

ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA DEL EMBARAZO TRATAMIENTO Dra. Lilian Díaz

El tromboembolismo venoso ocurre en 1 de cada 1.500 embarazos, es la causa prevenible de morbilidad más frecuente en el embarazo y puerperio y se asocia a una mortalidad de 12-15%.

En el embarazo se producen cambios en los sistemas de la coagulación y de la fibrinólisis que lo convierten en un estado protrombótico.

Con respecto a la coagulación se produce un aumento de los factores I, V, VII, VIII, IX, X y von Willebrand. Los factores VII y X duplican su concentración a partir del segundo trimestre del embarazo y se mantienen así hasta el momento del parto. El fibrinógeno se incrementa progresivamente durante el embarazo y disminuye en el momento del parto.

Los inhibidores naturales de la coagulación, proteína C y antitrombina III no sufren modificaciones importantes a lo largo del embarazo, pero la proteína S de la coagulación disminuye hasta un 30% al final del tercer trimestre.

Por otra parte el embarazo está asociado a una disminución en la actividad fibrinolítica producida sobre todo por incremento de los inhibidores, así el PAI tipo 1 se incrementa 4 veces en el tercer trimestre y el PAI tipo 2 muestra un ascenso a partir del segundo trimestre y alcanza una concentración 10 veces mayor al final del embarazo. A todo esto se agrega un problema mecánico con disminución del retorno venoso por compresión del útero grávido y atonía venosa de causa hormonal, y daño vascular como consecuencia del desprendimiento de la placenta y de la incisión quirúrgica en caso de cesárea. Estos cambios están creados para disminuir la pérdida sanguínea intraparto, pero a su vez hacen que el embarazo constituya como dijimos un estado protrombótico.

Todo esto determina que el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) sea entre 6-10 veces mayor que en la mujer no embarazada. El mayor riesgo es en el último trimestre y el período post parto, siendo mayor si se realiza cesárea. Algunas situaciones incrementan el riesgo de tromboembolia como la edad (mayor de 35 años), multiparidad, preeclampsia, parto prematuro, reposo prolongado, aplicación de fórceps, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, infección, várices, tabaquismo.

La historia de enfermedad tromboembólica incrementa un 7% las posibilidades de un nuevo episodio. A su vez la paciente puede ser portadora de una trombofilia congénita (déficit de Proteína C, S, ATIII, presencia de factor V Leiden etc) o adquirida (SAFE) que puede ser desconocida hasta ese momento.

Con respecto al tratamiento nos vamos a referir sobre todo a las heparinas y a los anticoagulantes orales.

La heparina no fraccionada (HNF) y la heparina de bajo peso molecular (HBPM) no atraviesan la barrera placentaria ni difunden a la leche materna y ambas se han mostrado eficaces y seguras tanto en trombopprofilaxis como en el tratamiento.

Las HBPM parecerían ser menos osteopénicas y provocarían menos casos de trombopenia heparinodpendientes.

Con respecto a la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) tenemos que aproximadamente 3% de pacientes no embarazadas que reciben HNF desarrollan una trombocitopenia inmune mediada por IgG, que frecuentemente se complica con extensión de la trombosis pre-existente o nuevas trombosis arteriales o venosas. Ella debe ser diferenciada de una trombocitopenia precoz, benigna y transitoria que ocurre con la iniciación del tratamiento con heparina. La trombocitopenia inmune se debe sospechar cuando el recuento de plaquetas cae de 100.000 o a menos de 50% del recuento inicial a los 5-15 días después de comenzado el tratamiento con heparina.

En mujeres embarazadas que desarrollan una trombocitopenia inducida por heparina y requieren continuar con anticoagulantes orales se recomienda el uso de danaparoides sódico.

Los dicumarínicos atraviesan la barrera placentaria con el consiguiente riesgo hemorrágico para el feto y tienen efecto teratogénico, especialmente en el primer trimestre. Producen embriopatías esqueléticas en el 5-10% y anomalías en el sistema nervioso central (SNC) que conllevan en ocasiones atrofia del nervio óptico, microcefalia y retraso mental.

El riesgo hemorrágico para el neonato es elevado en relación con el parto por lo que se contraindicarían a partir de la 34-35 semanas.

Ya en 1949 Sachs reportó complicaciones hemorrágicas en el feto durante el tratamiento con dicumarol en enfermedad tromboembólica materna. Se han reportado casos de recién nacidos muertos por hemorragia intracraneana en mujeres que tomaron cumarínicos hasta el final del embarazo. El traumatismo del parto puede ser un factor importante para provocar hemorragia intracraneana en los recién nacidos. A su vez, la inmadurez del sistema de coagulación en el feto hace que sea más sensible a las dosis habituales de los anticoagulantes que ingiere la madre, de modo que en el feto puede persistir la hipoprotrombinemia entre 7-10 días después de que se suspendió el anticoagulante a la madre. Existe un riesgo aumentado si el trabajo de parto se inicia prematuramente cuando la madre está tomando los anticoagulantes orales y puede ser necesario en esos casos ir a una cesárea de urgencia para proteger al feto de una hemorragia cerebral asociada a un parto vaginal. Por su mecanismo de acción los anticoagulantes orales interfieren con la carboxilación de la osteocalcina, la enzima que regula el depósito de sales de calcio e hidroxiapatita en los centros de osificación durante la etapa embrionaria de organogénesis produciéndose depósito anormal de calcio en los centros de osificación.

En la revisión de Hall, de 418 embarazos reportados en los que se empleó cumarínicos ocurrieron 8,6% de abortos espontáneos; 7,7% de partos prematuros y 2,6% de niños con embriopatía. Se observan anomalías oculares y del SNC: microcefalia, displasia de la línea media dorsal caracterizada por agenesia del cuerpo calloso, atrofia de la línea media cerebelosa, atrofia óptica y retardo en el crecimiento. Se ha reportado que pueden ocurrir anomalías del SNC en cualquier trimestre del embarazo.

La experiencia clínica ha establecido que la heparina es el anticoagulante más seguro tanto para la prevención como para el tratamiento de la TVP durante el embarazo.

Pese al estado protrombotico que representa el embarazo no es necesario realizar ningún tipo de profilaxis siempre que el parto sea vaginal.

Si se realiza cesárea se aconseja la pauta de profilaxis con HBPM que se continua hasta la completa movilización de la paciente.

El tratamiento clásico de la ETEV durante el embarazo es iniciar heparina no fraccionada por vía intravenosa; hecho el diagnóstico se administra un bolo de 5.000 U seguido de una infusión continua de heparina sódica. La infusión se debe ajustar de acuerdo a la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) o de los niveles de heparina en sangre, hasta lograr una APTT de 1,5 a 2,5 veces el control o una concentración plasmática de heparina de 0,3 a 0,7 U. La intensidad del tratamiento inicial con heparina debe ser la suficiente para prevenir TVP recurrente. Las pacientes que han recibido un tratamiento inadecuado tienen un riesgo de tromboembolia venosa recurrente de 50%. Se debe mantener la heparina i/v por 4 a 7 días seguida de dosis ajustadas de heparina s/c hasta el parto.

La HBPM como dijimos ha aparecido como una alternativa segura y eficaz tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica del embarazo.

Luego del parto o cesárea se inician los dicumarínicos manteniendo un INR entre 2 y 3 sabiendo que pueden administrarse durante la lactancia ya que no inducen un efecto anticoagulante en el recién nacido.

El 6º Consenso Americano de Terapia Antitrombótica recomienda:

Dosis ajustadas de HBPM durante todo el embarazo o HNF en bolo inicial seguido de infusión continua manteniendo el APTT en rango terapéutico por al menos 5 días y luego HNF en dosis ajustadas. Para evitar un efecto anticoagulante durante el parto se recomienda suspender la heparina 24 previas. Si existe un alto riesgo como por ejemplo TVP proximal hace menos de 2 semanas, se pasa a heparina i/v y se suspende 4 a 6 horas previas al parto. Se debe realizar tratamiento anticoagulante post parto por lo menos 6 semanas (1C).

Con respecto a la conducta frente a gestación en pacientes que están recibiendo terapia anticoagulante a largo plazo, el consenso recomienda:

- 1- Hacer test seriados de embarazo y sustituir la Warfarina por HNF o HBPM cuando se confirma embarazo
- 2- Sustituir la Warfarina por HNF o HBPM antes de la concepción

Ambas posiciones tienen limitaciones, la 1- asume que la Warfarina es segura durante las primeras 4 a 6 semanas de la gestación, la segunda aumenta la exposición a la heparina y por lo tanto supone un mayor riesgo de osteoporosis. La 1- sería más conveniente (1C).

Un problema especial lo plantean las pacientes embarazadas portadoras de prótesis cardíacas mecánicas. El tratamiento óptimo con anticoagulantes en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas sigue siendo controvertido debido a la falta de estudios clínicos prospectivos. Existen varios argumentos sobre si el mejor tratamiento es con cumarínicos o con heparina. Ninguno de estos tratamientos están libres de riesgo, la decisión se debe tomar teniendo en cuenta la relación riesgos-beneficios. Cuando se usan cumarínicos durante la semana 6 a 12 del embarazo, existe un riesgo del 4,1% de embriopatía.

Por otro lado la alternativa que ha sido la HNF por vía s/c a dosis ajustadas para mantener el APTT entre 1,5 y 2,5 veces el control, no ha protegido adecuadamente contra los fenómenos tromboembólicos en estas pacientes.

En el 6º Consenso Americano de Terapia Antitrombótica se recomienda:

- 1- HNF s/c cada 12 horas durante todo el embarazo controlando con APTT en rango terapéutico (por lo menos 2 veces el control)
- 2- HNF hasta la 13ª semana de gestación cambiando luego a Warfarina hasta mediar el tercer trimestre y luego reiniciar el tratamiento con heparina hasta el momento del parto.
- 3- HBPM en lugar de HNF ya sea en todo el embarazo o hasta la 13ª semana de gestación y luego a partir de mediados del tercer trimestre.

En todos los casos se reanuda luego la anticoagulación oral a largo plazo. Se debe destacar que varios factores influyen en el mayor o menor riesgo de trombosis en caso de prótesis mecánicas como es : tipo de válvula mecánica, posición (es más trombogénica la mitral que la aortica), número de válvulas protésicas, tiempo del reemplazo de la válvula y si se asocian otros factores como ejemplo: fibrilación auricular, tamaño del la aurícula izquierda, tromboembolia previa.

Bibliografía:

Amiran Leedor. Thrombophilia, trombosis and pregnancy. *Thrombosis Haemostasis* 2001; 86:104-11

Bar J; Cohen-Sacher B; Hod M; Blickstein D, Lahav J; Merlob P *Int J Gynecol Obstet* 2000 Jun 1;69(3): 209-213. Low molecular weight heparin for thromophilia in pregnant women.

Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC, Levine MN Burnows R. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 1989.61:197-203.

Guias de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la gestante con cardiopatía. Gonzalez Maqueda I; Armada Romero E; Díaz Recasens J; Gallego García de Vinuesa P; García Moll Modesto; Gonzalez García A; *Rev Española de Cardiología* 2000; 53: 1474-1495.

Trombophilia en obstetricia y ginecología. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 2000; 13(Sup 1):71-96

Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (*Chest* 2001; 119: 122S-131S)

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.

Tratamiento antitrombótico durante el embarazo. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 2001; 14(4):196-210.