

PROTOS
ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA VENOSA



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOS

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Actualización 2009

Coordinadora
Raquel Barba Martín

812995/E/ENO.09.09.06/Septiembre 09

CAPÍTULO VIII

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo

RAQUEL BARBA MARTÍN

Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid.

Introducción

El embarazo y el puerperio son factores de riesgo bien establecidos de enfermedad tromboembólica venosa (ETV). La necesidad de trombopprofilaxis debería ser evaluada en todas las mujeres durante el embarazo y el parto. Cuando la profilaxis esté indicada debe seleccionarse la estrategia más adecuada y prescribirla.

La ETV es una causa importante de morbimortalidad materna. Se estima que la incidencia global de ETV es de uno por cada 1.000 embarazos, lo que supone un riesgo 3 o 4 veces superior que el de las mujeres de la misma edad no embarazadas¹⁻⁵. Hoy día la tromboembolia pulmonar (TEP) es la causa más frecuente de mortalidad en púerperas en el mundo desarrollado, y causa 1-1,5 muertes por cada 100.000 partos de Europa y Estados Unidos⁶. En un reciente metaanálisis se ha demostrado que dos tercios de la trombosis venosa profunda (TVP) ocurren antes del parto y se distribuyen uniformemente en los 3 trimestres del embarazo⁷. En cuanto a la TEP, casi el 60% de los episodios ocurre en el puerperio^{6,8}.

La ETV es más frecuente y más difícil de tratar en las pacientes embarazadas que en las que no lo están⁹. Es posible que algunas trombofilias silentes se hagan sintomáticas, bien produciendo una ETV en la mujer, o bien provocando fenómenos trombóticos en la placenta y, en consecuencia, aborto, muerte fetal, crecimiento intrauterino retardado o preeclampsia. Los retrasos en el diagnóstico, el tratamiento inadecuado de la enfermedad o la profilaxis no correctamente realizada podrían explicar muchas de las muertes producidas en estos casos¹⁰.

Hay protocolos bien definidos para el tratamiento de la enfermedad en pacientes no embarazadas; sin embargo, los datos en los que se basan las recomendaciones en embarazadas no suelen ser de alta calidad y muchas veces se extraen de estudios observacionales, por extrapolación de estudios en no embarazadas y en opiniones de expertos^{11,12}. El posible daño al feto y las complicaciones para la madre deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar protocolos de actuación. También hay que tener en cuenta que muchas mujeres prefieren asegurarse que el bebé no sufrirá ninguna complicación antes de cuidar su propia salud¹³. Es muy importante explicar a las madres todos los pros y los contras de la ETV y el tratamiento para que pueda participar en la selección del que se adecue mejor a sus preferencias.

Tromboprofilaxis durante el embarazo y el puerperio

Las mujeres que han tenido un antecedente de trombosis tienen muchas posibilidades de tener otro episodio en el nuevo embarazo, y el riesgo es aún mayor durante el puerperio^{14,15}. Se recomienda utilizar medias de compresión gradual en el anteparto y el posparto en todas las mujeres que han tenido un antecedente

de ETV¹³. También es recomendable hacer tromboprofilaxis con fármacos en el puerperio durante al menos 6 semanas (con heparina de bajo peso molecular [HBPm] o anticoagulantes orales) en todas las mujeres con antecedentes de ETV¹³.

Las recomendaciones en el anteparto son más controvertidas, y los riesgos y los beneficios deberían valorarse en cada paciente^{13,15,16,17}.

Hay pocos datos sobre la eficacia de los anticoagulantes en la prevención de la ETV durante el embarazo, pues no hay ningún trabajo adecuadamente diseñado que permita disponer de pruebas científicas sobre la mejor actitud^{18,19}. La mayoría de las recomendaciones se basan en extrapolaciones de pacientes no embarazadas y en opiniones de expertos. Por ello se aconseja que en todos los centros haya protocolos de actuación para unificar criterios¹¹.

Estratificación del riesgo

El embarazo se considera un estado de hipercoagulabilidad per se. La presencia de trombofilias hereditarias, el síndrome antifosfolípido y los antecedentes de trombosis aumentan el riesgo de trombosis durante el embarazo.

La raza negra, el embarazo múltiple, la diabetes, el lupus, el tabaquismo, la obesidad, la cesárea y la edad materna por encima de 35 años también son factores de riesgo de trombosis.

La pierna izquierda se afecta en el 70-90% de los casos, posiblemente por un problema de compresión local¹⁹.

Para decidir el tratamiento profiláctico debe estratificarse a las mujeres según su riesgo de presentar una trombosis durante el embarazo^{5,13}.

Para ello se tendrá en cuenta:

- Si ha tenido un episodio previo de trombosis asociado a un factor transitorio (tras inmovilización prolongada, cirugía, etc.) o asociado al embarazo o a una situación hiperestrogénica.
- Si tiene una trombofilia de alto riesgo (deficiencia antitrombina III, síndrome antifosfolípido, combinación de mutación heterocigota para el gen de protombina *G20210A* y mutación del factor V Leiden, mutación homocigota para el gen de protombina *G20210A*, o del factor V Leiden).
- Si tiene una trombofilia de bajo riesgo (déficit proteína S, C, mutación heterocigota para el gen de protombina *G20210A*, o para factor V Leiden).
- Si ha tenido más de un episodio de ETV previos.
- Si la paciente presenta obesidad mórbida.
- Si tiene que estar en reposo en cama durante el embarazo.

La trombofilia se detecta generalmente cuando se hacen estudios a pacientes con antecedentes personales o familiares de ETV. En las mujeres que tienen un episodio de ETV durante el embarazo, las posibilidades de tener una trombofilia son superiores a las de las personas que han tenido una ETV idiopática. Se considera adecuado el estudio de trombofilias en mujeres con ETV durante la gestación o en el puerperio²⁰, con el fin de determinar la actitud en las siguientes gestaciones.

Pautas de profilaxis según el riesgo de la paciente

No hay ensayos clínicos bien diseñados que permitan establecer unas recomendaciones claras^{11,12,21,22}. Se considera que hay diferentes aproximaciones en estas mujeres que pueden ser tratadas con vigilancia, profilaxis activa con heparina o dosis terapéuticas de heparina/HBPM durante el embarazo. En la mayoría de los ca-

sos, ninguna de las actitudes se puede considerar claramente superior a la otra en el momento actual por esta falta de estudios¹³.

Datos extraídos de cohortes y un estudio aleatorizado han demostrado que el tratamiento profiláctico con HBPM reduce el riesgo de trombosis²³⁻²⁷, y se considera más conveniente que la heparina no fraccionada al producir menos osteoporosis y parece seguro para la madre y el feto cuando se decide hacer tratamiento activo¹³.

En la **tabla 1** se propone una pauta de actuación basada en los escasos estudios disponibles hasta la actualidad y en las recomendaciones de expertos^{11,14,26-28} y del Consenso Americano de Sobre Tratamiento Antitrombótico (ACCP 2008)¹³. Las indicaciones deben basarse en los factores de riesgo de las pacientes, individualizándose el riesgo en cada caso, y en la preferencia de las mujeres. La actitud de vigilancia puede ser válida en la mayoría de los casos, en especial en pacientes que no acepten la anticoagulación.

La indicación de profilaxis activa es mayor en las mujeres con déficit de antitrombina III que en otras trombofilias^{5,13}. En estas pacientes puede haber resistencia a la heparina, en especial si el déficit está por debajo del 40%, por lo que algunos autores aconsejan usar heparina cálcica con controles de APTT al principio del embarazo¹¹. Si no hay resistencia se puede pasar a HBPM. Si hay resistencia a heparina o AT < 30%, administrar en primer trimestre²⁹ y último mes de gestación concentrados de AT para tener valores > 80%.

Las dosis recomendadas para profilaxis y tratamiento se exponen en la **tabla 2**.

Tabla 1. Tratamiento de embarazadas con alto riesgo de trombosis venosa

profunda

Situación	Actitud
Embarazadas con antecedentes trombóticos sin trombofilia conocida	
Antecedentes de ETV asociados a un factor de riesgo transitorio y ausencia de otros factores de riesgo como obesidad o reposo en cama	Vigilancia + anticoagulación posparto 6 semanas
Antecedente de episodio de ETV idiopático	(Vigilancia o HBPM profiláctica o terapéutica durante embarazo) + anticoagulación posparto 6-12 semanas
Antecedente de un episodio de ETV idiopático durante el embarazo	(Vigilancia o HBPM profiláctica o terapéutica durante el embarazo) + anticoagulación puerperio 6-12 semanas
Antecedentes de ETV recurrente en paciente con anticoagulación indefinida	Anticoagulación con HBPM ajustada por actividad anti-Xa, reintroducción de anticoagulación posparto indefinida
Trombofilia	
Trombofilia de alto riesgo (deficiencia antitrombina III, síndrome antifosfolipídico, combinación de mutación heterocigoto para el gen de protombina G20210A, y mutación del factor V Leiden, mutación homocigoto para gen de protombina G20210A, o del factor V Leiden con o sin antecedente de ETV)	Dosis terapéuticas HBPM durante el embarazo + anticoagulación posparto 6-12 semanas
Trombofilia (déficit antitrombina-III) con o sin antecedente de ETV	Heparina cálcica el primer trimestre* + HBPM+ anticoagulación posparto 6-12 semanas + AT-III durante parto/posparto (ver texto)
Trombofilia de bajo riesgo (déficit proteína C, S, FVL, mutación PT20210A) con antecedente de ETV	Dosis terapéutica de HBPM* + anticoagulación posparto 6-12 semanas
Trombofilia (déficit proteína C, S, FVL, mutación PT20210A) sin antecedente de ETV	Vigilancia o dosis terapéutica HBPM último mes embarazo + anticoagulación posparto 6-12 semanas
Obesidad mórbida o reposo durante el embarazo con otros factores de riesgo	Profilaxis HBPM
ACAS < 50 U o síndrome antifosfolipídico (pérdidas fetales sin aspirina previa) sin antecedentes ETV	Aspirina infantil + profilaxis HBPM en primer mes de puerperio (pauta alto riesgo)
ACAS IgG > 50 U y/o anticoagulante lúpico sin antecedentes de ETV	Aspirina infantil + HBPM a dosis profiláctica durante embarazo y puerperio
Síndrome antifosfolipídico por pérdidas fetales (con aspirina previa) sin antecedentes de ETV	Aspirina infantil + HBPM a dosis terapéuticas durante embarazo + 6-12 semanas posparto

AT-III: antitrombina III; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; Ig: inmunoglobulina.

*Las opciones de vigilancia o HBPM a dosis profilácticas pueden tenerse en cuenta en situaciones especiales.

Tabla 2. Dosis de heparinas de bajo peso molecular profilácticas en relación con el peso de la madre

	Profilaxis*			Tratamiento**
	< 50	50-90	> 90	
Enoxaparina	20 mg/día	40 mg/día	40 mg/12 h	1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/día
Dalteparina	2.500 U/día	5.000 U/día	5.000 U/12 h	200 U/kg/día
Tinzaparina	3.500 U/día	4.500 U/día	4.500 U/12 h	200 U/kg/día

*Pico actividad anti-Xa 0,2-0,6 U/ml.

**Pico actividad 0,6-0,8 U/ml.

Tomada de Weiss et al⁶, Bates et al^{13,28}.

Tratamiento de la anticoagulación durante el embarazo

- A las mujeres que están en tratamiento anticoagulante crónico y que se quieran quedar embarazadas se les aconseja hacerse con frecuencia test de embarazo y cambiar la anticoagulación a HBPM en cuanto se confirme el embarazo¹³. Durante las primeras 6 semanas de gestación no hay problema por estar tomando anticoagulantes orales, pero pueden tener un efecto teratógeno en las semanas 6-12²⁸.
- La HBPM es el tratamiento de elección de la TVP-TEP aguda, o la profilaxis de ETV en los casos indicados, durante todo el embarazo^{13,24}.
- Los pentasacáridos deben evitarse durante el embarazo por la falta de datos sobre el feto¹³.
- En los casos de tratamiento con HBPM en dosis terapéuticas es aconsejable realizar controles de actividad anti-Xa con una periodicidad mensual aproximadamente, ya que la variación del peso de la gestante modifica las necesidades de heparina a lo largo del embarazo.

- La HBPM en dosis profilácticas de alto riesgo no necesita controles.
- Sólo en casos seleccionados por cumplimiento deficiente o intolerancia a los pinchazos de la heparina se utilizarán anticoagulantes orales durante el segundo trimestre de la gestación¹³.

Tratamiento de la anticoagulación durante el parto¹³

- Siempre que se pueda se programará el parto; en estos casos se recomienda suspender la HBPM 24 h antes del parto programado en el caso de formulaciones de administración una vez al día, y 12 h antes, en el caso de administración/12 h.
- En pacientes de alto riesgo de ETV es aconsejable, 24 h antes de la programación del parto, cambiar la HBPM por HNF por vía intravenosa, que se suspenderá una vez inducido éste.
- En caso de parto espontáneo en una paciente en tratamiento con HBPM en dosis terapéuticas se considerará la utilización de sulfato de protamina –sobre todo si se piensa en la anestesia epidural– cuando la dosis de HBPM se administró en las 12 h previas (en el caso de una formulación de administración una vez al día) o en las 6 h previas (en el caso de una formulación cada 12 h).
- El sulfato de protamina se administra por vía intravenosa (1 mg por cada 100 U anti-Xa, dosis máxima 50 mg) durante 15 min para evitar reacciones de hipersensibilidad.
- Para evitar picos elevados de heparinemia, a partir de la semana 34 de gestación se aconseja pasar a formulaciones cada 12 h. En cualquier caso, y para mayor seguridad, se puede solicitar actividad anti-Xa ante la disyuntiva de utilizar sulfato de protamina.

Tratamiento de la anticoagulación durante el puerperio

- La HBPM no deberá reintroducirse hasta transcurridas 6-8 h de la retirada del catéter epidural.
- En el puerperio se continuará o se iniciará la anticoagulación oral o con HBPM (ambas seguras durante la lactancia)¹³, durante 6-12 semanas, según los casos (tabla 1).

Tratamiento de la anticoagulación en la cesárea

La cesárea aumenta el riesgo de ETV, sobre todo cuando se hace de forma urgente. Sin embargo, en un estudio observacional se indica que el grado de riesgo para eventos clínicamente importantes es muy modesto y muy parecido al observado en pacientes con bajo riesgo quirúrgico, por lo que no se aconseja la profilaxis sistemática, aunque se debe indicar a los pacientes que comiencen la deambulación de forma temprana, y se puede aconsejar el uso de medias de compresión o compresión neumática¹³. En las mujeres con factores de riesgo adicionales (obesidad, trombofilia, varices, etc.) se aconsejará la profilaxis con HBPM además de las medias o la compresión mecánica.

Bibliografía

1. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005; 143:697-706.
2. James AH, Jamison MG, Branciazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:1311-5.

3. Armour R, Schwedler M, Kerstein MD. Current assessment of thromboembolic disease and pregnancy. *Am Surg.* 2001;67:641-4.
4. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J.* 1996;41:83-6.
5. Weiss N, Bernstein PS. Risk factor scoring for predicting venous thromboembolism in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1073-5.
6. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:216-9.
7. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54:265-71.
8. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG.* 2001;108:56-60.
9. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med.* 2008;359:2025-33.
10. The National Institute for Clinical Excellence. Why Mothers die 2000-2002- report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists Press editor; 2003.
11. Aznar J, Rodríguez-Pinto C. Trombofilia en obstetricia y ginecología. *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia.* 2000;13 Suppl 1: 72-98.
12. Izaguirre-Ávila R, Salazar E. Tratamiento antitrombótico durante el embarazo. *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia.* 2001;14:196-210.
13. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. Chest. 2008;133 Suppl:S844S-86.
14. De SV, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost.* 1994;71:799-800.
15. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3:949-54.

16. Nelson SM, Greer IA. Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006;33:413-27.
17. Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001689.
18. Huang A, Barber N, Northeast A. Deep vein thrombosis prophylaxis protocol—needs active enforcement. *Ann R Coll Surg Engl.* 2000;82:69-70.
19. Marik P, Plante L. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med.* 2008;359:2025-33.
20. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997;78:1183-8.
21. Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1435-42.
22. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest.* 2001;119 Suppl:S122-31.
23. Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P, Pras M, Many A, Schiff E. Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1996;87:380-3.
24. Nelson-Piercy C. Low molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;10:6-8.
25. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, Copplestone A, Kerslake S, Buchanan N, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost.* 1997;77:39-43.
26. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med.* 1996;125:955-60.
27. Cavenagh JD, Colvin BT. Guidelines for the management of thrombophilia. Department of Haematology, The Royal London Hospital, Whitechapel, London, UK. *Postgrad Med J.* 1996;72:87-94.
28. Bates SM, Ginsberg JS. Anticoagulation in pregnancy. *Pharm Pract Manag Q.* 1999;19:51-60.
29. Lechner K, Kyrle PA. Antithrombin III concentrates: are they clinically useful? *Thromb Haemost.* 1995;73:340-8.