




Laboratorios **LEO Pharma**, S.A.
Marina, 16-18; 8^a pl. - Torre Mapfre
08005 - Barcelona
www.leo-pharma.es



La trombosis
en el
embarazo
y el parto



COMITÉ DE EXPERTOS EN TROMBOSIS Y EMBARAZO

Jordi Fontcuberta

Ramón Lecumberri

M.^a Fernanda López-Fernández

Óscar Martínez

José A. Páramo

Isabel Ramírez

Franciso J. Rodríguez Martorell

Maricel Subirá

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE), representada por la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), es la principal causa de mortalidad materna asociada al embarazo y posparto en nuestro medio. El riesgo de ETE aumenta 3-6 veces durante el embarazo comparado con mujeres no embarazadas de edad similar. Un porcentaje muy importante de los episodios tromboembólicos ocurre en las 6 primeras semanas posparto.

EPIDEMIOLOGÍA

Si bien la incidencia real de TVP antenatal no se conoce con precisión, se estima en 1-2/1.000 embarazos, pero puede ser más de 4 veces superior en el periodo posparto.

Además del episodio agudo de ETE, que puede presentarse durante la gestación, existe a lo largo del embarazo un riesgo adicional de recurrencia de ETE e insuficiencia venosa: aproximadamente el 80% de las mujeres con TVP desarrolla un síndrome postromboembólico y el 60% presenta insuficiencia venosa a los 5 años de seguimiento. Por otra parte, la ETE asociada al embarazo puede constituir la primera manifestación de un estado trombofílico, responsable no sólo de la complicación tromboembólica, sino también de otras com-

plicaciones en la gestación, tales como abortos, preeclampsia o retraso del crecimiento intrauterino.

FACTORES DE RIESGO DE ETEV EN EL EMBARAZO

Diversos factores pueden incrementar el riesgo de ETEV en el embarazo y puerperio (**Tabla 1**).

GESTANTE DE ALTO RIESGO TROMBÓTICO

La gestación y el puerperio son ya de por sí estados protrombóticos. El seguimiento de una paciente con alto riesgo trombótico debe ser realizado en unidades obstétricas especializadas en coordinación con el hematólogo. Es preciso recordar que las pacientes con alto riesgo trombótico por trombofilias congénitas (déficit de antitrombina, homocigotos para el factor V Leiden, o mutación G20210A de la protrombina, dobles heterocigotos para ambas mutaciones) o adquiridas (anticuerpos antifosfolípidos) tienen también más riesgo de patologías obstétricas como *abruptio placentae*, crecimiento intrauterino retardado, síndrome HELLP, preeclampsia o malformaciones del tipo de defectos del tubo neural (embarazada homocigota para la mutación C677T MTHFR).

Es importante estratificar por tipo de trombofilia y factor de riesgo para establecer las pautas farmacológicas óptimas de profilaxis y adoptar medidas físicas más o menos estrictas y prolongadas tras el parto.

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO DE ETEV DURANTE EL EMBARAZO Y EL PUERPERIO

PREEXISTENTES	TRANSITORIOS O DE NUEVA APARICIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • ETEV previa • Trombofilia congénita • Trombofilia adquirida • Edad > 35 años • Obesidad (IMC > 30 kg/m²) antes o al inicio del embarazo • Paridad > 4 • Grandes venas varicosas • Parapleja • Drepanocitosis • Enfermedades inflamatorias • Algunos trastornos médicos (síndrome nefrótico, algunas cardiopatías) • Síndromes mieloproliferativos (trombocitemia esencial, policitemia vera) 	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimiento quirúrgico en el embarazo o puerperio (aborto, esterilización posparto) • Hiperemesis • Deshidratación • Síndrome de hiperestimulación ovárica • Infección severa (pielonefritis) • Inmovilización (> 4 días de reposo en cama) • Preeclampsia • Pérdida sanguínea excesiva • Trabajo de parto prolongado • Parto instrumental medio • Inmovilización tras el parto

DIAGNÓSTICO DE ETEV DURANTE EL EMBARAZO

En toda sospecha de ETEV en el curso de la gestación deberá emplearse una prueba específica de diagnóstico, ya que los signos y síntomas clínicos son inespecíficos. La prueba de elección por su seguridad y sensibilidad es el eco-Doppler con compresión venosa (**Figura 1**). La realización de eco-Doppler seriados ha demostrado ser una buena estrategia para la evaluación de mujeres embarazadas con sospecha de ETEV. Un test anormal confirma el diagnóstico, mientras que si es normal no puede excluirse una TVP, por lo que debe repetirse periódicamente (3.^{er} y 7.^o día). En situaciones de EP la prueba de elección se considera el TAC helicoidal o la gammagrafía de ventilación/perfusión, que son seguras para la embarazada y el feto (**Figura 2**). El dímero D no puede emplearse como método de despistaje de ETEV durante el embarazo.

ANTICOAGULANTES Y EMBARAZO

A la hora de considerar la anticoagulación durante el embarazo es importante conocer los cambios fisiológicos que se producen en la coagulación sanguínea. Los niveles plasmáticos de diversos factores de coagulación, como fibrinógeno, factor VIII y factor von Willebrand, aumentan sustancialmente, mientras que existe una disminución de la proteína S y de la fibrinólisis relacionada con aumento de inhibidores. Además, es preciso conocer que existe una reducción del 50% del flujo venoso en las venas femorales, que se inicia a las 25-29 semanas de gestación, siendo máxima a las 36 semanas, para

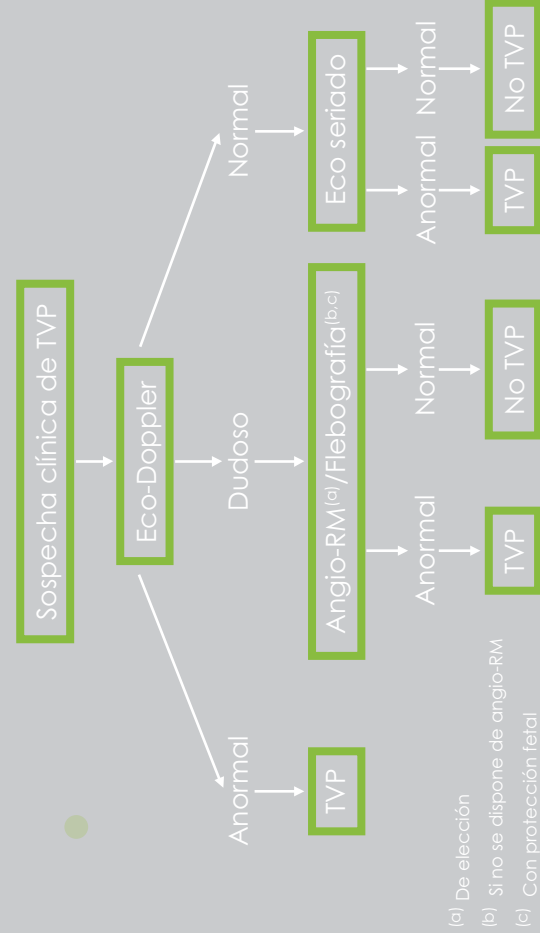


Figura 1.

Algoritmo diagnóstico de TVP en el embarazo.

Fuente: modificado de Ginsberg & Bates. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1435-42

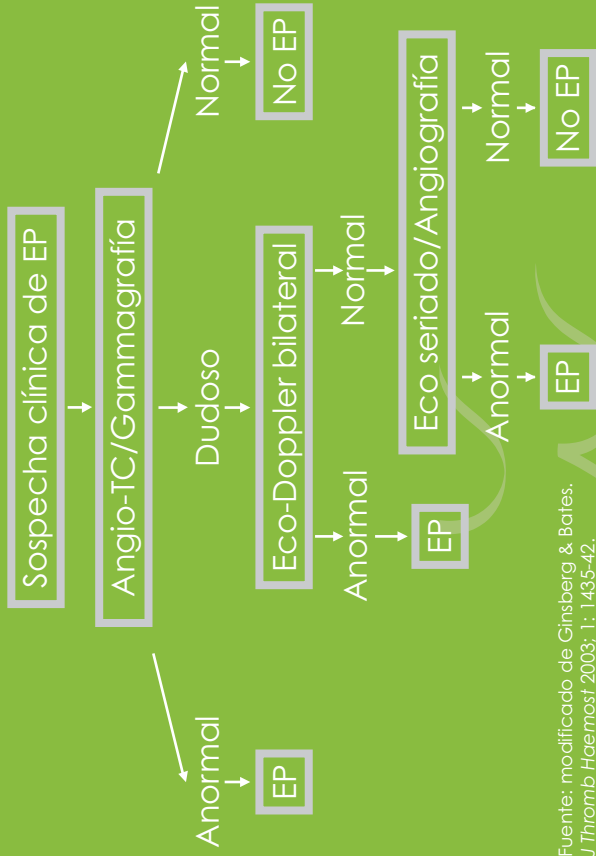


Figura 2.
 Algoritmo diagnóstico de EP en el embarazo.

Fuente: modificado de Ginsberg & Bates. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1435-42.

volver a valores basales en las siguientes semanas. Los cambios hemostáticos y hemodinámicos observados no se corrigen habitualmente hasta 6 semanas después del parto. Finalmente, el 80% de las TVP se van a producir en extremidad izquierda, por la compresión de la vena iliaca de ese lado.

La prevención y el tratamiento de la ETEV en el embarazo se centra preferentemente en las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), ya que los anticoagulantes orales pueden asociarse a un riesgo elevado de teratogenicidad y de complicaciones hemorrágicas maternas y fetales, por lo que se utilizarán sólo en situaciones especiales. Ni la heparina no fraccionada (HNF) ni la HBPM cruzan la barrera placentaria, por lo que en principio muestran un mejor perfil de seguridad. Sin embargo, la HNF presenta algunos problemas durante el embarazo, como la osteoporosis tras su uso prolongado y la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina (síndrome TIH).

Actualmente disponemos de diversas HBPM con pesos moleculares y propiedades físicas y químicas diferentes, como consecuencia de los métodos utilizados para su obtención (Tabla 2). Por ello, siempre debemos seguir las recomendaciones del fabricante en cuanto a la posología y forma de administración de cada una de ellas. La evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de las HBPM en el embarazo es limitada y se basa en estudios prospectivos y retrospectivos con series cortas de pacientes o en extrapolación de datos obtenidos en mujeres no embarazadas. Dalteparina, enoxaparina y tinzaparina son los productos más utilizados en los estudios clínicos publicados, demostrándose su eficacia y seguridad para la madre y el feto. No obstante, la tinzaparina es la única que incluye actualmente en su ficha técnica su aprobación para la utilización en el embarazo.

TABLA 2. DOSIS DE HBPM (vía subcutánea)

FÁRMACO	Pm MEDIO (Da)	PROFILAXIS (DOSIS/DÍA)	TRATAMIENTO	ESTUDIOS CLÍNICOS EMBARAZO
Enoxaparina	4.500	40 mg	1 mg/kg/12 h	Sí
Dalteparina	5.700	5.000 UI anti-Xa	100 UI anti-Xa/kg/12 h	Sí
Tinzaparina*	6.500	4.500 UI anti-Xa	175 UI anti-Xa/kg/día	Sí
Bemiparina	3.600	3.500 UI anti Xa	115 UI anti-Xa/kg/día	No
Nadroparina	4.300	3.750 UI anti Xa	172 UI anti-Xa/kg/día	Sí

* Ficha técnica para uso en embarazo

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN SITUACIONES CONCRETAS

El clínico se enfrenta en la práctica a una variedad de situaciones en las que deberá decidir la estrategia antitrombótica óptima para la mujer gestante con relación al riesgo (**Tablas 3 y 4**).

Profilaxis antitrombótica en gestante con ETEV previa

En una gestante con antecedente de ETEV secundaria a un factor de riesgo transitorio (cirugía, traumatismo, etc.), que no presenta otros factores de riesgo ni trombofilia, no está indicada profilaxis antenatal, siendo suficiente la aplicación de medidas físicas (medias de compresión elásticas). Sin embargo, se aconseja profilaxis con HBPM (una dosis/día) o anticoagulantes orales (INR = 2-3) durante 6 semanas posparto.

En mujeres con antecedente de ETEV idiopática o coincidiendo con embarazo previo o anticoncepción hormonal, trombofilia o gestantes que reciben anticoagulantes orales se recomiendan dosis profilácticas o terapéuticas de HBPM asociada a medidas físicas y continuar con HBPM o anticoagulantes orales durante 6 semanas posparto.

TABLA 3. GRUPOS DE RIESGO PARA ETEV DURANTE LA GESTACIÓN EN MUJERES CON TROMBOFILIA

FACTOR DE RIESGO	ALTERACIÓN
ALTO RIESGO	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de antitrombina • Dobles heterocigotos para factor V Leiden y mutación G20210A de protrombina • Homocigotos para factor V Leiden o mutación G20210A de protrombina • Defectos combinados • Anticuerpos antifosfolípidos
RIESGO MODERADO	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de proteína C • Déficit de proteína S
RIESGO BAJO	<ul style="list-style-type: none"> • Factor V Leiden heterocigoto • Mutación G20210A de protrombina heterocigoto • Hiperhomocisteinemia

TABLA 4. MEDIDAS PROFILÁCTICAS DE ETEV EN EMBARAZO ESTRATIFICADAS SEGÚN EL RIESGO

PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN MUJERES CON HISTORIA DE ETEV Y/O TROMBOFILIA		
RIESGO	HISTORIA DE ETEV/TROMBOFILIA	PROFILAXIS
RIESGO MUY ALTO	Historia previa de ETEV con o sin trombofilia y que tome dicumarínicos	Tratamiento antenatal con altas dosis de HBPM o dosis terapéuticas de HBPM y dicumarínicos 6 semanas posparto
RIESGO ALTO	<ul style="list-style-type: none"> Historia previa de ETEV recurrente con o sin trombofilia y que no tome dicumarínicos Historia de ETEV y trombofilia Historia de ETEV e historia familiar + Trombofilia asintomática de riesgo o defectos combinados (Tabla 3) 	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxis antenatal y 6 semanas posparto con HBPM
RIESGO MODERADO	<ul style="list-style-type: none"> Historia de ETEV sin trombofilia ni historia familiar Trombofilias de bajo riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> HBPM 6 semanas posparto Vigilancia clínica Valorar AAS a baja dosis antenatal

Profilaxis antitrombótica en gestante con trombofilia sin ETEV previa

En mujeres con trombofilia confirmada, pero sin historia previa de ETEV, la indicación de profilaxis antitrombótica durante la gestación se basa en el riesgo trombótico asociado a las distintas alteraciones trombofílicas (**Tabla 3**), siendo necesario, en cualquier caso, que un especialista experto en el campo realice un estrecho seguimiento. Las medidas profilácticas estratificadas según dicho riesgo se muestran en la **Tabla 4**.

En mujeres con deficiencia severa de antitrombina, homocigotas para el factor V Leiden o la mutación G20210A de la protrombina, o dobles heterocigotas para ambas mutaciones, se recomienda profilaxis activa durante el embarazo y puerperio con HBPM. Dicha profilaxis se iniciará, como muy tarde, a las 12 semanas de gestación.

En presencia de anticuerpos antifosfolípidos y/o historia de pérdidas fetales, se añadirá a la HBPM ácido acetilsalicílico (100-125 mg/día) hasta unos 10 días previos a la fecha prevista de parto. En embarazada homocigota para la mutación C677T MTHFR, y aunque no esté claramente cuantificado el riesgo trombótico, se aconseja HBPM profiláctica durante el último trimestre.

En el resto de pacientes con otros defectos trombofílicos, pero sin historia previa de ETEV, se puede optar por vigilancia clínica durante el embarazo o realizar profilaxis farmacológica activa, especialmente si concurre alguna situación de riesgo trombótico, con HBPM.

En todas estas situaciones se debe administrar profilaxis durante 6 semanas posparto.

Paciente con ETEV previa y tratamiento anticoagulante prolongado

La gestante con ETEV previa que recibe anticoagulación a largo plazo se considera de alto riesgo, debiendo sustituirse los anticoagulantes orales por HBPM lo más precozmente posible y continuar con HBPM a lo largo de la gestación. La dosis de HBPM será terapéutica, con esquema de 1 o 2 dosis diarias (p. ej., tinzaparina 175 U/kg/día), dependiendo del preparado utilizado (**Tabla 2**). Se reiniciará anticoagulación oral posparto solapando con HBPM hasta que el INR se encuentre en rango terapéutico (INR = 2-3).

Estas pacientes idealmente deben realizar una consulta preconcepcional para planificar el embarazo, valoración del riesgo y medidas terapéuticas durante el mismo.

Profilaxis antitrombótica ante cesárea

Se administrará profilaxis con HBPM durante 5-7 días en gestantes sometidas a cesárea si presentan 1 o más factores de riesgo asociados, tales como cirugía de urgencia, edad superior a 35 años y obesidad. Se recomienda, asimismo, la aplicación de medidas físicas en pacientes de alto riesgo. La dosis y duración de la profilaxis dependerá de la estratificación del riesgo individual. Atendiendo a las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), tan sólo la cesárea electiva en paciente con embarazo no complicado y sin otros factores de riesgo no requeriría medidas de profilaxis.

En caso de trombofilia congénita u otros factores de riesgo de ETEV posparto (**Tablas 1 y 3**) se prolongará la profilaxis al menos 4 semanas.

Tratamiento de la ETEV en el embarazo

Ante la sospecha de ETEV durante el embarazo, se administrará HBPM hasta la confirmación diagnóstica, a menos que exista contraindicación para la anticoagulación.

- a) De elección, HBPM por vía subcutánea a dosis terapéutica para el tratamiento inicial y a largo plazo. El tratamiento con HBPM se monitorizará con los niveles de anti-Xa (3-4 h postinyección), manteniendo un rango terapéutico de 0,6-1 UI/mL). En pacientes con muy alto riesgo trombotico y en regímenes de HBPM/24 h se recomiendan niveles de anti-Xa de 0,8-1,2 UI/mL). El tratamiento antitrombotico deberá continuarse obligatoriamente durante al menos 6 semanas posparto.
- b) Excepcionalmente, en situaciones especiales, se puede emplear HNF por vía intravenosa.
- c) En pacientes con ETEV en las 6 semanas previas al momento del parto estaría indicada la colocación de filtro en vena cava.

El tratamiento antitrombotico no es causa para alterar el curso natural de la gestación, si bien esta decisión deberá ser individualizada.

Manejo de la paciente embarazada con prótesis mecánica

La mujer embarazada portadora de prótesis valvulares mecánicas cardiacas representa un importante problema médico por la falta de estudios relacionados con la eficacia y seguridad del tratamiento antitrombotico durante este periodo. En general, se desaconseja el embarazo en estas pacientes y se recomienda la realización de consulta preconcepcional previa.

El tratamiento con antivitamínicos K (acenocumarol y warfarina) durante el embarazo, y sobre todo en el primer trimestre, se asocia a más de un 6% de embriopatías en los recién nacidos vivos. Los tratamientos con HNF, administrada por vía subcutánea, y con HBPM no se han asociado a un riesgo de incremento de embriopatías, pero entrañan un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas. La experiencia en la utilización de HBPM en este tipo de pacientes es muy escasa y algunos autores desaconsejan su uso por haberse descrito casos de trombosis valvular y embolias. La mayoría de los autores sugieren que estos fallos de los tratamientos con HNF y HBPM se deben a la administración de dosis incorrectas y a un control inadecuado de estos medicamentos.

En mujeres con prótesis valvulares cardíacas, se recomienda alguna de las pautas siguientes:

- a) Dosis ajustadas, 2 veces al día, de HBPM durante todo el embarazo. Entendemos por dosis ajustadas aquellas que a las 4 h de la administración alcanzan unos niveles de anti-factor Xa de 1,0-1,2 UI/mL (preferiblemente) o dosis ajustadas al peso.
- b) HNF o HBPM hasta la semana 13 de embarazo, cambiando a warfarina hasta finales del tercer trimestre y después continuar con HNF o HBPM hasta el momento del parto. Advertencia: Los anticoagulantes orales deben reanudarse en el posparto en todos los casos.
- c) Dosis ajustadas intensivas de HNF durante todo el embarazo, administradas por vía subcutánea cada 12 h, para obtener un tiempo de tromboplastia parcial activada (TTPA) en el intervalo terapéutico al menos en dos controles o unos niveles de anti-factor Xa de 0,35-0,70 UI/mL. Es una pauta en desuso y no existe disponibilidad adecuada del fármaco.
- d) En casos excepcionales, se podría mantener el tratamiento con anticoagulantes orales a lo lar-

go de la gestación, si bien debe advertirse del elevado riesgo de embriopatía.

- e) En mujeres con válvulas protésicas cardiacas y alto riesgo tromboembólico, se sugiere la adición de bajas dosis de aspirina (75-162 mg/día).

Profilaxis y anestesia neuroaxial en el embarazo y el parto

En términos generales, no se empleará anestesia locorregional hasta al menos 12 horas después de la última dosis profiláctica de HBPM. En mujeres que reciben HBPM a dosis terapéuticas no se emplearán técnicas anestésicas regionales hasta pasadas al menos 24 horas de la última dosis de HBPM. No se reiniciará la administración de HBPM hasta 6 horas después de la retirada del catéter epidural. Existen recomendaciones específicas de la Sociedad Española de Anestesia, así como legislación al respecto.

Anticoncepción hormonal posparto en pacientes con riesgo de ETEV

Una cuestión que se plantea con frecuencia en una mujer con riesgo de ETEV después del parto es la introducción de un método anticonceptivo hormonal.

Dada la situación de hipercoagulabilidad del periodo puerperal, la anticoncepción en esta época debe tener unas características:

- No alterar la calidad de la leche.
- No reducir la cantidad de leche.
- No incrementar riesgos en la puérpera.

A este respecto, las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Contracepción y de la Organización Mundial de la Salud serían las siguientes:

1. Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) no deben ser utilizados en pacientes con antecedentes de ETEV ni en portadores de trombofilia, aunque dichas pacientes sean asintomáticas.
2. El uso de gestágenos a dosis anticonceptivas no parece aumentar el riesgo de ETEV, infarto de miocardio o ictus. Los anticonceptivos sólo-gestágenos deberían comenzar a utilizarse a partir de la 6.ª semana posparto, aunque no hay evidencia para esta recomendación. En algunos casos, a pesar de la baja probabilidad de embarazo en este periodo, se podría iniciar un método sólo-gestágenos antes de las 6 semanas.
3. Los preparados con sólo-gestágenos pueden ser opciones anticonceptivas apropiadas para las mujeres con historia anterior de ETEV. No obstante, se desconoce si el uso de estos preparados en mujeres con ETEV actual incrementa el riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bates S, Greer IA, Ginsberg J, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 627S-44S.
2. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401-7.
3. Greer IA. Anticoagulants in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 23-9.
4. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1311-5.
5. Norris LA, Bonnar J, Smith MP, Steer PJ, Savidge G. Low molecular weight heparin (tinzaparin) therapy for moderate risk thromboprophylaxis during pregnancy. A pharmacokinetic study. *Thromb Haemost* 2004; 92: 791-6.
6. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132: 171-96.

7. Smith MP, Norris LA, Steer PJ, Savidge GF, Bonnar J. Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 495-501.
8. Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación. Guía clínica de fármacos inhibidores de la hemostasia y anestesia neuroaxial. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2005; 52: 413-20.
9. Sociedad Española de Contracepción (SEC). Actualización del manejo clínico de los anticonceptivos hormonales. Conferencia de Consenso 2005.
10. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Complicaciones tromboembólicas en la gestación. ProSEGO 2006.

