

Trombosis y embarazo

Introducción

El riesgo de tromboembolismo venoso durante el embarazo y el puerperio es 0.05-1.8%, seis veces más alto que en la mujer no embarazada. El embolismo pulmonar es la causa más frecuente de mortalidad materna en países desarrollados. Los cambios fisiológicos naturales

durante el embarazo contribuyen al estado de hipercoagulabilidad.

La evidencia disponible muestra un mayor riesgo de tromboembolismo venoso en el parto por cesárea, especialmente en los casos de urgencia. La predisposición para la trombosis en la extremidad izquierda de 90% se

explica por el efecto compresivo mayor que soporta la iliaca de este lado durante su trayecto anatómico.

La sospecha diagnóstica de TEV tan sólo es del 10% comparada con el 25% en la población no embarazada quizá subestimada porque signos y síntomas de frecuente presentación en el embarazo como edema, dolor y manifestaciones cardiopulmonares pueden tener otras explicaciones diferentes al TEV.

Los cambios fisiológicos y anatómicos del embarazo ocasionan condiciones que afectan el equilibrio de la tríada de Virchow, lo cual aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica. Las hormonas propias del embarazo de origen materno y fetal como progesterona, estrógenos y relaxina, entre otras, producen los cambios histológicos sobre el tejido fibroso y muscular liso de los vasos sanguíneos los cuales inducen a un aumento en la distensibilidad y capacitancia venosa y de manera secundaria un aumento en la éstasis venosa. Este influjo hormonal está presente desde el primer trimestre y se mantiene todo el embarazo. Los cambios anatómicos del útero en crecimiento producen compresión sobre los vasos pélvicos y la vena cava inferior originando obstrucción mecánica al flujo venoso. El reposo prolongado en cama durante el embarazo y el puerperio por causa materna o fetal pueden favorecer igualmente la compresión mecánica sobre la vena cava y la éstasis venosa secundaria.

Durante el embarazo se presenta aumento en la concentración de factores procoagulantes, disminución en los niveles de los inhibidores y fibrinólisis disminuida, lo que origina hipercoagulabilidad. Diferentes autores han demostrado un aumento de los factores II, VII, VIII, IX y X, así como del factor de von Willebrand hacia el segundo trimestre y niveles de fibrinógeno hasta de cinco veces con respecto al estado preconcepcional además de una disminución de la proteína S con un pico en el tercer trimestre.

Algunas condiciones propias del embarazo favorecen la lesión vascular principalmente en los vasos pélvicos con la subsecuente activación endotelial de fibrina, como ocurre durante el trabajo de parto quirúrgico o instrumentado; las revisiones y el trauma pélvico o del canal del parto. Otras condiciones independientes se relacionan, favorecen y perpetúan la lesión endotelial como la preeclampsia, la sepsis puerperal y la hemorragia pre y postparto.

Se reconocen como grupos de riesgo para TEV durante la gestación las siguientes condiciones: embarazo avanzado, operación cesárea y puerperio (42 días desde el postparto inmediato).

El grupo de trabajo de la Séptima Conferencia de consenso de la Asociación Americana de Médicos del Tórax resumió las indicaciones para terapia anticoagulante durante el embarazo así: prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa, prevención y tratamiento del embolismo sistémico en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, prevención de las complicaciones del embarazo en mujeres con anticuerpos

antifosfolípidos u otras trombofilias y manejo de las complicaciones previas al embarazo

Durante los últimos años se han reconocido condiciones congénitas y adquiridas que han modificado el manejo de la gestante; estas patologías originan complicaciones obstétricas asociadas con trombosis microvascular placentaria. Los efectos se han agrupado en el síndrome de falla reproductiva e incluyen: abortos recurrentes desprendimientos, insuficiencia, infartos y alteraciones en la implantación de la placenta, restricción de crecimiento intrauterino, muerte intrauterina y preeclampsia de aparición temprana, preeclampsia recurrente y preeclampsia severa. La alteración de los factores de anticoagulación natural (proteína S, C y antitrombina) así como la elevación de factores VIII, IX, XI, las mutaciones del factor V Leyden y de la protrombina, son condiciones que favorecen el estado de hipercoagulabilidad. La hiperhomocistinemia en su forma homocigota y el síndrome antifosfolípido constituyen un mayor riesgo tanto para trombosis venosa como arterial y ofrecen nuevas indicaciones para terapia antitrombótica anteriormente no reconocidas.

No todas las gestantes con trombofilia desarrollan trombosis lo cual sugiere la existencia de factores adicionales aún no identificados. El riesgo depende del tipo de deficiencia y si hay defectos combinados que amplifican el riesgo.

Seguridad de los anticoagulantes

Para la mayoría de las indicaciones la heparina (heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular) es el anticoagulante de elección durante el embarazo pues no cruza la placenta. Una revisión de la literatura concluyó que la heparina no fraccionada (HNF) es segura para el feto, con un riesgo de sangrado de 2%. La trombocitopenia inducida por heparina, fenómeno inmunológico que se presenta entre el día séptimo a décimo de tratamiento, es similar a la de la mujer no embarazada (menor de 4%). La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad es similar a la de las mujeres no gestantes para ambos tipos de heparinas.

El uso prolongado de heparina no fraccionada se asocia con una desmineralización ósea y pérdida del hueso trabecular hasta en 5%. 2% de las pacientes pueden presentar vértebras lumbares osteoporóticas. Si bien la incidencia de fracturas es menor de 5%, la desmineralización se evidencia hasta en 30% de pacientes después de un mes de tratamiento. Tanto la duración del tratamiento como la dosis parecen constituir importantes factores de riesgo. Estudios recientes muestran un mayor riesgo de osteoporosis con el uso de heparina no fraccionada. La heparina es segura durante la lactancia.

Las heparinas de bajo peso molecular resultan ventajosas durante la gestación por su vida media prolongada, su respuesta anticoagulante predecible, su facilidad de administración y la seguridad materno-fetal. Tienen adicionalmente un menor riesgo de osteoporosis y de trombocito-

penia, lo cual las ha convertido en el tratamiento de elección en embarazadas.

Anticoagulantes orales

Estos medicamentos cruzan la barrera placentaria y producen teratogenicidad y malformaciones del sistema nervioso central y sangrado. La embriopatía consistente en hipoplasia del tabique nasal y anomalías en el desarrollo de las epífisis se presenta con la exposición al anticoagulante entre las semanas 6a. y 12a. de gestación. Las malformaciones del sistema nervioso central incluyen displasia de la línea media, agenesia del cuerpo caloso, malformación tipo Dandy Walker, atrofia cerebelosa, atrofia óptica, ceguera y hemorragia. La incidencia de estas alteraciones es menor a 5% y se ha descrito con la exposición en cualquiera de los trimestres; el impacto de estas alteraciones es devastador. Un estudio reciente mostró trastornos cognoscitivos en los niños expuestos a cumarínicos en cualquier trimestre de la gestación. Cuando su uso es necesario debe restringirse al segundo y tercer trimestres y suspenderse en el parto para evitar riesgo de hemorragia grave en el feto durante el parto. La warfarina es segura durante la lactancia. Las mujeres en anticoagulación oral crónica que deseen embarazarse, deben efectuar pruebas de embarazo frecuentes para realizar la suspensión temprana de la warfarina.

Respecto al uso de ácido acetilsalicílico, hay riesgo potencial de hemorragia y defectos sobre el feto. El uso en bajas dosis entre 60 y 150 mg día durante el segundo y tercer trimestres no se han asociado con efectos adversos fetales o neonatales.

Terminología

- **Minidosis de heparina no fraccionada** (5000 UI SC cada 12 horas).
- **Dosis moderada de heparina no fraccionada** (heparina no fraccionada SC cada 12 horas en dosis ajustadas para lograr un nivel de anti-Xa de 0.1 a 0.3 U/mL).
- **Dosis ajustada de heparina no fraccionada** (heparina no fraccionada SC cada 12 horas en dosis ajustadas para lograr una prolongación del PTT dentro de un rango terapéutico).
- **Heparinas de bajo peso molecular dosis profilácticas:** Enoxaparina 40 mg SC cada 24 horas, dalteparina 5.000 UI SC cada 24 horas, nadroparina o cualquier otra heparina de bajo peso molecular de aplicación cada día, ajustada para lograr un nivel de anti-Xa de 0.2 a 0.6 U/mL.
- **Heparinas de bajo peso molecular en dosis ajustadas al peso para tratamiento:** Enoxaparina 1 mg/ kg cada 12 horas, dalteparina 100 U/kg cada 12 horas. Como la vida media de las heparinas de bajo peso molecular es más corta durante el embarazo, son preferibles dosis cada 12 horas, al menos en la fase inicial de tratamiento.

- **Anticoagulación postparto:** warfarina de cuatro a seis semanas con INR entre 2.0 y 3.0, y manejo concomitante inicial con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular hasta que el INR sea igual o mayor a dos.
- **El término vigilancia** hace referencia al seguimiento clínico estrecho y al plan de diagnóstico estricto en mujeres con síntomas sospechosos de trombosis venosa o embolismo pulmonar.

El grupo de trabajo menciona las tres preparaciones de heparinas de bajo peso molecular disponibles en EE.UU. aprobadas por FDA: enoxaparina, dalteparina y tinzaparina. Pocos estudios han comparado las diferentes heparinas de bajo peso molecular para la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa profunda. Ninguna heparina de bajo peso molecular ha sido aprobada por la FDA para prevención de enfermedad tromboembólica durante el embarazo.

Recomendaciones de manejo de las pacientes embarazadas con riesgo elevado

- En pacientes con un episodio tromboembólico único asociado con un factor de riesgo transitorio y sin otros factores actuales de riesgo como: obesidad mórbida o reposo absoluto en cama, se recomienda vigilancia y anticoagulación posparto. Grado 1C. Si el evento es previo al embarazo o relacionado con estrógenos o hay factores adicionales de riesgo como obesidad, se recomienda profilaxis anticoagulante prenatal. Grado 2C.
- En pacientes con un episodio único de tromboembolismo idiopático sin terapia anticoagulante se recomienda vigilancia o minidosis de heparina no fraccionada o dosis moderada de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular profiláctica y posteriormente anticoagulación posparto. Grado 1C.
- En pacientes con un episodio único de tromboembolismo y trombofilia confirmada por laboratorio o fuerte historia familiar de trombosis y sin terapia anticoagulante crónica, se recomiendan minidosis de heparina no fraccionada o dosis moderada de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular profiláctica más anticoagulación posparto. Grado 1C.
- En pacientes con trombofilia confirmada por laboratorio, sin episodios documentados de trombosis o embolismo se recomienda vigilancia o minidosis de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular profiláctica más anticoagulación posparto. Grado 1C.
- En pacientes con episodios múltiples (más de dos eventos trombóticos) o en mujeres que reciben terapia anticoagulante crónicamente tanto por eventos idiopáticos como los asociados con trombofilia, se recomienda dosis ajustadas de heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso en dosis ajustada al peso seguido de anticoagulación posparto. Grado 1C.

Manejo de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar durante el embarazo

- Dosis ajustadas de heparinas de bajo peso molecular durante todo el embarazo o heparina no fraccionada intravenosa en bolo seguido de infusión continua para mantener PTT en rangos terapéuticos durante cinco días al menos, para continuar con heparina no fraccionada en dosis ajustada durante todo el embarazo. Grado 1C+
- Se recomienda discontinuar cualquiera de las heparinas 24 horas antes de la inducción electiva del trabajo de parto o cesárea. Si hay alto riesgo de un evento tromboembólico se recomienda utilizar heparina no fraccionada intravenosa y discontinuarla entre 4-6 horas previas al parto programado y reiniciarla en las siguientes 12 a 24 horas. Se sugiere continuar anticoagulación postparto al menos durante seis semanas. Grado 1C.

Embarazo en pacientes con terapia anticoagulante crónica

Las pacientes deben recibir asesoría preconcepcional. Pueden tener dos opciones terapéuticas:

- Para las pacientes en anticoagulación oral permanente que desean embarazarse, deben realizarse pruebas de embarazo frecuentes y sustituir la warfarina por dosis ajustadas de heparina no fraccionada o de heparina de bajo peso molecular cuando inicie el embarazo.
- Reemplazar la warfarina por heparina antes de iniciar el embarazo.

Ambas opciones tienen limitaciones. La primera se basa en la premisa de que la warfarina es segura durante las primeras 4-6 semanas de la embriogénesis. Grado 1C.

La segunda opción se relaciona con tiempo mayor de exposición a la heparina y el riesgo de osteoporosis.

Profilaxis en pacientes con válvulas cardíacas protésicas

Se recomienda cualquiera de estas opciones:

- Dosis ajustada agresiva de heparina no fraccionada durante todo el embarazo (Por ejemplo, administrada SC cada 12 horas en dosis ajustadas para mantener un PTT 1.5 veces prolongado o niveles de anti - Xa entre 0.35 y 0.7 U/mL). Grado 1C
- Dosis ajustada de heparina de bajo peso molecular durante todo el embarazo de acuerdo con el peso o mantener un nivel de anti- Xa alrededor de 1.0 U/ mL en una muestra tomada a las cuatro horas de su aplicación. Grado 1C
- Terapia con heparina fraccionada hasta la semana 13, cambiar por warfarina hasta la mitad del tercer trimestre y luego continuar con heparina hasta el parto seguida de anticoagulación oral. Grado 1C

Tratamiento en la mujer embarazada con alto riesgo de pérdida del embarazo

- Paciente abortadora recurrente (dos o más abortos) se debe estudiar para anticuerpos antifosfolípidos y otras trombofilias, al igual que las pacientes que cumplen criterios de falla reproductiva: aborto recurrente temprano o tardío, partos prematuros, desprendimientos placentarios, restricción de crecimiento intrauterino, preeclampsia severa o recurrente y muerte intrauterina.
- En pacientes con historia de falla reproductiva o anticuerpos antifosfolípidos documentados por laboratorio se recomienda el uso de ASA 80 a 325 mg por vía oral una vez al día, más minidosis de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular profiláctica durante todo el embarazo. Grado 1B.
- En pacientes con criterios de falla reproductiva relacionada con trombofilias documentadas se recomienda ASA más heparina no fraccionada en minidosis o heparina de bajo peso molecular profiláctica durante todo el embarazo seguida de anticoagulación oral postparto. Grado 2C.
- Pacientes con síndrome antifosfolípido y episodios repetidos de tromboembolismo son candidatas para terapia anticoagulante permanente, que se debe continuar durante el embarazo, ajustando la dosis de heparina no fraccionada o la de bajo peso molecular y reiniciando la terapia oral postparto. Grado 2C.
- Pacientes con síndrome antifosfolípido sin antecedente de trombosis o falla reproductiva se consideran de alto riesgo tromboembólico y eventual pérdida del embarazo. Se recomiendan los regímenes anotados de heparinas fraccionadas más dosis bajas de aspirina 80 a 325 mg V.O día. Grado 2C

Conclusiones

- La terapia anticoagulante está indicada durante el embarazo para la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica y la prevención y tratamiento del embolismo sistémico en pacientes con válvulas cardíacas protésicas y en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y falla reproductiva secundaria o con otras trombofilias en combinación con aspirina a baja dosis.
- Existe evidencia considerable que sugiere el mayor riesgo de embriopatía relacionada con anticoagulación oral entre las semanas 6ª y 12ª de la gestación y sugiere que durante las seis primeras semanas no es fetopática.
- Se debe evitar la anticoagulación oral durante las semanas previas al parto por el riesgo de lesiones hemorrágicas en el canal del parto y el riesgo de trauma mayor para el feto anticoagulado.
- La terapia óptima para el manejo de las trombofilias con o sin antecedentes de eventos tromboembólicos o con criterios de falla reproductiva aún no está definida claramente.
- Por su seguridad para la madre y el feto, las heparinas se consideran la terapia anticoagulante de primera elec-

ción durante el embarazo. Existe todavía un margen de duda sobre la capacidad de la heparina no fraccionada para prevenir el embolismo sistémico en pacientes con válvulas protésicas donde el estándar sigue siendo la warfarina.

Bibliografía

- **Acuña E, Peña A, Urbina S.** Revisión de Temas y Guías de Manejo en Ginecología y Obstetricia. Primera Edición. Agosto de 2.001.
- **Caritis S, Sibai B, et al.** Low dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998; **338**: 701-705.
- **CLASP Collaborative Group.** CLASP: a randomised trial of low dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9,364 pregnant women. *Lancet* 1994;**343**:619-629
- **Cockett FB, Thomas ML, Negus D.** Iliac vein compression: its relation to iliofemoral thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *BMJ* 1967; **2**:14-16
- **Chan W, Anand S, Ginsberg J.** Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. A systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 190-196.
- **De Cherney A, Pernoll M.** Current Obstetric and gynecologic diagnosis and treatment. 8th Ed, Chapter 9, 1998.
- **Fejgin M, Lourwood D.** Low Molecular Weight Heparins and their use in Obstetrics and Gynecology. *Obstet and Gynecol Survey* 1994; **49**: 424-431.
- First Latinamerican Meeting of thrombophilia and pregnancy complications. www.europapress.cl
- **Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, et al.** Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992; **67**:519-520
- **Ginsberg JS, Kearon C, Douketis J, et al.** D-dimer and impedance plethysmography in patients with suspected deep vein thrombosis: results of a management trial. *Arch Intern Med* 1997; **157**:1077-1081
- **Greer IA.** Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; **353**:1258-1265
- **Hall JG, Pauli RM, Wilson KM.** Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; **68**(1):122-140.
- **Hull RD, Hirsh J, Carter C, et al.** Diagnostic efficacy of IPG for clinically suspected DVT: a randomized trial. *Ann InternMed* 1985; **102**:21-28
- **Hull RD, Hirsh J, Sackett D, et al.** Diagnostic efficacy of IPG in suspected venous thrombosis: an alternative to venography. *N Engl J Med* 1977; **296**:1497-1500
- **Lensing AWA, Prandoni P, Brandjes D, et al.** Detection of DVT by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; **320**:342-345
- **Macklon NS, Greer IA.** Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *ScotMed J* 1996; **41**:83-86
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.2000;**183**(1)Suppl July
- **Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al.** Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;**81**:668-672
- **Schwarz R, Duverges E, Diaz A, Fescina R.** Obstetricia. 5^a Ed, Capitulo 7, 1995.
- **Shannon M. Bates, Ian A. Greer, Jack Hirsh, Jeffrey S. Ginsberg.** The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; **126**: 627S-644S.
- The National Institute for Clinical Excellence, Scottish Executive Health Department and Department of Health, Social Services and Public Safety: Northern Ireland. Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1997-99. London: TSO, 2001. Available at: <http://www.cemach.org.uk/publications/CEMDreports/cemdrpt.pdf><http://www.cemach.org.uk/publications/CEMDreports/cemdrpt.pdf>. Accessed July 2003
- Tomo II. Sección 5: Enfermedades Pulmonares y complicaciones obstétricas. I: Cambios y adaptación fisiológica del embarazo.
- **Urbina S, Cubillos J.** Anticuerpos antifosfolípidos y su asociación con falla reproductiva. *Controversias en Ginecología y Obstetricia* 2001; **7** (39) Junio
- **Urbina S.** Revisión de Temas y Guías de Manejo en Ginecología y Obstetricia. Primera Edición. Agosto 2001. Tomo I. Sección 6: Estados Sépticos Mayores. Estado IID: Trombosis venosa séptica. Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital de San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
- **Warkentin, TE, Levine, MN, Hirsh, J, et al.** Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;**332**:1330-1335.
- **Williams.** Obstetricia. 3^a Ed, Capitulo 13. 1993.