anni presi in esame.¹³

Si rimanda al dossier sulle cardiopatie in gravidanza per una descrizione più approfondita dell'organizzazione e i principali risultati del sistema di sorveglianza ItOSS-ISS.

La [Tabella 1](#) a pagina seguente descrive la classificazione delle morti materne promossa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e adottata dalla sorveglianza ItOSS-ISS.

Tabella 1. Classificazione delle morti materne per causa

Diretta	morte causata da complicazioni ostetriche della gravidanza, del parto e del puerperio, da interventi, omissioni, trattamenti non corretti, o da una catena di eventi che possono risultare da ognuna delle cause precedenti
Indiretta	morte causata da malattie preesistenti o insorte durante la gravidanza, non dovute a cause ostetriche dirette, ma aggravate dagli effetti fisiologici della gravidanza
Tardiva	morte di una donna per cause dirette o indirette, oltre i 42 giorni ma entro 365 giorni dalla conclusione della gravidanza

Le procedure retrospettive di *record-linkage* di flussi sanitari adottate dal sistema di sorveglianza ItOSS tra il 2006 e il 2017 collocano il tromboembolismo venoso al terzo posto tra le cause di morte materna diretta, in analogia a quanto osservato nel Regno Unito.¹ Nel dettaglio, retrospettivamente sono stati identificati 15 decessi da trombosi o tromboembolia pari a un rapporto di mortalità materno specifico di 0,50 ogni 100.000 nati vivi.¹⁴

La sorveglianza attiva, che prevede la segnalazione dei casi incidenti e la loro revisione critica tramite audit e indagini confidenziali, negli anni 2013-2017 ha attribuito 4 casi di morte materna al tromboembolismo venoso, di cui due sono avvenuti in gravidanza e due durante il puerperio. Complessivamente si tratta del 7% (4/53) dei casi di morti dirette segnalati dalle regioni partecipanti, che fanno passare la condizione dal terzo al quarto posto per frequenza rispetto alla stima effettuata ricorrendo alle analisi dei flussi sanitari.^{13,14}

Valutazione del rischio in gravidanza e in puerperio

Punti chiave

- Fattori di rischio materni
- Valutazione del rischio
- Screening delle trombofilie

Fattori di rischio materni

La gravidanza è associata a una serie di modificazioni fisiologiche che comportano uno stato pro coagulativo. L'alterazione dei fattori della coagulazione, l'aumento della stasi venosa, la riduzione della mobilità, la progressiva compressione della vena cava inferiore e dei vasi venosi pelvici da parte dall'utero gravido sono condizioni che facilitano gli eventi tromboembolici.¹⁵

La gravidanza così come il puerperio sono caratterizzati dalla presenza di tutte e tre le componenti della triade di Virchow: stasi venosa, danno endoteliale e stato pro coagulativo. Il parto è associato a lesioni vascolari e cambiamenti della superficie uteroplacentare, che probabilmente contribuiscono all'aumento del rischio di tromboembolismo venoso nell'immediato post partum.¹⁶

Il tromboembolismo venoso in gravidanza e in puerperio riconosce diversi fattori di rischio, che in accordo a quanto proposto dalle linee guida del *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) pubblicate nel 2015,¹⁷ possono essere classificati in:

1. preesistenti la gravidanza;
2. legati alla gravidanza in corso;
3. transitori/di nuova insorgenza.

Questi ultimi, in quanto transitori, sono potenzialmente reversibili o, se di nuova insorgenza, possono manifestarsi anche solo nelle fasi più avanzate della gravidanza. Per tale motivo è importante che, dopo la prima valutazione del rischio di tromboembolismo venoso da eseguirsi in fase preconcezionale o nel primo trimestre di gravidanza, questa venga ripetuta nel corso della gravidanza e nuovamente nel post partum. Sulla base dell'effetto cumulativo dei fattori associati è possibile identificare diversi livelli di rischio cui applicare in modo differenziato le misure di profilassi.¹⁷ A distanza di 6 anni dalla pubblicazione delle linee guida RCOG, il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ha pubblicato un aggiornamento della linea guida "Antenatal care" che include un documento specifico sui fattori di rischio per tromboembolismo venoso in gravidanza. Nel rispetto della metodologia adottata dalla linea guida del NICE, il documento "*Risk factors for venous thromboembolism in pregnancy*"¹⁸ offre, per la prima volta in letteratura, una disamina che grada le evidenze disponibili sui fattori di rischio per tromboembolismo venoso in gravidanza mediante il sistema GRADE.

Nel documento del NICE i diversi fattori di rischio vengono distinti in tre categorie: "fattori con associazione coerente e indipendente" con l'aumento del rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza, "fattori con associazione indipendente ma non coerente" e "fattori privi di associazione". Una sintesi di questa distinzione dei fattori di rischio proposta dal NICE è proposta in [Tabella 2](#).

Tabella 2. Fattori di rischio per tromboembolia venosa distinti per livello di associazione, in accordo al documento del NICE "*Risk factors for venous thromboembolism in pregnancy*"¹⁹

Fattori con associazione indipendente e coerente
Pregresso tromboembolismo venoso
Mutazione G20210A della protrombina
Malattie infiammatorie intestinali
Diabete pre gestazionale
Varicosità venosa
Ospedalizzazione
Iperemesi
Infezione (senza specifica della tipologia)
Emorragia ante partum
Gruppo sanguigno di tipo A
Basso stato socio-economico
Trasfusioni prima della gravidanza
Aborto tardivo
Infezione delle vie urinarie
Alcuni farmaci (vedi)

Fattori con associazione indipendente ma non coerente
Età materna
Indice di massa corporea (BMI)
Gruppo sanguigno di tipo B
Iperensione gestazionale
Procreazione medicalmente assistita (PMA)
Gravidanza multipla
Parità
Preeclampsia
Fumo di sigaretta
Fattori privi di associazione
Infezione acuta del tratto respiratorio
Tumori (senza specifica della tipologia)
Diabete gestazionale
Iperensione gestazionale e cronica
Gruppo sanguigno Rh positivo
Ictus
Vasculopatia
Trombofilia (senza specifica della tipologia)

Ritenendo la classificazione del RCOG utile per la pratica clinica, riportiamo a seguire una sua integrazione con le prove emerse dal nuovo documento del NICE.¹⁸ L'impianto della distinzione dei fattori di rischio nelle tre classi proposte dal RCOG è stato mantenuto, avendo cura di adottare nella descrizione dei singoli fattori di rischio le prove emerse dall'aggiornamento del NICE. Si tratta quindi di un adattamento, indisponibile nei due documenti originali, curato appositamente per questo dossier con l'obiettivo di facilitare i professionisti sanitari nell'integrare le nuove prove in uno schema già familiare. Nell'elenco a seguire sono stati riportati **in grassetto** i fattori di rischio definiti dal NICE con associazione "coerente e indipendente" con l'aumento di rischio di tromboembolismo venoso.

▪ **Fattori di rischio preesistenti la gravidanza**

- **Progresso tromboembolismo venoso:** le donne con storia di tromboembolismo venoso hanno un rischio aumentato di ricorrenza, stimato pari al 2-11% sia in gravidanza sia in puerperio.⁴ Il rischio di ricorrenza non presenta differenze secondo l'epoca gestazionale.^{19,20} Prove da studi osservazionali prospettici e retrospettivi^{19,20} suggeriscono che il tasso di ricorrenza in gravidanza sia minore qualora il primo evento sia ascrivibile a un fattore di rischio noto (per esempio evento traumatico, lunga ospedalizzazione, uso di estroprogestinici) non più presente al momento della gravidanza. Anche il NICE inserisce la storia di pregresso tromboembolismo venoso tra i fattori con associazione coerente e indipendente con aumentato rischio, sebbene le prove a favore di tale dato^{21,22} siano di bassa qualità¹⁸.
- Trombofilie congenite (mutazione del fattore V Leiden, **mutazione G20210A della protrombina**, deficit di proteina S, proteina C e di antitrombina) e acquisite (persistente positività del lupus anticoagulant, degli anticorpi anti-cardiolipina e anti beta2-glicoproteina I): la presenza di una trombofilia è associata al 20-50% dei casi di tromboembolismo venoso in gravidanza e durante il puerperio.¹⁵ La [Tabella 3](#) a pagina seguente descrive il rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza associato a ciascuna forma di trombofilia congenita.²³ Trombofilie congenite ad alto rischio sono considerate: deficit di antitrombina, deficit di proteina C e proteina S, omozigosi per il fattore V Leiden e protrombina G20210A e la doppia eterozigosi per V Leiden e protrombina G20210A; a basso rischio sono invece l'eterozigosi per il V Leiden e per la protrombina G20210A. Nella revisione del NICE è riportata la sola mutazione della protrombina G20210A associata in modo indipendente e coerente a un aumento del rischio di tromboembolismo venoso, in quanto dimostrata associata, in uno studio caso-controllo, a un significativo incremento del rischio (odds ratio 16,3, limiti di confidenza al 95% da 6,3 a 42,3).²⁴ L'associazione tra la presenza di una trombofilia, senza specifica della tipologia, e l'aumento del rischio di tromboembolismo venoso è sostenuta da uno studio di scarsissima qualità¹⁸ e pertanto le trombofilie, senza specifica della tipologia, non vengono ritenute allo stato attuale fattori associati a un aumentato rischio di tromboembolismo venoso.²¹

Tabella 3. Stima del rischio di tromboembolismo venoso (TEV) associato alle diverse trombofilie congenite (Adattato da Practice Bulletin Inherited Thrombophilias in Pregnancy, 2018)

Tipo di trombofilia	Prevalenza nella popolazione generale (%)	Rischio di TEV in gravidanza (%) (senza storia pregressa)	Rischio di TEV in gravidanza (%) (con storia pregressa)
Fattore V Leiden in eterozigosi	1-15	0,5-3,1	10
Fattore V Leiden in omozigosi	<1	2,2-14,0	17
Protrombina G20210A in eterozigosi	2-5	0,4-2,6	>10
Protrombina G20210A in omozigosi	<1	2-4	>17
Doppia eterozigosi per fattore V Leiden/Protrombina G20210A	0,01	4-8,2	>20
Deficit di antitrombina	0,02	0,2-11,6	40
Deficit di proteina C	0,2-0,4	0,1-1,7	4-17
Deficit di proteina S	0,03-0,13	0,3-6,6	0-22

- Comorbidità, tra le quali il RCOG²⁵ include: le neoplasie, le malattie autoimmuni, le **malattie infiammatorie intestinali**, le cardiopatie, la sindrome nefrosica, il **diabete di tipo 1** con nefropatia, condizioni mediche associate a paraplegia, l'anemia falciforme, l'uso di terapie parenterali. Le neoplasie in gravidanza tuttavia non emergono, nella recente revisione pubblicata dal NICE, come associate a un aumento del rischio di tromboembolismo venoso (aIRR 1,97, limiti di confidenza al 95% da 0,87 a 4,44)²⁶ anche se le prove disponibili sono di bassa qualità. Per questo motivo il documento del NICE¹⁸ inserisce i tumori tra i fattori non associati a un aumento del rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza. Sempre in base al documento del NICE, tra le malattie autoimmuni, le malattie infiammatorie intestinali sono associate a un aumento del rischio di tromboembolismo venoso in modo indipendente e coerente,^{26,27} così come il diabete pre gestazionale^{18,26}. Il diabete gestazionale invece non è dimostrato associarsi a un rischio aumentato di tromboembolismo venoso in gravidanza.²¹
- **Obesità**: definita come indice di massa corporea ≥ 30 kg/m², valutato con il peso preconcezionale o se non disponibile il peso materno misurato quanto prima in gravidanza, l'obesità risulta associata, in due studi giudicati dal NICE di bassa qualità,¹⁸ a un aumento del rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza con un odds ratio compreso tra 3,2 e 9,7.^{28,29} Tale aumento del rischio non è stato tuttavia confermato in altri studi. Alla luce di tali dati, il NICE inserisce l'indice di massa corporea elevato tra i fattori con associazione indipendente e non coerente di aumentato rischio per tromboembolismo venoso in gravidanza.¹⁸
- **Parità ≥ 3** : le prove a supporto dell'incremento del rischio di tromboembolismo venoso correlato all'alta parità presenti in letteratura sono identificate dal NICE come di bassa qualità e contraddittorie;¹⁸ la parità ≥ 3 emerge come fattore di rischio in un singolo studio (odds ratio 2,80, limiti di confidenza al 95% da 1,8 a 4,4)³⁰ ma non viene confermato in altri studi.^{21,22} La nulliparità risulta associata a un significativo aumento del rischio (odds ratio 2,90, limiti di confidenza al 95% da 2,1 a 3,9) in uno studio con prove di bassa qualità.²⁶ Alla luce di tali considerazioni, la parità viene considerata dal NICE un fattore con associazione indipendente ma non coerente per aumento del rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza.
- **Varicosità venosa**: le vene varicose sono un fattore di rischio per tromboembolismo venoso;²⁶ sebbene l'evidenza sia di bassa qualità, le vene varicose sono incluse dal NICE tra i fattori di rischio con associazione coerente e indipendente.¹⁸
- **Fumo di sigaretta**: le prove inerenti l'associazione tra il fumo di sigaretta e l'aumentato rischio di tromboembolismo venoso non sono conclusive, se infatti uno studio conferma l'aumento del rischio di tromboembolismo venoso di quasi sei volte in donne che fumano in gravidanza,²⁸ altri studi non confermano l'associazione.^{21,26,30,31} Pertanto, il NICE conclude che il fumo di sigaretta sia da considerare un fattore con associazione indipendente ma non coerente di aumento del rischio di tromboembolismo venoso.
- **Età materna >35 anni**: il RCOG identifica nell'età materna superiore ai 35 anni un fattore di rischio per tromboembolismo venoso sia in gravidanza sia in puerperio.¹⁷ Nonostante le prove a riguardo non siano conclusive, dati da studi osservazionali caso-controllo hanno confermato un aumento del rischio di tromboembolismo venoso con un odds ratio ai limiti della significatività statistica, compreso tra 1,2 e 1,4 (limiti di confidenza al 95% da 1,0 a 2,0).^{5,30,32} In considerazione dei limiti delle prove attualmente

disponibili il NICE conclude che l'età materna sia da ritenersi un fattore con associazione indipendente ma non coerente di aumentato rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza.¹⁸

▪ **Fattori di rischio legati alla gravidanza in corso**

- Gravidanza multipla: le prove relative all'aumento del rischio di tromboembolismo venoso nelle gravidanze multiple non sono a tutt'oggi conclusive, se alcuni studi evidenziano che la gravidanza multipla costituisce un fattore significativamente associato al rischio di tromboembolismo venoso con un odds ratio compreso tra 2,10 e 4,2 (limiti di confidenza al 95% da 1,0 a 9,7),^{30,32} altri non confermano tale associazione;^{26,31} pertanto il NICE inserisce la gravidanza multipla tra i fattori con associazione indipendente ma non coerente.
- Emorragia del post partum definita come perdita ematica superiore a 1,000 ml: risulta associata a un aumentato rischio di tromboembolismo venoso (odds ratio 4,1, limiti di confidenza al 95% da 2,3 a 7,3).³³
- Taglio cesareo: una metanalisi ha evidenziato che il taglio cesareo è un fattore di rischio indipendente per tromboembolismo venoso, con un'incidenza stimata di circa 3 casi per 1.000 tagli cesarei, ovvero quasi quattro volte più alta rispetto al parto eutocico.³⁴ Il rischio di tromboembolismo venoso cresce ulteriormente se il taglio cesareo è complicato da infezione:³³ in caso di taglio cesareo eseguito in urgenza, il rischio di tromboembolismo venoso in puerperio è doppio rispetto al taglio cesareo elettivo e quattro volte rispetto al parto eutocico.³³
- Preeclampsia: le prove riguardo al ruolo della preeclampsia come fattore di rischio di tromboembolismo venoso non sono conclusive, se infatti un singolo studio descrive un aumento del rischio,³⁵ altri studi non ne confermano l'associazione.^{21,22,30,31} Alla luce di tali prove il NICE conclude nel ritenere la preeclampsia un fattore con associazione indipendente e non coerente. Né l'ipertensione gestazionale né l'ipertensione cronica si associano a un aumento del rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza.^{21,22,26,35}
- Morte endouterina nella gravidanza in corso: la morte endouterina si associa a un aumento del tasso di incidenza di tromboembolismo venoso in puerperio di sei volte rispetto alle gravidanze con buon esito neonatale.²⁶
- Parto pretermine (<37 settimane): è segnalato dal RCOG come associato a un rischio aumentato di tromboembolismo venoso.¹⁷
- Travaglio prolungato oltre le 24 ore e parto operativo vaginale rotazionale o allo stretto medio sono due condizioni segnalate dal RCOG come fattori associati a un rischio aumentato di tromboembolismo venoso.¹⁷

▪ **Fattori di rischio transitori o di nuova insorgenza**

- Qualsiasi procedura chirurgica in gravidanza e in puerperio (per esempio un'appendicectomia), l'**ospedalizzazione** e l'allettamento ≥3 giorni rappresentano fattori di rischio per tromboembolismo venoso.¹⁷ Due studi di coorte^{26,31} identificano nell'ospedalizzazione in gravidanza un fattore associato a un significativo aumento del rischio di tromboembolismo venoso. Tale rischio appare inoltre più alto se il ricovero si verifica durante il primo o secondo trimestre di gestazione piuttosto che durante il terzo. Pertanto, l'ospedalizzazione viene inserita dal NICE¹⁸ tra i fattori con associazione coerente e indipendente a un rischio aumentato di tromboembolismo venoso.
- **Iperemesi**: due studi di coorte^{21,26} identificano nell'iperemesi un fattore associato a un significativo aumento del rischio di tromboembolismo venoso, per cui il NICE inserisce l'iperemesi tra i fattori con associazione coerente e indipendente per aumentato rischio di tromboembolismo venoso. La rilevanza di tale fattore risiede soprattutto nel fatto che l'iperemesi e la disidratazione materna a essa correlata si manifestano spesso precocemente in gravidanza quando si rischia di non aver ancora effettuato una appropriata stima del rischio trombotico.¹⁷ Nelle donne ricoverate per iperemesi è dunque raccomandato avviare la profilassi eparinica, da interrompere quando il quadro clinico si sia risolto.¹⁷
- **Sindrome da iperstimolazione ovarica** (solo nel primo trimestre): il RCOG e l'*American Society of Hematology* raccomandano che le donne con sindrome da iperstimolazione ovarica siano sottoposte a profilassi eparinica nel primo trimestre.^{17,36}
- **Tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA)**: uno studio ha valutato l'associazione tra PMA e il rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza²⁹ evidenziando un significativo aumento del rischio durante il primo trimestre; tale aumento del rischio, tuttavia, non si conferma per le donne che ricevono *transfer* di embrioni congelati.²⁹ In considerazione della mancanza di disponibilità di ulteriori prove, il NICE inserisce la PMA tra i fattori con associazione indipendente ma non coerente per aumentato rischio di tromboembolismo venoso.¹⁸

-
- **Sepsi o infezioni che richiedano ospedalizzazione o trattamento antibiotico in vena** rientrano tra i fattori di rischio identificati dal RCOG come transitori.¹⁷ In generale, l'infezione come diagnosi di dimissione ospedaliera o che abbia richiesto un trattamento antibiotico in gravidanza è dimostrata associata a un aumento del rischio di tromboembolismo venoso,³¹ per cui nel documento del NICE l'infezione viene inserita tra i fattori con associazione coerente e indipendente di tromboembolismo venoso.¹⁸ Tra le tipologie di infezioni indagate, le infezioni acute del tratto respiratorio non appaiono modificare il rischio di tromboembolismo venoso nelle donne in gravidanza²⁶ e sono pertanto incluse dal NICE¹⁸ tra i fattori privi di associazione. Le **infezioni delle vie urinarie** sono invece associate a un aumento del rischio di tromboembolismo venoso in modo indipendente e coerente.²⁶ Sebbene non sia oggetto del documento del NICE e delle linee guida RCOG, riteniamo opportuno segnalare che per quanto riguarda l'infezione da SARS-Cov-2 in gravidanza è plausibile un aumento del rischio di eventi trombotici legati ad aspetti immunomediati. Tuttavia, i dati attualmente disponibili, benché non conclusivi, non confermano un aumento del rischio di tromboembolismo venoso.³⁷
- Viaggio aereo a lunga percorrenza, definito come superiore alle 8 ore: rientra tra i fattori di rischio da comunicare alle donne in gravidanza.¹⁷

Riteniamo infine utile una breve disamina dei fattori di rischio per tromboembolismo venoso in gravidanza che, non inclusi nel *practice bulletin* del RCOG,¹⁷ sono tuttavia emersi nella revisione elaborata dal NICE come associati in modo indipendente e coerente con un aumento del rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza (riportati **in grassetto** di seguito).

- **Emorragia ante partum:** uno studio retrospettivo di coorte basato sulla popolazione evidenzia un incremento del rischio di tromboembolismo venoso in caso di emorragia ante partum.²² Sebbene l'evidenza a supporto di tale associazione sia limitata e giudicata di bassa qualità,¹⁸ il NICE inserisce l'emorragia ante partum tra i fattori da considerare associati a un aumento del rischio di tromboembolismo venoso in modo indipendente e coerente.
- Gruppo sanguigno materno: nonostante le prove di bassa o bassissima qualità, due studi caso-controllo^{32,38} e uno studio di coorte³⁹ identificano un aumento del rischio stimato compreso tra 1,78 e 3,9 legato al **gruppo sanguigno di tipo "A"** quando paragonato al gruppo zero; i dati non sono invece conclusivi per quanto riguarda il gruppo sanguigno di tipo "B". Pertanto, il NICE inserisce il solo gruppo sanguigno di tipo "A" tra i fattori di rischio con associazione indipendente e coerente.
- **Basso stato socio-economico:** il NICE¹⁸ inserisce tra i fattori di rischio con associazione coerente e indipendente all'aumentato rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza il basso stato socio-economico, come evidenziato da uno studio di coorte.²²
- **Trasfusioni prima della gravidanza:** il NICE¹⁸ inserisce tra i fattori di rischio con associazione coerente e indipendente all'aumentato rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza l'aver eseguito trasfusioni prima della gravidanza, come rilevato da uno studio di coorte.³⁹
- **Aborto tardivo:** l'aborto tardivo definitivo come la spontanea interruzione della gravidanza dopo le 10 settimane di gestazione è stato associato a un aumentato rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza da uno studio caso-controllo. In considerazione di tale incremento del rischio, pur considerando la bassa qualità dello studio, l'aborto tardivo è inserito dal NICE tra i fattori di rischio con associazione coerente e indipendente.¹⁸
- **Farmaci:** sebbene con prove di scarsa qualità, il NICE inserisce l'uso di alcuni farmaci come fattore di rischio con associazione coerente e indipendente sulla base dei risultati di uno studio di coorte nel quale i seguenti farmaci sono risultati associati a un significativo incremento del rischio di tromboembolismo venoso:²¹ inibitori di pompa protonica, acido aminosalicilico e derivati, insulina e analoghi, diuretici e agenti risparmiatori di potassio, eparine o eparinoidi per uso topico, paraffina, anestetici per uso topico, derivati imidazolici, estrogeni naturali e semisintetici, penicilline ad ampio spettro, macrolidi, vaccino contro il papillomavirus, derivati delle benzodiazepine, agonisti selettivi dei beta-2-adrenorecettori, alcaloidi e derivati dell'oppio.

È bene sottolineare che la commissione del NICE che ha redatto il documento recentemente pubblicato si è soffermata sulla valutazione delle prove disponibili per i singoli fattori di rischio e non sulla loro valutazione complessiva e integrata.

Dal momento che per tutti i fattori di rischio indagati le prove disponibili sono di bassa o bassissima qualità, gli autori non formulano alcuna raccomandazione di pratica clinica e, per guidare il processo decisionale del clinico, rimandano alle indicazioni presenti nel documento del RCOG.¹⁷ La mancanza di associazione "indi-

pendente e coerente” con il rischio di tromboembolismo venoso descritta per alcuni fattori potrebbe infatti essere dovuta ad assenza o bassa qualità delle prove attualmente disponibili e non all’assenza di una plausibilità biologica a sostegno dell’associazione. La Commissione ha per esempio convenuto che è biologicamente poco plausibile pensare che fattori di rischio noti per il tromboembolismo venoso come il fumo, l’aumento dell’indice di massa corporea, l’età avanzata e il cancro non siano associati a un aumento del rischio nelle donne in gravidanza.

La bassa qualità delle prove disponibili non permette pertanto di formulare raccomandazioni e i professionisti della salute sono invitati a eseguire una valutazione individualizzata che tenga conto della multifattorialità del tromboembolismo venoso in gravidanza. Per esempio, molti dei farmaci indicati come associati a un rischio aumentato di tromboembolismo venoso nel documento del NICE potrebbero esserlo a causa dell’effetto confondente della disidratazione e dell’immobilità che accompagna il più delle volte le condizioni delle donne che richiedono la prescrizione di tali farmaci.

Un’altra osservazione interessante riguarda l’abitudine dei ricercatori di utilizzare variabili continue – come l’età o l’indice di massa corporea – sotto forma di variabili discrete per facilitare la valutazione del rischio a fini di ricerca e di stesura di linee guida. In realtà, nella pratica clinica la differenza assoluta di rischio per una donna appena al di sotto o al di sopra di un valore soglia può essere molto simile e i professionisti sanitari devono esserne consapevoli per utilizzare correttamente le prove disponibili, avendo cura di individualizzare il processo decisionale, specialmente quando discutono il rischio di tromboembolismo venoso con le donne. In conclusione, il tromboembolismo venoso in gravidanza sembra essere un evento conseguente all’azione di molti fattori, alcuni dei quali potrebbero essere ancora misconosciuti e altri non accuratamente valutati a causa della bassa qualità delle prove disponibili.

Il documento del NICE segnala, per esempio, alcuni nuovi fattori associati a un aumento del rischio di tromboembolismo venoso (il gruppo sanguigno di tipo A, l’aborto tardivo e la storia di trasfusioni in fase pre-concezionale) che non sono ancora incorporati negli algoritmi per la valutazione del rischio disponibili in letteratura. Per questi motivi gli autori del documento del NICE invitano i clinici a eseguire sempre una valutazione complessiva dei fattori di rischio che ciascuna donna può presentare, tenendo conto dei limiti metodologici e quindi del margine di incertezza che caratterizza le prove a oggi disponibili.

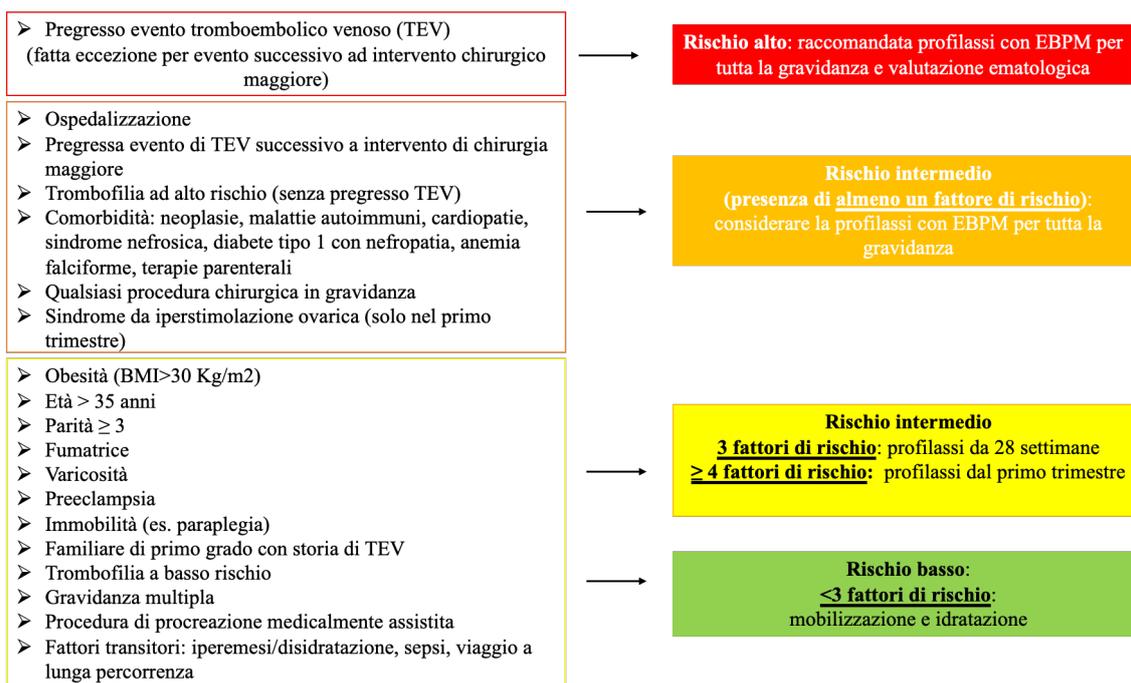
Noi ci permettiamo di aggiungere che “le prove non prendono mai decisioni” ma devono sostenere il processo decisionale del clinico che deve essere sempre consapevole della loro qualità. Ci auguriamo che la lettura di questo paragrafo possa aiutare a chiarire la complessità della valutazione del rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza e l’importanza della sua periodica valutazione, dall’epoca preconcezionale alla gravidanza e puerperio.

Valutazione del rischio

La raccolta di un’accurata anamnesi personale e familiare per storia di tromboembolismo venoso è raccomandata per ogni donna in gravidanza, preferibilmente in fase preconcezionale o al più tardi durante il primo trimestre di gestazione.^{15,40} Il *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) raccomanda che tutte le donne siano sottoposte a una valutazione dei fattori di rischio per tromboembolismo venoso in fase preconcezionale o all’inizio della gravidanza. La valutazione del rischio deve essere nuovamente eseguita se la donna viene ricoverata in ospedale per qualsiasi motivo, qualora sviluppi una complicanza in corso di gravidanza, e durante o immediatamente dopo il parto.¹⁷

Ogni punto nascita è tenuto a disporre e aggiornare periodicamente un protocollo per la valutazione del rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza e in puerperio, attuando le relative indicazioni alla tromboprofilassi diverse per la gravidanza e il puerperio.¹⁵ Dal momento che non disponiamo di un sistema di valutazione del rischio validato prospetticamente su un’ampia popolazione di donne in gravidanza, proponiamo il sistema a punteggio riportato dalle linee guida RCOG del 2015.¹⁷ La valutazione del rischio di tromboembolismo venoso riguarda sia le donne in gravidanza sia in puerperio, le quali vengono classificate in rischio alto, intermedio e basso sulla base dei fattori di rischio precedentemente descritti ([Figura 1](#) e [Figura 2](#) a pagina seguente).

Figura 1. Valutazione del rischio di tromboembolismo venoso (TEV) in gravidanza

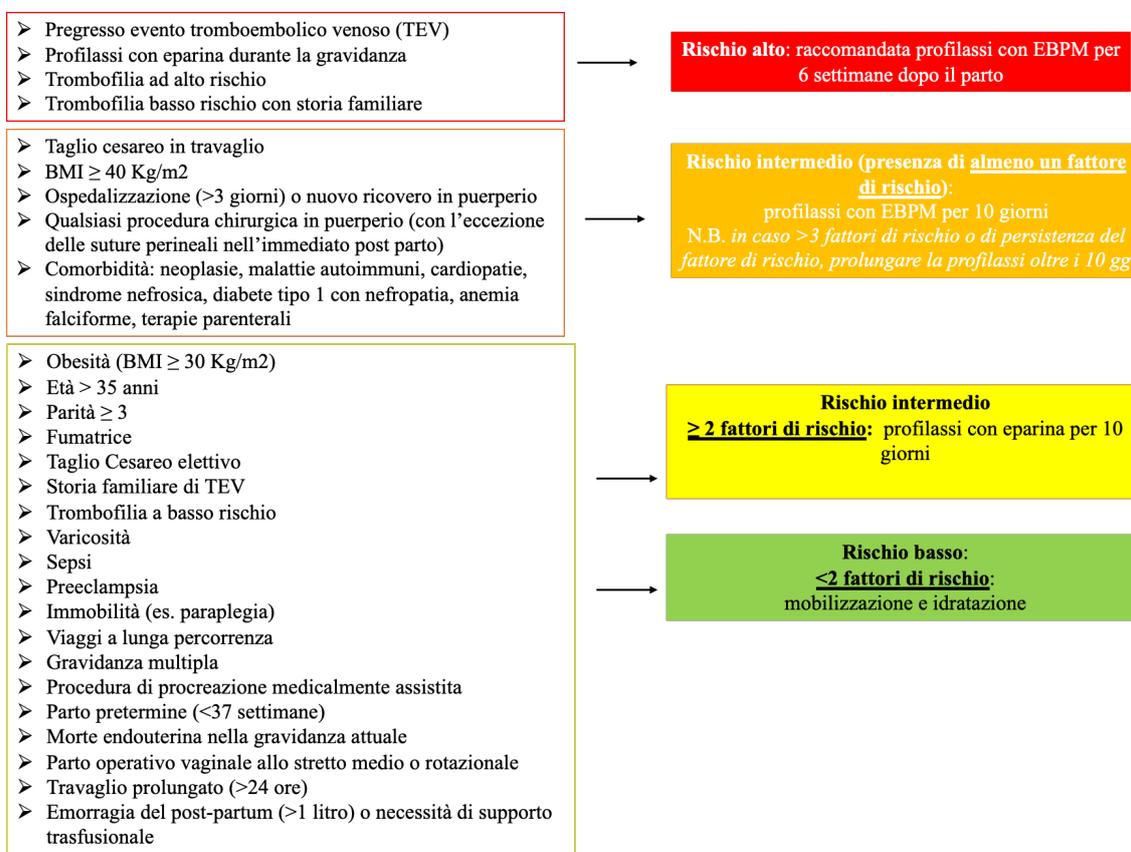


BMI: indice di massa corporea

EBPM: eparina a basso peso molecolare

Adattato da: RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium, Green-top Guideline No. 37^a, April 2015.

Figura 2. Valutazione del rischio di tromboembolismo venoso (TEV) in puerperio



BMI: indice di massa corporea

EBPM: eparina a basso peso molecolare

Adattato da: RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium, Green-top Guideline No. 37^a, April 2015.

Raccomandazioni per il clinico

- La valutazione dei fattori di rischio per tromboembolismo venoso è raccomandata in fase preconcezionale o quanto prima in gravidanza (Livello C, Classe 1; 2018 *ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy*⁴⁰)

Screening delle trombofilie

Trombofilie congenite

Le trombofilie congenite di interesse includono: la mutazione del fattore V Leiden, la mutazione G20210A della protrombina e i deficit di proteina S, proteina C e di antitrombina. Il polimorfismo MTHFR C677T non si associa, né in eterozigosi né in omozigosi, a eventi avversi della gravidanza o a un rischio aumentato di tromboembolismo venoso, per cui il suo screening non è raccomandato.²¹ Le prove relative all'efficacia dello screening e della gestione delle trombofilie congenite sono purtroppo limitate.²¹ Lo screening non è indicato di routine in gravidanza e la sua prescrizione deve tenere conto delle opportunità terapeutiche in caso di risultato positivo dei test: per esempio, qualora la profilassi farmacologica fosse comunque indicata per altri fattori di rischio, le trombofilie congenite non dovrebbero essere ricercate.²¹ Alla luce delle prove disponibili, lo screening deve essere considerato solo nelle seguenti circostanze:²¹

- storia personale di tromboembolismo venoso non associata ad altri fattori di rischio noti (per esempio fratture, chirurgia maggiore, prolungato allettamento)
- familiare di primo grado con una trombofilia ad alto rischio.

Al di fuori di queste circostanze, non è raccomandato testare le trombofilie congenite di routine in gravidanza in quanto non sono disponibili prove solide a sostegno di un'associazione causale con esiti sfavorevoli.²¹ Una storia ostetrica di aborti spontanei e/o ritardo di crescita intrauterino e/o preeclampsia e/o distacco di placenta non rappresenta un'indicazione allo screening delle trombofilie congenite.^{17,34}

Trombofilie acquisite

Con il termine di trombofilie acquisite si fa riferimento agli anticorpi anti fosfolipidi che comprendono gli anticorpi anti cardiolipina di classe IgG e IgM, gli anticorpi anti beta2-glicoproteina I di classe IgG e IgM e il lupus anticoagulant, la cui definizione di positività richiede una conferma diagnostica mediante ripetizione a distanza di 12 settimane.⁴¹

Lo screening delle trombofilie acquisite è raccomandato in caso di precedenti esiti ostetrici avversi quali: tre o più aborti spontanei consecutivi in assenza di cause anatomiche od ormonali materne o cause genetiche; uno o più precedenti aborti tardivi e morti endouterine di feti morfologicamente sani; uno o più precedenti parti pretermine, avvenuti prima della 34^a settimana di gestazione, dovuti a eclampsia o preeclampsia grave o a un quadro di insufficienza placentare.^{41,42}

Quadro clinico

Confermare o escludere con certezza un tromboembolismo venoso in gravidanza è di primaria importanza in quanto una diagnosi certa oltre a permettere di provvedere all'immediato intervento terapeutico consente di programmare una profilassi con eparina a basso peso molecolare nella gravidanza successiva e di controindicare in maniera assoluta l'uso di contraccettivi orali combinati, mentre la sua esclusione consente di interrompere la terapia anticoagulante evitando i potenziali rischi associati.

Trombosi venosa profonda

Durante la gestazione il quadro clinico della trombosi venosa profonda differisce in parte rispetto a quello descritto fuori gravidanza e la diagnosi risulta spesso difficile a causa di segni e sintomi indicativi di trombosi venosa profonda – come l'edema delle gambe e la dolenzia in sede inguinale – che sono di comune riscontro anche nella gravidanza fisiologica. Pertanto, distinguere le caratteristiche associate ai cambiamenti emodinamici della gravidanza dalla trombosi venosa profonda clinicamente significativa può essere molto difficile.

Considerate le conseguenze gravi, potenzialmente associate a una mancata diagnosi di trombosi venosa profonda in gravidanza, anche solo un semplice sospetto clinico per tale condizione deve prevedere l'approfondimento diagnostico, nonostante si stimi che la gran parte dei casi sospettati in gravidanza non sia confermata dagli esami strumentali.^{25,40}

Il quadro clinico in gravidanza presenta, tuttavia, delle peculiarità che possono facilitare la diagnosi: il gonfiore riguarda tipicamente una sola gamba, in particolare la sinistra che viene interessata in oltre l'85% dei casi a causa della compressione sulla vena iliaca sinistra a opera dell'arteria iliaca sinistra e dell'utero aumentato di dimensioni.⁴⁰ Inoltre, la trombosi venosa profonda in gravidanza si presenta usualmente sotto forma di trombosi venosa iliaca isolata (17%) o iliaco-femorale (64%) e non come estensione ascendente di un contiguo trombo del polpaccio. Questi trombi isolati iliaco-femorali si manifestano con gonfiore esteso all'intera gamba e dolore localizzato al fianco, ai glutei o in regione lombare o con sintomi localizzati alla porzione bassa della gamba, e sono più spesso associati all'insorgenza di sindrome post trombotica.

Embolia polmonare

Il quadro clinico di embolia polmonare di nuova insorgenza in gravidanza è simile a quello descritto al di fuori di essa.¹⁰ I sintomi dell'embolia polmonare possono includere l'insorgenza improvvisa di dispnea, dolore pleurítico, sincope, oltre a tachipnea, tachicardia, ipossiemia, ipotensione, emottisi e segni caratteristici di disfunzione ventricolare destra come la distensione delle vene giugulari. Analogamente a quanto accade fuori dalla gravidanza, la presenza di uno qualsiasi o una combinazione dei segni e sintomi precedentemente elencati dovrebbe sempre allertare il clinico generando il sospetto di una possibile embolia polmonare durante la gravidanza e il puerperio.

La maggioranza delle embolie polmonari origina nelle vene profonde prossimali della gamba, nonostante solo il 25-50% dei pazienti con embolia polmonare presenti una trombosi venosa profonda clinicamente evidente al momento della diagnosi.

Nonostante le neoplasie, la chirurgia (specialmente quella ortopedica), l'ospedalizzazione, i voli aerei di durata >8 ore, la terapia ormonale e la gravidanza siano fattori di rischio comuni, circa il 50% dei primi episodi di embolia polmonare non sembra associato a fattori di rischio.

La mortalità precoce (entro un'ora dalla comparsa dei sintomi) delle embolie polmonari sintomatiche può giungere fino al 10%, e poiché la diagnosi e il trattamento precoce sono associati a una riduzione della morbosità e mortalità è fondamentale che, come per la trombosi venosa profonda, anche solo un basso sospetto clinico porti, in tempi brevi, all'approfondimento diagnostico.⁴⁰

Algoritmi e strumenti diagnostici

Punti chiave

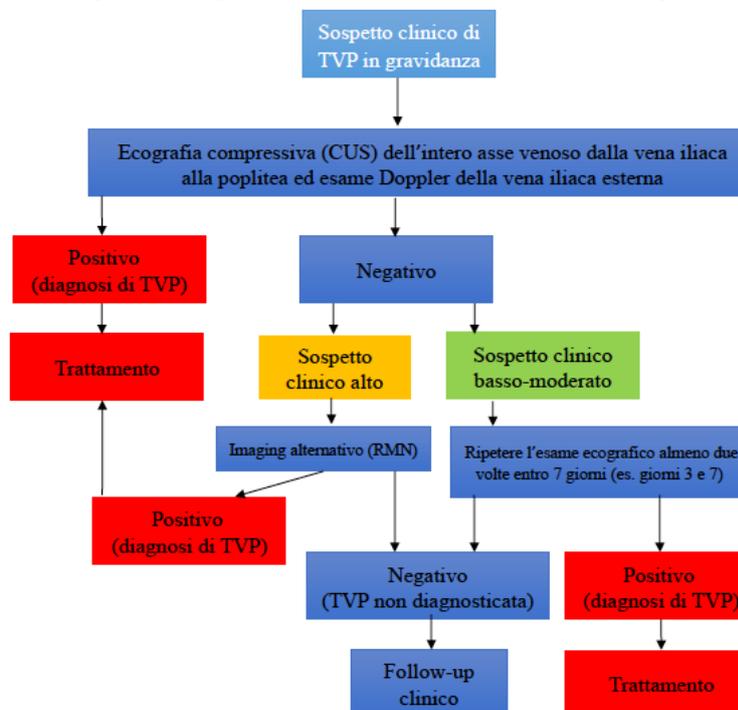
- Trombosi venosa profonda
- Embolia polmonare

Trombosi venosa profonda

La **regola** sintetizzata dall'acronimo **LEFT**⁴³ è uno strumento clinico che può aiutare il professionista nella difficile valutazione di un sospetto clinico di trombosi venosa profonda. L'acronimo indica le tre variabili che aumentano il sospetto di trombosi venosa profonda in gravidanza: "L" per *left*, ovvero interessamento della gamba sinistra; "E" per *edema* che si manifesta con una differenza nella circonferenza del polpaccio ≥ 2 cm; "FT" per *first trimester*, ovvero comparsa dei segni nel primo trimestre. L'assenza di queste tre variabili e la negatività dell'esame ecografico raggiungono un potere predittivo negativo del 100% (95,8-100%).⁴³ A oggi non sono tuttavia disponibili studi prospettici che abbiano validato l'affidabilità diagnostica di questa regola.⁴⁰ È opportuno inoltre ricordare che il rischio di tromboembolismo venoso è sostanzialmente analogo in ogni trimestre della gravidanza e ancora più elevato nel puerperio.⁴⁴

L'**ecografia venosa compressiva**, sicura per la madre e per il feto, rappresenta l'esame diagnostico di scelta in caso di sospetto di trombosi venosa profonda. Per escludere un sospetto clinico di trombosi venosa profonda, l'ecografia deve consentire la visualizzazione dell'asse venoso prossimale nella sua interezza. Purtroppo, una buona visualizzazione dell'asse iliaco-femorale può essere difficoltosa in gravidanza.⁴⁵ Per questo motivo, sebbene una recente metanalisi riporti un tasso di falsi negativi del solo esame ecografico pari all'1,3%,⁴⁶ in caso di esame negativo associato a forte sospetto clinico di trombosi venosa profonda è indicata la sua ripetizione almeno due volte entro 7 giorni, abitualmente al 3° e 7° giorno e con integrazione della tecnica Doppler.^{15,45} La **Figura 3** descrive il diagramma di flusso raccomandato in caso di sospetto clinico di trombosi venosa profonda in gravidanza dalla *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC) che prevede le stesse indicazioni del RCOG²⁵ e dell'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG)¹⁵.

Figura 3. Flow-chart per il sospetto clinico di trombosi venosa profonda in gravidanza



TVP: trombosi venosa profonda. Adattato da: *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC) algorithm for investigation of suspected DVT in pregnant patients. Chan W, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy: SOGC Clinical Practice Guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:527-33; Bates S, et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e351S-e418S

La **risonanza magnetica**, sicura in gravidanza per la madre e il feto, può essere considerata in singoli casi in cui il sistema venoso, specie a livello iliaco, non sia ben visualizzabile con metodica ecografica e che presentino sintomi suggestivi di trombosi isolata della vena iliaca quali gonfiore della gamba, dolore in regione inguinale, lombare o ai glutei. Qualora la risonanza magnetica non fosse disponibile è raccomandato cominciare la terapia anticoagulante e ripetere l'ecografia venosa compressiva dopo due-tre giorni; in caso di buona visualizzazione del sistema iliaco venoso e assenza di trombosi venosa profonda, la terapia può essere interrotta.

I **D-dimeri plasmatici** sono derivati prodotti dalla degradazione della fibrina a opera della plasmina e la loro presenza a livelli elevati è indicativa di una condizione di trombolisi. Il livello di D-dimero è elevato nel tromboembolismo venoso ma anche in altre circostanze quali la gravidanza stessa, gli stati infettivi e la sepsi, le neoplasie e nel periodo post operatorio. I suoi livelli aumentano ancor di più in caso di preeclampsia, gravidanza multipla, dopo un taglio cesareo o in caso di emorragia post partum.⁴⁰ Si tratta quindi di un utile presidio diagnostico che permette di escludere la diagnosi di tromboembolismo venoso al di fuori della gravidanza ma di scarsa utilità in gravidanza, considerato il suo fisiologico aumento durante la gestazione. Pertanto, il dosaggio del D-dimero non è raccomandato come parte dell'iter diagnostico della trombosi venosa profonda in gravidanza e in puerperio^{15,40} e l'esame ecografico rimane strumento diagnostico di scelta⁴⁰.

Embolia polmonare

La bassa prevalenza di embolia polmonare nelle donne in gravidanza che si presentino con una sintomatologia suggestiva di tale condizione implica che la maggior parte delle donne sottoposte a esami per embolia polmonare non avrà una conferma di tale diagnosi. Per escludere con certezza la diagnosi di embolia polmonare, è raccomandato l'uso di esami strumentali ad alta sensibilità e specificità quali la **scintigrafia ventilo-perfusoria o scintigrafia polmonare e l'angiografia polmonare (angio-TC)**.

Per selezionare le donne da sottoporre a tali accertamenti strumentali sono stati proposti il dosaggio del D-dimero e diversi algoritmi diagnostici.⁴⁷

Il **dosaggio del D-dimero** non è attualmente raccomandato per escludere una diagnosi di embolia polmonare in gravidanza e in puerperio.^{25,48,49} Nello studio osservazionale DiPEP, che ha coinvolto oltre 500 donne in gravidanza e in puerperio con sospetto clinico di embolia polmonare, né il dosaggio del D-dimero né gli **algoritmi diagnostici** utilizzati (*Geneva score*, *score di Well*, *PERC – pulmonary embolism rule out-criteria*) si sono dimostrati utili per selezionare le donne con appropriato sospetto clinico di embolia polmonare da inviare ad accertamento diagnostico.⁵⁰

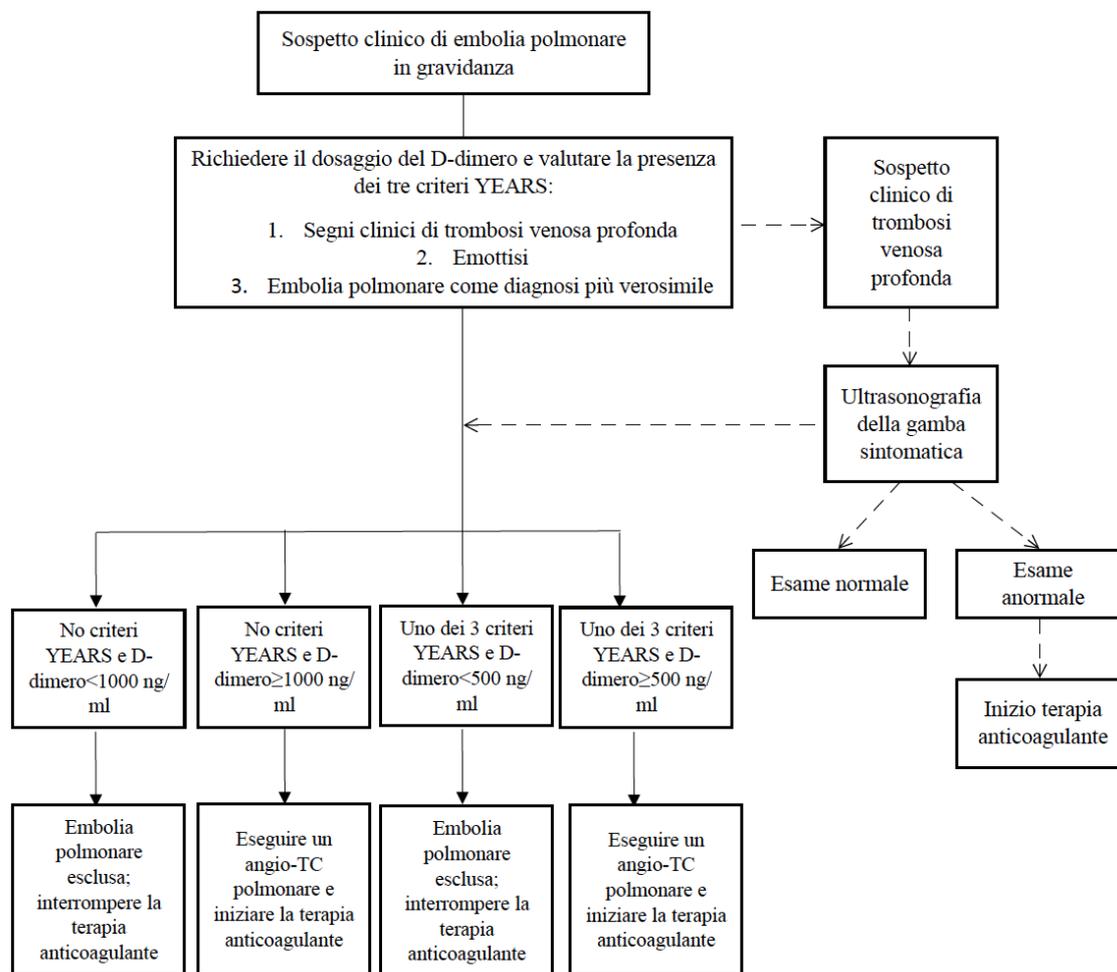
L'**algoritmo YEARS** adattato alla gravidanza ([Figura 4](#) a pagina seguente) e valutato in 498 donne con sospetto clinico di embolia polmonare attualmente è ritenuto il migliore per diagnosticare o escludere l'embolia polmonare in gravidanza.^{43,45,48} Esso prevede il dosaggio del D-dimero e la valutazione della presenza di tre criteri diagnostici (segni clinici di trombosi venosa profonda, emottisi e forte sospetto clinico di embolia polmonare). In base a questo algoritmo, tutte le donne con segni clinici di trombosi venosa profonda vengono sottoposte a esame ecografico. In caso di conferma diagnostica di trombosi venosa profonda, si avvia immediatamente la terapia anticoagulante. In caso di assenza di segni clinici di trombosi venosa profonda o di esame ecografico negativo, si decide se eseguire gli esami strumentali in funzione del numero di criteri YEARS presenti e del valore di D-dimero, come descritto nel dettaglio della [Figura 4](#) a pagina seguente che riporta il diagramma di flusso dell'intero algoritmo.⁴⁸

Le linee guida a oggi disponibili non offrono raccomandazioni conclusive sull'uso dei test diagnostici e la precedente sintesi descrittiva delle evidenze disponibili fa comprendere come occorran ulteriori ricerche per produrre dati conclusivi sull'affidabilità degli algoritmi diagnostici in grado di selezionare appropriatamente le donne da indirizzare alla diagnostica strumentale in caso di sospetto di embolia polmonare in gravidanza. Pertanto in caso di sospetto clinico di embolia polmonare l'esame strumentale rimane dirimente.⁴⁰

Le opzioni disponibili per la diagnostica strumentale di embolia polmonare sono la **scintigrafia polmonare** e l'**angio-TC polmonare**. La loro esecuzione è spesso motivo di preoccupazione per i clinici e di ansia per la donna in gravidanza per i rischi di esposizione alle radiazioni di madre e feto. L'entità del sospetto clinico, la disponibilità locale della strumentazione diagnostica e la preferenza della donna correttamente informata devono guidare la scelta del tipo di indagine. L'informazione alla donna e alla coppia deve includere

l'importanza di una corretta diagnosi in caso di sospetta embolia polmonare e i reali rischi di esposizione fetale e materna alle radiazioni.⁴⁵

Figura 4. Flow chart (YEARS criteria) in caso di sospetto clinico di embolia polmonare



Adattato da Van der Pol L, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. N Engl J Med 2019;380:1139-49.

Il rischio di esposizione a radiazioni per il feto, descritto in dettaglio nella [Tabella 4](#) per le diverse tecniche diagnostiche è infatti inferiore in tutti i trimestri di gestazione rispetto ai 50 mGy ritenuti associati a un aumentato rischio di morbosità fetale.^{15,45} La dose minima di radiazioni a cui sono esposte le ghiandole mammarie di una donna adulta di circa 60 kg è invece decisamente superiore per l'angio-TC (3-10 mGy) rispetto alla scintigrafia (<0,01 mGy) con conseguente lieve aumento del rischio di carcinoma della mammella in donne in gravidanza esposte all'angio-TC.⁵¹

Tabella 4. Stima dell'entità di esposizione a radiazioni per il feto e la madre in caso di esami radiologici per la diagnosi di embolia polmonare

Esame strumentale	Esposizione fetale (mGy)	Esposizione materna (tessuto mammario) (mGy)
Radiografia del torace	<0,01	<0,1
Scintigrafia ventilo-perfusoria polmonare	0,5 mGy	<0,01
Angio-TC del torace	0,1 mGy	3-10

Le donne con sospetto clinico di embolia polmonare devono pertanto essere informate che, rispetto all'angio-TC, la scintigrafia si associa a un'esposizione fetale superiore con lieve aumento del rischio di neoplasie pediatriche ma ridotto rischio di neoplasie mammarie: in entrambi i casi, il rischio assoluto è molto basso.²⁵ Sulla base di tali osservazioni, l'*American Thoracic Society* e la *Society of Thoracic Radiology* raccomandano l'utilizzo della radiografia del torace come strumento diagnostico di prima linea e, in seconda linea, della scintigrafia polmonare nel caso in cui la radiografia del torace sia negativa, e dell'angio-TC qualora la radiografia del torace sia dubbia o sospetta.¹⁵ Anche le recenti Linee Guida dell'*American Society of Hematology*

formulano una raccomandazione condizionale, basata su prove deboli, a favore dell'uso della scintigrafia rispetto all'angio-TC.³⁶

In caso di sospetto di embolia polmonare in puerperio si raccomanda di attuare quanto abitualmente previsto fuori gravidanza, tenendo conto dell'aumentato rischio di tromboembolismo venoso in puerperio. Per quanto riguarda l'allattamento, l'angio-TC è un esame sicuro che non richiede l'interruzione dell'allattamento, mentre i radioisotopi utilizzati per eseguire la scintigrafia polmonare contaminano il latte materno e pertanto è raccomandata la sospensione dell'allattamento per 12 ore.⁵²

Gestione clinica

Punti chiave

- Trombosi venosa profonda
- Embolia polmonare

Trombosi venosa profonda

In caso di trombosi venosa profonda di nuova diagnosi in gravidanza è raccomandata l'ospedalizzazione in presenza di instabilità emodinamica (per esempio ipotensione, tachicardia) o di trombi estesi o di comorbosità materne.¹⁵ In tutte le altre situazioni, la donna potrà essere gestita a livello ambulatoriale da un'équipe multidisciplinare (ginecologo, ostetrico, ematologo, anestesista). In ogni caso è raccomandato tenere il più possibile gli arti inferiori sollevati e utilizzare calze a compressione graduata per ridurre l'edema.²⁵

Le prove sull'utilizzo della trombolisi, sistemica o lorenale, per il trattamento della trombosi venosa profonda sono limitate e le ultime linee guida dell'*American Society of Hematology* ne sconsigliano l'utilizzo in gravidanza.³⁶

L'uso dei filtri cavali si basa sulle stesse indicazioni valide al di fuori della gravidanza, sebbene l'esperienza in corso di gravidanza sia limitata.⁴⁰

La scelta della modalità del parto e del suo *timing* dovrebbe tenere conto delle sole indicazioni ostetriche, avendo cura di considerare per la gestione della terapia sia la necessità di mantenere una adeguata attività anticoagulante, sia quella di contenere i rischi emorragici al parto.¹⁵

Embolia polmonare

L'embolia polmonare è un evento raro in gravidanza ma associato a un alto rischio di mortalità materna. Può manifestarsi, anche in gravidanza e in puerperio, sotto forma di emergenza con un quadro di shock; in questi casi è di basilare importanza l'immediata valutazione a opera di un *team* multidisciplinare costituito dall'anestesista rianimatore, dal ginecologo ostetrico, dal radiologo, dal cardiologo e dall'ematologo.²⁵ Entro un'ora dalla presentazione, dovrebbe essere eseguito una emogasanalisi, finalizzata a valutare la gravità del quadro respiratorio, un ecocardiogramma (anche con dispositivo portatile) o un'angio-TC. In caso di conferma di embolia polmonare massiva o in circostanze di gravità estrema è indicato considerare la trombolisi immediata, anche prima della conferma diagnostica.²⁵

Il trattamento dell'embolia polmonare può prevedere il trattamento anticoagulante con eparina a basso peso molecolare o non frazionata, e nei casi più gravi la terapia trombolitica o la toracotomia con embolectomia chirurgica; la scelta tra le diverse opzioni dovrà essere individualizzata per ogni donna.²⁵ L'eparina non frazionata per via endovenosa è il trattamento iniziale di scelta nelle forme di embolia polmonare massiva con compromissione della funzione cardiovascolare materna.²⁵ La trombolisi è invece raccomandata solo in caso di compromissione emodinamica materna con ipotensione e/o shock.^{36,40}

Raccomandazioni per il clinico

- La trombolisi nelle donne con embolia polmonare è raccomandata solo in caso di ipotensione e/o shock (Livello C, Classe 1; 2018 *ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy*⁴⁰)

Terapia

- Farmaci per la terapia anticoagulante
- Profilassi antitrombotica in gravidanza e puerperio
- Trattamento in acuto
- Trattamento di mantenimento
- Trattamento al parto
- Trattamento in puerperio

Farmaci per la terapia anticoagulante

La terapia anticoagulante è il cardine del trattamento del tromboembolismo venoso in gravidanza.

L'uso di **anticoagulanti dicumarolici**, antagonisti della vitamina K, non ha indicazione per il trattamento del tromboembolismo venoso in gravidanza a causa della loro capacità di attraversare la placenta e causare effetti embrio e fetotossici.^{15,53} Si rimanda al dossier sulle cardiopatie in gravidanza per un approfondimento sul loro utilizzo in casi selezionati, per esempio in donne portatrici di valvole cardiache meccaniche.

Gli **anticoagulanti orali inibitori diretti** della trombina (per esempio dabigatran) e del fattore X attivato (per esempio rivaroxaban, apixaban, edoxaban) non dovrebbero essere utilizzati in gravidanza per i rischi correlati al loro uso emersi da studi su modelli animali e per la scarsità di dati disponibili sull'uomo. Studi condotti su placentate umane hanno dimostrato il passaggio degli inibitori diretti della trombina e del fattore X attivato attraverso la placenta, sollevando l'ipotesi di un verosimile effetto anche sulla funzione coagulativa fetale.⁵⁴⁻⁵⁶ Una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2018 conferma un aumento dell'incidenza di aborti spontanei e una sospetta occorrenza di anomalie congenite correlati al loro involontario utilizzo in gravidanza.⁵⁷ In assenza di ulteriori dati, gli anticoagulanti orali non devono essere somministrati in gravidanza e alle donne che ne fanno uso va prescritto il passaggio alla terapia eparinica in fase preconcezionale o quanto più precocemente possibile in gravidanza.¹⁵

Il farmaco di scelta per il trattamento del tromboembolismo venoso in gravidanza è l'**eparina**, sia come eparina non frazionata sia come eparina a basso peso molecolare: entrambe non attraversano la placenta e hanno un buon profilo di sicurezza per il feto.¹⁵ La facilità di somministrazione e la praticità d'utilizzo rendono l'eparina a basso peso molecolare il farmaco di scelta rispetto all'eparina non frazionata per la prevenzione e il trattamento del tromboembolismo venoso sia fuori sia in gravidanza. I relativi svantaggi legati all'uso dell'eparina a basso peso molecolare, in particolare in prossimità del parto, sono l'emivita di alcune ore (in media, 3-6),⁵⁸ l'impossibilità di una rapida valutazione del suo livello plasmatico attraverso esami di laboratorio di semplice esecuzione e la scarsità di dati sui dosaggi ottimali del solfato di protamina, antagonista selettivo dell'eparina. Tutti questi aspetti vanno tenuti in attenta considerazione per minimizzare i rischi legati all'analgesia/anestesia neurassiale e il rischio emorragico nel puerperio.¹⁵ L'eparina a basso peso molecolare, e in minor misura l'eparina non frazionata, vengono eliminate per via renale, con un possibile rischio di accumulo del farmaco, specie a dosi terapeutiche, in caso di insufficienza renale.⁵⁸ Va infine ricordato che né l'eparina non frazionata né l'eparina a basso peso molecolare, se utilizzate a dosaggio profilattico per la sola durata della gravidanza, sono associate a un rischio significativo di osteoporosi/osteopenia materna.^{59,60}

L'eparina non deve essere somministrata in donne con trombocitopenia eparino-indotta (HIT) o con storia di precedente trombocitopenia eparino-indotta. Il rischio di trombocitopenia eparino-indotta nella popolazione ostetrica è estremamente basso, si stima inferiore allo 0,1%.^{61,62} Le linee guida dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP) raccomandano di effettuare una conta piastrinica ogni 2-3 giorni dal giorno 4 al 14 dall'inizio della terapia solo nelle donne nelle quali si stima un rischio di sviluppare una trombocitopenia eparino-indotta >1%. Di conseguenza, in assenza di altri fattori di rischio, la maggior parte delle donne in gravidanza non necessita di un monitoraggio della conta piastrinica.⁶¹ In tutti i casi nei quali vi sia una trombocitopenia in corso di terapia eparinica o di allergia cutanea grave all'eparina è raccomandato un consulto ematologico.¹⁵

Un'alternativa all'eparina a basso peso molecolare può essere il **fondaparinux**,¹⁵ un pentasaccaride sintetico che esplica la sua attività anticoagulante attraverso una specifica inibizione del fattore Xa. Sebbene un recente lavoro di confronto tra il fondaparinux e l'eparina non abbia rilevato differenze in termini di effetti sulla salute materna e fetale⁶³, la sua attività anticoagulante è riscontrabile nel sangue ombelicale dei feti esposti⁶⁴. Pertanto il suo uso in gravidanza deve essere limitato ai casi in cui sia strettamente necessario.

Recentemente è stato registrato in Italia anche il **danaparoid** con l'indicazione alla prevenzione della trombosi venosa profonda in situazioni in cui non deve essere usata l'eparina, compresi pazienti con trombocitopenia indotta da eparina, e al trattamento di disturbi tromboembolici in pazienti che necessitino di anticoagulazione parenterale urgente a causa dello sviluppo o di anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina.⁶⁵ L'uso di danaparoid in gravidanza è suggerito dalle linee guida ACCP nei casi in cui il trattamento antitrombotico standard sia inaccettabile per motivi clinici.⁶¹

Raccomandazioni per il clinico

- L'eparina a basso peso molecolare è farmaco di scelta per la prevenzione e il trattamento del tromboembolismo venoso in gravidanza (Livello B, Classe 1⁴⁰)

Profilassi antitrombotica in gravidanza e puerperio

L'eparina a basso peso molecolare è l'agente farmacologico di scelta anche per la profilassi antitrombotica sia in gravidanza sia in puerperio.¹⁷ Il dosaggio da utilizzare a scopo profilattico è riportato in [Tabella 5](#).¹⁵ Sebbene non vi siano protocolli *evidence-based* sull'adeguamento della profilassi eparinica per le donne con peso corporeo <50 kg e >90 kg, l'ACOG e il RCOG suggeriscono di adeguare la dose profilattica come mostrato in [Tabella 5](#).^{15,17,66,67}

Tabella 5. Dosaggio dell'eparina a basso peso molecolare a scopo profilattico in gravidanza e puerperio, modulato sulla base del peso corporeo materno

Peso corporeo materno	Enoxaparina	Dalteparina	Tinzaparina (75 UI/kg/die)
<50 kg	20 mg/una volta die	2.500 unità/una volta die	3.500 unità/una volta die
50-90 kg	40 mg/una volta die	5.000 unità/una volta die	4.500 unità/una volta die
91-130 kg	60 mg/una volta die*	7.500 unità/una volta die	7.000 unità/una volta die*
131-170 kg	80 mg/una volta die*	10.000 unità/una volta die	9.000 unità/una volta die*
>170 kg	0,6 mg/kg/una volta die*	75 unità/kg/una volta die	75 unità/kg/una volta die*

*frazionabile in una duplice somministrazione quotidiana

In caso di uso di eparina non frazionata a scopo profilattico, la dose richiesta deve essere aumentata durante la gravidanza sulla base del peso corporeo materno, avendo cura di provvedere a tale adeguamento in ogni trimestre ([Tabella 5](#)).^{15,66,68} In caso di somministrazione di eparina a dosaggi profilattici, non è richiesta una sorveglianza dell'attività anticoagulante.¹⁵

Trattamento in acuto

Per una corretta valutazione del dosaggio della terapia anticoagulante con eparina in gravidanza, occorre tenere in considerazione diversi aspetti peculiari della gestazione quali l'aumento progressivo del peso corporeo, l'incremento del volume plasmatico, l'aumentata clearance renale e l'aumentata sintesi proteica, comprese le proteine leganti l'eparina. Sia l'eparina non frazionata sia l'eparina a basso peso molecolare in gravidanza hanno infatti un'emivita più breve e concentrazioni di picco plasmatico più basse, per cui solitamente sono necessarie dosi più alte e somministrazioni più frequenti al fine di mantenere le giuste concentrazioni ([Tabella 5](#)).^{15,69}

Il trattamento in acuto di donne in gravidanza con tromboembolismo venoso deve essere attuato con eparina a dosi terapeutiche.¹⁵ A tale scopo, l'eparina a basso peso molecolare dovrà essere somministrata una o due volte al giorno in base alla farmacocinetica dei diversi agenti eparinici, mentre l'eparina non frazionata due volte al giorno; in entrambi i casi, il dosaggio è variabile in funzione del peso corporeo materno ([Tabella 5](#)).¹⁵ L'eparina non frazionata a regime terapeutico può essere considerata come strategia di scelta iniziale in caso

di embolia polmonare e in situazioni nelle quali potrebbero essere indicati il parto, la chirurgia o la trombolisi.¹⁵ In tutti gli altri casi l'eparina a basso peso molecolare è l'agente terapeutico di scelta.

Raccomandazioni per il clinico

- Il dosaggio terapeutico di eparina a basso peso molecolare si deve basare sul peso materno ([Tabella 5](#)) (Livello C, classe 1⁴⁰)
- In caso di tromboembolismo venoso vicino al termine di gravidanza si raccomanda l'opportunità di usare eparina non frazionata perché più maneggevole in prossimità del parto¹⁷

Tabella 6. Regimi eparinici profilattici e terapeutici in gravidanza e in puerperio

Tipologia di eparina e di regime	Dosaggio
Eparina a basso peso molecolare a regime profilattico	<ul style="list-style-type: none"> • Enoxaparina, 40 mg sottocute/una volta die • Dalteparina, 5.000 unità sottocute/una volta die • Tinzaparina, 4.500 unità sottocute/una volta die • Nadroparina, 2.850 unità sottocute/una volta die
Eparina a basso peso molecolare a dosaggio intermedio	<ul style="list-style-type: none"> • Enoxaparina, 40 mg sottocute ogni 12 ore • Dalteparina, 5.000 unità sottocute ogni 12 ore
Eparina a basso peso molecolare a regime terapeutico	<ul style="list-style-type: none"> • Enoxaparina, 1 mg/kg ogni 12 ore • Dalteparina, 200 unità/kg/una volta die • Tinzaparina, 175 unità/kg/una volta die • Dalteparina, 100 unità/kg ogni 12 ore
Eparina non frazionata a regime profilattico	<ul style="list-style-type: none"> • 5.000-7.000 unità sottocute ogni 12 ore nel primo trimestre • 7.500-10.000 unità sottocute ogni 12 ore nel secondo trimestre • 10.000 unità sottocute ogni 12 ore nel terzo trimestre
Eparina non frazionata a regime terapeutico	<ul style="list-style-type: none"> • 10.000 unità o più sottocute ogni 12 ore
Anticoagulante nel puerperio	Eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche, intermedie o terapeutiche per 6-8 settimane. Si può considerare l'uso del warfarin

Adattato da The American College of Obstetricians and Gynecologists, Practice Bulletin Thromboembolism in pregnancy, 2018

Trattamento di mantenimento

Non vi sono prove sulla **durata ottimale del trattamento** anticoagulante in caso di tromboembolismo venoso in gravidanza; tuttavia, le linee guida internazionali mostrano accordo su una durata minima di 3 mesi, variabile in funzione della tipologia di tromboembolismo venoso.^{15,51,53} Successivamente il trattamento anticoagulante può essere ridotto a un dosaggio intermedio o profilattico per la restante durata della gravidanza e le 6 settimane dopo il parto.^{15,49,70}

Non si dispone ancora di prove conclusive circa la **modalità ottimale di sorveglianza** della terapia anticoagulante durante la gravidanza.⁵¹ In particolare, non è ancora chiaro se, qualora si usi un'eparina a basso peso molecolare a dosaggi terapeutici, sia necessario adeguarne il dosaggio con il proseguire della gravidanza all'aumentare del peso corporeo materno.⁵¹ La necessità di aumentare il dosaggio di un'eparina a basso peso molecolare per mantenere il livello di attività anti-fattore X attivato compreso tra 0,6 e 1 unità/ml è stata oggetto di dibattito in letteratura.^{15,71} Il RCOG, la Società Europea di Cardiologia e le recenti linee guida dell'*American Society of Hematology* non raccomandano la misurazione di routine del livello di attività anti-fattore X attivato nelle donne in terapia con eparina a basso peso molecolare per un episodio di tromboembolismo venoso in gravidanza o in puerperio.^{25,40,36} Tale dosaggio può essere preso in considerazione in casi particolari, quali per esempio le donne con peso corporeo <50 kg e >90 kg o in caso di comorbidità materne (per esempio insufficienza renale) o di alto rischio di recidiva di tromboembolismo venoso (per esempio storia di pregresso tromboembolismo venoso).^{25,40,36}

Trattamento al parto

I rischi legati all'uso della terapia anticoagulante al momento del parto, in termini di emorragia ostetrica ed ematoma spinale, possono essere minimizzati attraverso una accurata gestione farmacologica al momento del travaglio e del parto, che includa considerazioni di natura ostetrica, ematologica e anestesiológica. Al fine di evitare possibili complicanze della terapia anticoagulante, le donne che ricevono un'eparina a basso peso molecolare o l'eparina non frazionata a regime terapeutico devono essere correttamente informate riguardo alla programmazione del parto, che dovrà essere condivisa dalle diverse figure professionali che compongono

il team assistenziale.⁵⁵ È fondamentale informare le donne sulla necessità di interrompere l'assunzione della terapia in caso di inizio spontaneo del travaglio.

In caso di regime terapeutico con doppia somministrazione quotidiana è necessaria la sospensione almeno 24 ore prima dell'inizio dell'induzione del travaglio o del taglio cesareo; sono invece sufficienti 12 ore di sospensione in caso di regime profilattico in monosomministrazione quotidiana.^{15,53,72} Per dosi di eparina non frazionata ≥ 7.500 unità sottocute due volte al giorno o più sono raccomandati un intervallo di almeno 12 ore e una valutazione della funzione coagulativa.

Donne a più alto rischio di ricorrenza di tromboembolismo venoso (forme prossimali di trombosi venosa profonda o embolia polmonare nelle ultime 2-4 settimane) possono essere sottoposte, 36 ore prima del parto, a un passaggio da eparina a basso peso molecolare a dosaggi terapeutici a eparina non frazionata a infusione endovenosa. L'effetto anticoagulante dell'eparina non frazionata può essere valutato in base all'allungamento dell'aPTT e può essere antagonizzato dal solfato di protamina in caso di emorragia; per questo è più gestibile nel peri partum rispetto all'eparina a basso peso molecolare. L'infusione di eparina non frazionata andrà interrotta 4-6 ore prima del parto o della procedura anestesiológica prima del taglio cesareo.^{15,40,53} Qualora si effettui tale passaggio, andrà controllato il livello di aPTT e aggiustata la dose di eparina, così da mantenere l'aPTT nel range terapeutico (1,5-5,5 volte il valore di riferimento).¹⁵ Finalità di tale passaggio terapeutico è la riduzione del rischio emorragico materno e del rischio di ematoma spinale a seguito della procedura anestesiológica.

In caso di taglio cesareo per le donne in trattamento anticoagulante a dosaggio terapeutico, il RCOG raccomanda come buona pratica clinica il posizionamento di drenaggi addominale e sottofasciale per una più tempestiva identificazione di un'eventuale emergenza emorragica, nonché la sutura della cute a punti staccati.²⁵ Qualora il livello di trattamento anticoagulante non sia certo e laddove il laboratorio consenta una rapida valutazione dell'attività dell'eparina, questo dosaggio può essere utilizzato per guidare le procedure anestesiológicas e chirurgiche.

Per contrastare l'attività anticoagulante dell'eparina al momento del parto, in caso di eparina non frazionata, si può ricorrere all'uso di protamina solfato a livelli variabili in funzione del dosaggio e del momento dell'ultima somministrazione di eparina: ogni milligrammo di protamina in vena può neutralizzare 100 UI di eparina endovenosa.^{15,40,72} La protamina solfato può essere utilizzata per contrastare l'effetto anticoagulante anche dell'eparina a basso peso molecolare, seppur con maggiori difficoltà: poiché l'emivita dell'eparina a basso peso molecolare è più lunga e l'assorbimento per via sottocutanea più lento, è più difficile valutare il dosaggio adeguato e talvolta è necessario ripeterne l'infusione.^{15,40} In generale, si assume che 1 mg neutralizzi 100 UI anti-Xa di eparina a basso peso molecolare somministrate nelle 8 ore precedenti, fino a un massimo di 50 mg. Un'ulteriore dose di 0,5 mg può essere somministrata in caso di sanguinamento persistente. Dosi inferiori di protamina, non precisate dalle linee guida, possono essere utilizzate se l'ultima somministrazione di eparina a basso peso molecolare è anteriore a 8 ore.⁵⁸

Raccomandazioni per il clinico

- Nelle donne ad alto rischio di tromboembolismo venoso, è raccomandato il passaggio da eparina a basso peso molecolare a eparina non frazionata almeno 36 ore prima del parto. L'infusione di eparina va interrotta almeno 4-6 ore prima del parto e/o della procedura anestesiológica (Livello C, Classe I⁴⁰)
- Nelle donne a basso rischio di tromboembolismo venoso in trattamento con regime terapeutico di eparina a basso peso molecolare, l'eparina a basso peso molecolare va interrotta 24 ore prima del taglio cesareo e/o dell'inizio dell'induzione (Livello C, Classe I⁴⁰)
- Le donne in terapia con eparina a basso peso molecolare devono essere informate della necessità di interrompere l'assunzione della terapia nel caso in cui si avvii spontaneamente il travaglio di parto¹⁷
- L'anestesia loco-regionale o le tecniche analgesiche non devono essere somministrate prima di 24 ore dall'ultima dose di eparina a basso peso molecolare somministrata a regime terapeutico¹⁷

Trattamento in puerperio

L'approccio raccomandato in puerperio è di riprendere la terapia anticoagulante non prima di 4-6 ore dopo un parto vaginale e di 6-12 ore dal taglio cesareo.^{15,40} Inoltre, in accordo al *Consensus statement della Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology*, dopo blocco neurassiale la ripresa del trattamento andrebbe ritardata di almeno 24 ore in caso di regime terapeutico con eparina a basso peso molecolare e di almeno 12 ore in caso di regime profilattico con eparina a basso peso molecolare; devono passare almeno 4 ore dalla rimozione del catetere per la ripresa della terapia.⁷²

Per quanto riguarda l'allattamento, l'eparina non frazionata, l'eparina a basso peso molecolare e il warfarin sono farmaci sicuri. Per le donne che richiedano solo sei settimane di terapia anticoagulante nel puerperio, farmaco di scelta rimane l'eparina a basso peso molecolare e l'utilità del passaggio al warfarin è limitata. In caso di allattamento materno, per le donne che richiedano terapia anticoagulante oltre le sei settimane dopo il parto è raccomandato il passaggio al warfarin.⁷³

L'uso degli anticoagulanti orali inibitori diretti della trombina (per esempio dabigatran) e del fattore X attivato (per esempio rivaroxaban, apixaban, edoxaban) non è raccomandato durante l'allattamento, in quanto è stato dimostrato il passaggio nel latte materno, per almeno due di essi (rivaroxaban e dabigatran).⁵³

Per evitare una trombosi paradossa e la necrosi cutanea da dicumarolici indotta da una transitoria carenza di proteina C nelle prime giornate di terapia con warfarin, l'eparina non frazionata o l'eparina a basso peso molecolare devono essere somministrate in simultanea con il warfarin per almeno 5 giorni e fino a che non sia raggiunto e mantenuto per almeno due giorni consecutivi un INR (International Normalized Ratio) $\geq 2,0$.¹⁵

Il RCOG raccomanda come norma di buona pratica clinica la rivalutazione a distanza di qualsiasi donna abbia manifestato un episodio di tromboembolismo venoso in gravidanza o nel puerperio a opera di un *team* multidisciplinare costituito dal ginecologo ostetrico e dall'ematologo.²⁵

Raccomandazioni per il clinico

- Dopo il parto, alle donne deve essere offerta la possibilità di scegliere se proseguire la terapia con eparina a basso peso molecolare o con warfarin, illustrando la necessità di controlli regolari dell'INR per il warfarin, soprattutto durante i primi 10 giorni di terapia¹⁷
- Il warfarin dovrebbe essere cominciato non prima di 5 giorni dopo il parto (e comunque solo quando si possa escludere un rischio di sanguinamento)¹⁷
- Le donne devono essere informate che sia l'eparina sia il warfarin sono compatibili con l'allattamento.¹⁸

Bibliografia

1. Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2016-18. Knight M, Bunch K, et al (Eds.) on behalf of MBR-RACE-UK. National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford 2020.
2. Jerjes-Sánchez C, Garcia-Sosa A. Thrombolysis in special situations. Thrombolysis in pulmonary embolism. Springer 2015.
3. Friedman A. Obstetric venous thromboembolism prophylaxis, risk factors and outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2021;33:384-90.
4. James A, Jamison M, Brancazio L, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311-5.
5. Liu S, Rouleau J, Joseph K, et al. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:611-20.
6. Heit J, Kobbervig C, James A, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
7. Pomp E, Lenselink A, Rosendaal F, et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632-7.
8. King A, D'Souza R, Teshler L, et al. Development of a core outcome set for studies on prevention and management of pregnancy-associated venous thromboembolism (COSPVenTE): a study protocol. *BMJ Open* 2020;10:e034017.
9. World Health Organization. The WHO Application of ICD-10 to deaths during pregnancy, childbirth and the puerperium: ICD-MM. Geneva 2012.
10. Donati S, Maraschini A, Buoncristiano M et al, Group Regional Maternal Mortality Working. Methods to estimate maternal mortality: a global perspective. *J Epidemiol Commun Health* 201;70:217-8.
11. Donati S, Maraschini A, Dell'Oro S, et al, Group Regional Maternal Mortality Working. The way to move beyond the numbers: the lesson learnt from the Italian Obstetric Surveillance System. *Ann Ist Sup Sanita* 2019;55:363-70.
12. Peristat, EURO. European perinatal health Report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. 2010.
13. Dell'Oro S, Maraschini A, Lega I, et al (Ed.) Primo Rapporto ItOSS. Sorveglianza della Mortalità Materna. *Not Ist Sup Sanità* 2019;32.
14. Donati S, Maraschini A, Lega I, et al, Group Regional Maternal Mortality Working. Maternal mortality in Italy: results and perspectives of record-linkage analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97:1317-24.
15. ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice. ACOG Practice Bulletin No. 196: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;132:e1-17.
16. Marik P, Plante L. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025-33.
17. RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green Top Guideline 2015, Vol. 37a, London.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Risk factors for venous thromboembolism in pregnancy - Antenatal care: evidence review. 2021, Vol. Aug.
19. 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;3:949-54.
20. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006;135:386-91.

21. Jensen T, Gerds T, Gron Ret al. Risk factors for venous thromboembolism during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:1283-91.
22. Kane E, Calderwood C, Dobbie R, et al. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980-2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169:223-9.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice. ACOG Practice Bulletin No. 197: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;132:e18-34.
24. Galanaud J, Cochery-Nouvellon E, Alonso S, et al. Paternal endothelial protein C receptor 219Gly variant as a mild and limited risk factor for deep vein thrombosis during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010;8:707-13.
25. RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium: acute management Green-top Guideline 2015, Vol. 37b, London
26. Sultan A, West J, Tata L, et al. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012;156:366-73.
27. Hansen A, Erichsen R, Horvath-Puho E, et al. Inflammatory bowel disease and venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period. *J Thromb Haemost* 2017;15:702-08.
28. Larsen T, Sørensen H, Gislum M, et al. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res* 2007;120:505-9.
29. Rova K, Passmark H, Lindqvist P. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril* 2012;97:95-100.
30. Lindqvist P, Dahlbäck B, Maršál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999;94:595-9.
31. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. Virkus R, Lokkegaard E, Lidegaard O, et al. *PlosONE* 2014;9:396495.
32. Simpson E, Lawrenson R, Nightingale A, et al. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *Brit J Obstet Gynecol* 2001;108:56-60.
33. Jacobsen A, Skjeldestad F, Sandset P. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008;6:905-12.
34. Blondon M, Casini A, Hoppe K, et al. Risks of venous thromboembolism after cesarean sections: a meta-analysis. *Chest* 2016;150:572-96.
35. Scheres L, Lijfering W, Groenewegen N, et al. Hypertensive complications of pregnancy and risk of venous thromboembolism. *Hypertension* 2020;75:781-7.
36. Bates S, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2:3317-59.
37. D'Souza R, Ashraf R, et al. Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021:195-203.
38. Larsen T, Johnsen S, Gislum M, et al. ABO blood groups and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. A population-based, nested case-control study. *J Thromb Haemost* 2005;3:300-4.
39. Wang C, Le Ray I, Lee B, et al. Association of blood group and red blood cell transfusion with the incidence of antepartum, peripartum and postpartum venous thromboembolism. *Scientific ReportsSci* 2019;9,:13535.
40. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink J, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-241.
41. Keeling D, Mackie I, Moore G, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2012;157:47-58.
42. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
43. Chan W, Lee A, Spencer F, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFT" field? *Ann Intern Med* 2009;151:85-92.
44. Greer I. Clinical practice. Pregnancy complicated by venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015;373:540-7.
45. Thrombosis Canada. Pregnancy: diagnosis of DVT & PE. 2020, <https://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2019/04/Pregnancy-Diagnosis-of-DVT-and-PE-05Oct18.pdf>
46. Al Lawati K, Aljazeera J, Bates S, et al. Ability of a single negative ultrasound to rule out deep vein thrombosis in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18:373-80.
47. Chan W. Can pregnancy-adapted algorithms avoid diagnostic imaging for pulmonary embolism? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020, Vol. Dec 4;2020(1):184-9.
48. van der Pol L, Tromeur C, Bistervels I, et al. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2019;380:1139-49.
49. Chan W, Rey E, Kent N, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:527-53.
50. Goodacre S, Horspool K, Nelson-Piercy C, et al. The DiPEP study: an observational study of the diagnostic accuracy of clinical assessment, D-dimer and chest X-ray for suspected pulmonary embolism in pregnancy and postpartum. *Brit J Obstet Gynecol* 2019;126:383-92.
51. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
52. Mitchell K, Fleming M, Anderson P, et al. ABM Clinical Protocol #30: Radiology and nuclear medicine studies in lactating women. *Breastfeed Med* 2019;14:290-4.
53. Canada Thrombosis. Pregnancy: venous thromboembolism treatment. 2020, <https://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/06/Pregnancy-VTE-Treatment-11May2018.pdf>
54. Bapat P, Kedar R, Lubetsky A, et al. Transfer of dabigatran and dabigatran etexilate mesylate across the dually perfused human placenta. *Obstet Gynecol* 2014;123:1256-61.
55. Bapat P, Pinto L, Lubetsky A, et al. Rivaroxaban transfer across the dually perfused isolated human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:710.e1-6.
56. Bapat P, Pinto L, Lubetsky A, et al. Examining the transplacental passage of apixaban using the dually perfused human placenta. *J Thromb Haemost* 2016;14:1436-41.
57. Lameijer H, Aalberts J, van Veldhuisen D, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy;

-
- a systematic literature review. *Thromb Res* 2018;169:123-7.
58. Garcia D, Baglin T, Weitz J, et al. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141:e24S-43.
 59. Carlin A, Farquharson R, Quenby S, et al. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod* 2004;19:1211-4.
 60. Rodger M, Kahn S, Cranney A, et al, TIPPS. Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density: substudy of a randomized controlled trial. *Thromb Haemost* 2007;5:1600-6.
 61. Linkins L, Dans A, Moores L, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e495S-530S.
 62. Sagaram D, Siddiq Z, Eisenberger A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia during obstetric hospital admissions. *Am J Perinatol* 2018;35:898-903.
 63. Widmer M, Blum J, Hofmeyr G, et al. Misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of post-partum haemorrhage: a multicentre, double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;375:1808-13.
 64. De Carolis S, di Pasquo E, Rossi E, et al. Fondaparinux in pregnancy: could it be a safe option? A review of the literature. *Thromb Res* 2015;135:1049-51.
 65. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Traleusin: Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003731_045957_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
 66. Barbour L, Smith JM, Marlar R. Heparin levels to guide thromboembolism prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1869-73.
 67. Crowther M, Spitzer K, Julian J, et al. Pharmacokinetic profile of a low-molecular weight heparin (reviparin) in pregnant patients. A prospective cohort study. *Thromb Res* 2000;98:133-8.
 68. Ensom M, Stephenson M. Pharmacokinetics of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in pregnancy. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:377-83.
 69. Brancazio L, Roperti K, Stierer R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1240-5.
 70. McLintock C, Brighton T, Chunal S, et al, Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:14-22.
 71. Bates S, Greer I, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012;141:e691S-736.
 72. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, et al, members of the SOAP VTE. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg* 2018;126:928-44.
 73. Clark S, Porter T, West F. Coumarin derivatives and breast-feeding. *Obstet Gynecol* 2000;95:938-40.