

## PRESENTACIÓN DE CASO

# Enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo

AUTOR:

DRA. MARÍA MERCEDES VICARIO

Correspondencia: dramvicario@gmail.com

Recibido: diciembre 2009

Aceptado: enero 2010

## Resumen

A propósito de una paciente con 37 semanas de gestación y antecedentes de trombosis venosa profunda (TVP) complicada con tromboembolismo pulmonar (TEP), se realizó una revisión bibliográfica de la enfermedad tromboembólica en el embarazo (ETEV).

Siendo que la ETV abarca tanto la TVP como el TEP, la presentación en el embarazo determina que su diagnóstico y tratamiento sea, por múltiples razones, un desafío. Los estudios diagnósticos son menos concluyentes durante el embarazo que en la población no embarazada y algunos de los procedimientos diagnósticos radiológicos utilizados son potencialmente peligrosos para el feto.

De acuerdo con la búsqueda bibliográfica se realizó una actualización de los métodos diagnósticos disponibles en pacientes embarazadas con sospecha de ETEV. Si bien, el tratamiento convencional de la ETEV es con heparina incluyendo heparina bajo peso molecular y heparina no fraccionada se establece según las publicaciones como la estrategia más adecuada para manejar pacientes embarazadas con TVP y TEP. En el caso presentado, la colocación transitoria de filtro en vena cava inferior constituye una opción terapéutica válida en pacientes embarazadas con antecedentes de TVP y con riesgo de TEP durante el parto.

**Palabras clave:** Enfermedad tromboembólica, embarazo, filtro de vena cava inferior, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar

## Abstract

### *Venous thromboembolic disease in pregnancy*

*A patient with 37-week-pregnancy patient and a history of deep vein thrombosis (DVT) complicated with a pulmonary embolism (PTE) was presented and a literature review of venous thromboembolic disease (VTED) in pregnancy was performed.*

*As VTED included both DVT and PTE, its presentation in pregnancy determined that its diagnosis and treatment is, for many reasons, a challenge. The diagnostic tests are less conclusive during pregnancy than in the non-pregnant population and some of the radiological diagnostic procedures used are potentially hazardous to the fetus.*

*According to the literature search an update work was performed about the diagnostic methods available in pregnant patients. The conventional VTED treatment including low molecular weight heparin and unfractionated heparin is the most appropriate strategy to manage pregnant patients with DVT and PTE. In the presented case, the temporary cava venous filter placement constituted*

*a valid therapeutic option in patient with history of DVT and a high risk of PE during delivery.*  
**Keywords:** *tromboembolic disease, pregnancy, inferior cava venous filter, deep venous thrombosis, pulmonar thromboembolism*

## Caso Clínico

Se interna una paciente de 30 años de edad con embarazo de 37 semanas para la realización de una cesárea programada. Presenta antecedentes de trombosis venosa iliofemoral izquierda complicada con tromboembolismo pulmonar a las 33 semanas de embarazo. Se estableció el diagnóstico por medio de ultrasonografía venosa de los miembros inferiores y angiografía pulmonar. Inicialmente se la trató con heparina de bajo peso molecular: enoxaparina 0.6U subcutánea cada 12 horas. Debido a la proximidad de su enfermedad tromboembólica con el parto, se indicó implante de filtro removible en vena cava inferior 24 horas antes de la cesárea. La anticoagulación fue discontinuada 12 horas antes del procedimiento, siendo realizada por medio de acceso vascular venoso transfemoral con técnica de Seldinger; previa realización de cavografía a fin de identificar el origen de las venas renales, liberándose un filtro Optease 2cm por debajo de las mismas (Fig.1-2-3). La anticoagulación con heparina de bajo peso molecular se reinicia 12 horas post cesárea, con evolución posterior complicada debido a hemorragia uterina y hematomas de los músculos rectos del abdomen; siendo necesario una transfusión de 3U de sangre y suspensión transitoria de la anticoagulación. A los 12 días post cesárea, se removió el filtro por medio de un lazo por vía femoral derecha (Fig. 4-5) observándose la presencia de un coágulo retenido en el filtro (Fig. 6). Su evolución posterior no presentó complicaciones y se la dió de alta a los 14 días con anticoagulación oral.

## INTRODUCCIÓN

La denominación de enfermedad tromboembólica venosa abarca diferentes formas de trombosis. Tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como el tromboembolismo pulmonar (TEP) se los considera hoy en día como parte de un mismo proceso de la enfermedad.

El tratamiento y el manejo de la enfermedad tromboembólica en el embarazo es, por múltiples razones, un desafío. Los estudios diagnósticos son menos concluyentes durante el embarazo que en la población no embarazada y algunos de los procedimientos diagnósticos radiológicos utilizados son potencialmente peligrosos para el feto. La anticoagulación necesaria es

una opción subóptima. Así los cumarínicos provocan anomalías en el embrión y en el feto. Si bien la administración de heparina no fraccionada (HNF) y heparina de bajo peso molecular (HBPM) son seguras para el feto pueden producir osteoporosis y trombocitope-



Figura 1

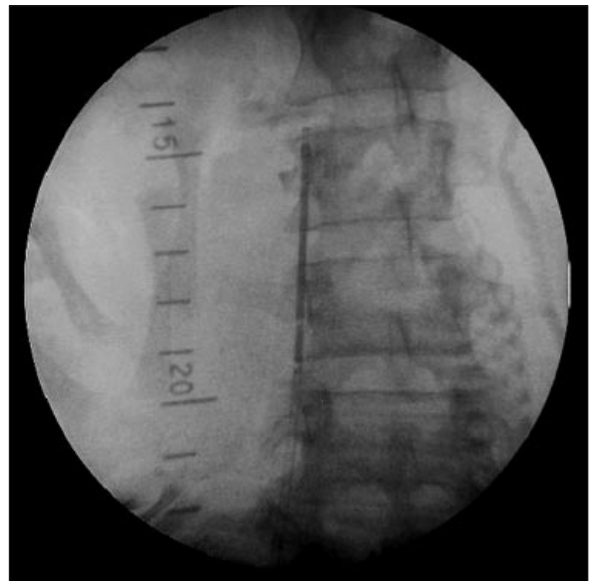


Figura 2

nia. Además, la dosis apropiada tanto para prevención como para el tratamiento durante el embarazo no han sido bien establecidas.

El caso clínico presentado estimula para realizar una búsqueda bibliográfica de cómo se realiza el diagnóstico de TVP y TEP en embarazo y cuál es el tratamiento adecuado una vez que se confirma el diagnóstico. En cada uno de los tópicos se destacaran los datos relevantes publicados con la literatura disponible como así también cuáles son los temas que necesitaran investigaciones futuras.

## Diagnóstico de TVP y TEP en el embarazo

### EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

La TVP y el TEP son manifestaciones de la enfermedad tromboembólica venosa. El diagnóstico de TVP en pacientes con sospecha de TEP y viceversa es un indicativo de enfermedad tromboembólica venosa y el tratamiento debe ser instituido(1).

La incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa se incrementa de 2 a 4 veces durante el embarazo, siendo mayor en el parto por cesárea que en el parto vaginal(2). Varias publicaciones muestran una mayor incidencia de TVP en la pierna izquierda(3), provocada posiblemente por una entrada en pico de la vena ilíaca izquierda a la vena cava inferior y por la compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha cuando se cruzan anatómicamente(4). Otro factor predisponente informado es el de la disminución del flujo en la pierna izquierda cuando la embarazada adopta una posición supina(3-5).

Los síntomas como edema y dolor de pantorrilla son frecuentes en el embarazo, especialmente en el tercer trimestre. No siempre son indicativos de TVP pero su presencia en fases tempranas del embarazo y particularmente en la pierna izquierda, lo más probable, es que sean causados por una TVP. Estudios prospectivos indican que la enfermedad tromboembólica venosa ocurre con similar frecuencia en cada uno de los 3 trimestres(3).

El riesgo de presentar enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo es mayor que en la población no embarazada debido a cambios hemodinámicos que provocan estasis venosa y estados de hipercoagulabilidad asociados con el embarazo. La rémora venosa se produce por una mayor distensión de las venas con aumento en su capacidad(4-6) como consecuencia de los altos niveles de estrógenos circulantes y de la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido(7). El aumento del volumen plasmático observado en el embarazo llegando a su valor máximo en el segundo trimestre(8), contribuye aún más a la estasis venosa. Durante el embarazo, estados de hipercoagulabilidad se producen como consecuencia de la alteración en los niveles de los factores de coagulación como fibrinógeno, factor von Willebrand y factor VIII(9). También la disminución de los inhibidores naturales de la coagulación como son la proteína S(10), resistencia adquirida a proteína C(11) contribuyen a los estados de hipercoagulabilidad. Varios estudios publicados muestran una reducción en la actividad fibrinolítica durante el embarazo(12) como consecuencia de un aumento en los niveles de inhibidores del activador del plasminógeno 1 (PAT1) y del PAT2, siendo este último producido por la placenta.

El riesgo de enfermedad tromboembólica en el em-

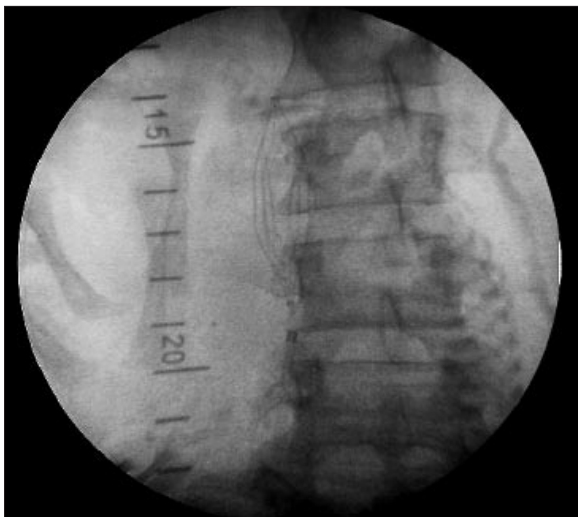


Figura 3

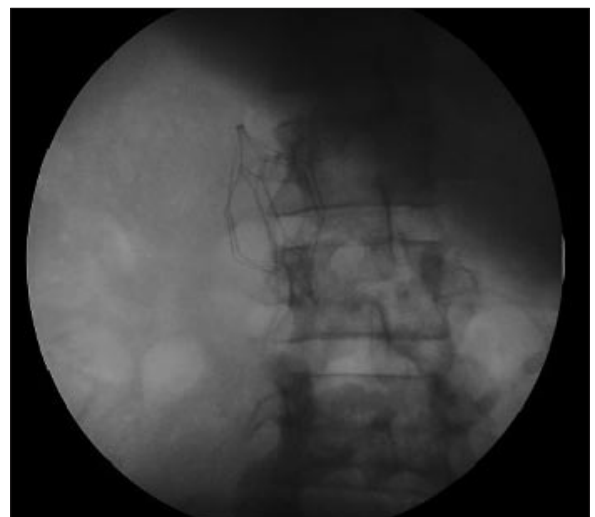


Figura 4

barazo se aumenta aún más en los pacientes con trombofilia causada por mutación del factor V de Leiden, deficiencia de antitrombina, proteínas C o S(13) y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos(14).

### PROCEDIMIENTOS RADIOLÓGICOS

El diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo no solamente presenta el problema de los cambios hemodinámicos que interfieren en la interpretación de los estudios sino también el riesgo del feto a la exposición de radiación ionizante con algunos estudios diagnósticos. Los efectos adversos potenciales para el feto incluyen malformaciones congénitas, retraso en el crecimiento y mortalidad intrauterina. La literatura informa que una exposición superior a 0.05Gy (5 rad) se asocia con efectos adversos en el feto(15). Existen estudios que demuestran una relación entre cáncer en la niñez y exposición a radiación con pequeñas diferencias pero estadísticamente significativas con un riesgo relativo entre 1.2 a 2.4(16). Las publicaciones disponibles no demuestran un incremento en la pérdida de embarazo, retardo mental o de crecimiento, solamente se reportan anomalías congénitas en los ojos(15). En publicaciones recientes se determinó la dosis absorbida por el feto cuando se realizan estudios diagnósticos de TVP o TEP(15). (Tabla 1)

Cuando los estudios radiológicos son necesarios, es importante limitar la exposición del feto a la radiación con protección del abdomen de la madre, reducir el tiempo de radioscopia y administrar dosis reducidas de radioisótopos cuando se realizan estudios de perfusión/ventilación pulmonar.



Figura 5

### EVALUACIÓN CLÍNICA ANTE LA SOSPECHA DE TVP O TEP

Síntomas como disnea, dolor de pecho, molestias en las piernas en una paciente embarazada hacen que la evaluación objetiva de enfermedad tromboembólica venosa sea menos prevalente que en la población no embarazada con los mismos síntomas(17). En dos estudios publicados sobre la prevalencia en mujeres embarazadas con sospecha de TVP fue del 8%(18) y en mujeres embarazadas con sospecha de TEP <5%(19). El tratamiento con heparina de la enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo es altamente efectivo pero con riesgos significativos (hemorragia, osteoporosis, trombocitopenia) y el no tratamiento puede resultar en TEP fatal y no fatal(1). Por lo tanto, cuando existe sospecha de enfermedad tromboembólica venosa, es de suma importancia diagnosticarla cuando está presente y excluirla cuando no está.

Procedimiento radiológico	Radiación en Rad
Venografía bilateral sin protección abdominal	0.628
Venografía unilateral sin protección abdominal	0.314
Venografía limitada	<0.05
Angiografía pulmonar vía femoral	0.221-0.374
Angiografía pulmonar vía braquial	<0.05
Perfusión pulmonar con Tc-MAA	
3 mCi	0.018
1 a 2 mCi	0.006-0.0012
Ventilación pulmonar	
Usando Xe	0.004-0.019
Usando Tc-DTPA	0.007-0.035
Usando Tc-SC	0.001-0.005
Radiografía de tórax	<0.001

Tabla 1



Figura 6

## ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS DE TVP Y TEP

Estudios diagnósticos en población no embarazada, han sido extensivamente evaluados para el diagnóstico de TVP y TEP incluyendo: venografía contrastada, ultrasonografía con compresión/doppler, plestimografía, dímero-D, venografía por resonancia magnética nuclear, angiografía pulmonar, centellografía ventilación/perfusión y la angiotomografía helicoidal.

## 1) VENOGRAFÍA CONTRASTADA

Es el estándar de oro para el diagnóstico de TVP en los miembros inferiores(20), un estudio normal que adecuadamente realizado, excluye una TVP proximal y de pantorrilla(21). El estudio presenta el inconveniente de ser doloroso y además exposición de radiación al feto, convirtiéndolo en un estudio diagnóstico de indicación limitada.

## 2) ULTRASONOGRAFÍA CON COMPRESIÓN / DOPPLER

En población no embarazada sintomática es el test de elección para el diagnóstico de TVP proximal (17-22). En esta población, un estudio con resultado negativo se repite 1 semana después de la presentación clínica y de dar nuevamente resultado negativo no tiene indicación de tratamiento anticoagulante(23). Esta estrategia no ha sido evaluada en población embarazada. La ultrasonografía con compresión en embarazo presentan limitaciones; la trombosis aislada de las venas ilíacas es frecuente en el embarazo y la ultrasonografía con compresión es poco sensible en esta situación anatómica(24). No se ha evaluado la utilización de doppler de los vasos ilíacos para identificar trombo endoluminal. La utilidad diagnóstica de la ultrasonografía con compresión en la TVP en las pantorrillas es menor que en las TVP proximales(17). La TVP de las pantorrillas en la población no embarazada raramente provoca TEP a no ser que el trombo se extienda proximalmente. Habitualmente, la extensión proximal ocurre en un 20% a 30% de los pacientes entre los 7 a 14 días de la presentación clínica, por lo tanto, es importante realizar estudios seriados para su detección. En la población embarazada, la evolución natural de la TVP en las pantorrillas es diferente; la extensión proximal del trombo ocurre más frecuentemente y a un tiempo diferente del de la población no embarazada. Por lo tanto en el embarazo este punto necesita ser evaluado: de cuándo realizar estudios seriados, su frecuencia y cuál es la estrategia adecuada con un resultado inicial negativo.

La plestimografía seriada se ha evaluado en 152 pacientes embarazadas y ha demostrado que ante un

resultado seriado negativo es seguro no administrar anticoagulantes(5).

## 3) DÍMERO-D

El dímero-D, un producto específico de la degradación de la fibrina, se ha estudiado en pacientes con TVP y TEP(25). Su determinación por medio del método de ELISA es altamente sensible pero presenta baja especificidad. Su determinación por el método de aglutinación de glóbulos rojos (*Simply Red-D*) presenta baja sensibilidad pero alta especificidad(25). En población no embarazada con sospecha de TVP juega un rol importante para excluirla cuando es negativa; esta conducta no ha sido evaluada con rigor en el embarazo. En el embarazo los niveles del dímero-D aumentan con la edad gestacional, embarazo complicado, parto prematuro, hipertensión gestacional y desprendimiento de placenta; por lo tanto presenta una especificidad baja que limita su uso(26).

## 4) ANGIOGRAFÍA PULMONAR

Es el estándar de oro para el diagnóstico de TEP(27). Es invasivo y debe ser reservado para pacientes embarazadas que presentan estudios perfusión/ventilación pulmonar no diagnóstico. Su realización por vía braquial produce menor exposición fetal a la radiación que cuando se realiza por vía femoral(15).

## 5) VENTILACIÓN/PERFUSIÓN PULMONAR

En varios centros médicos se considerada como el estudio diagnóstico inicial ante la sospecha clínica de TEP. Un estudio negativo descarta TEP y un estudio de alta probabilidad (por lo menos 1 segmento con defecto de perfusión y ventilación normal) confirma el diagnóstico. Alteraciones de perfusión subsegmentales o segmentales con alteraciones de ventilación, el valor predictivo positivo varía entre el 10% al 40%; por lo tanto se necesitan otros estudios (28). En un estudio recientemente publicado, los hallazgos de estudios de ventilación/perfusión pulmonar realizados en 120 pacientes embarazadas con sospecha clínica de TEP se lo comparó con población no embarazada con la misma situación clínica(19). Estudios de ventilación/perfusión de alta probabilidad se observó en <5% de la población embarazada y en un 10% a un 15% de la población no embarazada. Una ventilación/perfusión normal se observó en el 75% de la población embarazada y en un 10% a un 30% de la población no embarazada. Se observa la ventilación/perfusión no diagnosticada en el 20% de la población embarazada y en 50% al 70% de la población no embarazada(28). Estos hallazgos sugieren que la población embarazada constituye un grupo poblacional joven con menos comorbilidades que pueden causar un estudio de ventila-



ción/perfusión con anomalías. También sugieren que, si bien la incidencia absoluta de TEP es mayor en las embarazadas que en la población no embarazada, cuando existe durante el embarazo sospecha de TEP, la prevalencia es sustancialmente menor que en la población no embarazada. Ésto se relaciona con el bajo umbral de realizar estudio de TEP en el embarazo como así también con la presencia de síntomas no relacionados con trombosis que simulan TEP en el embarazo.

6) ANGIOTOMOGRAFÍA PULMONAR HELICOIDAL

La angiografía pulmonar helicoidal es, con frecuencia, más indicada para el diagnóstico de TEP(29). Presenta una alta sensibilidad en presencia de trombos centrales y grandes; a su vez baja sensibilidad con trombos periféricos y pequeños. La presencia de defecto de llenado en ramas pulmonares grandes es diagnóstico de TEP debido a su alta especificidad. En varios centros médicos en pacientes embarazadas con sospecha de TEP y una angiografía pulmonar helicoidal negativa no son indicadores de tratamiento anticoagulante. Esta conducta necesita ser validada con una cantidad mayor de pacientes.

A una paciente embarazada con sospecha clínica de TVP se le realiza una ultrasonografía con compresión como test inicial. Se debe realizar en los 3 puntos: femoral común, poplíteo y trifurcación en la pantorrilla. Un test inicial positivo a nivel femoral o poplíteo establece diagnóstico de TVP. Con un test inicial negativo se repite 1 ó 2 días después y de ser normal 1 semana más tarde ante la posibilidad de extensión de la trombosis venosa. Con resultados dudosos, se debe realizar una angioresonancia magnética nuclear o venografía limitada con protección del abdomen materno. Ante la sospecha de trombosis venosa a nivel ilíaco

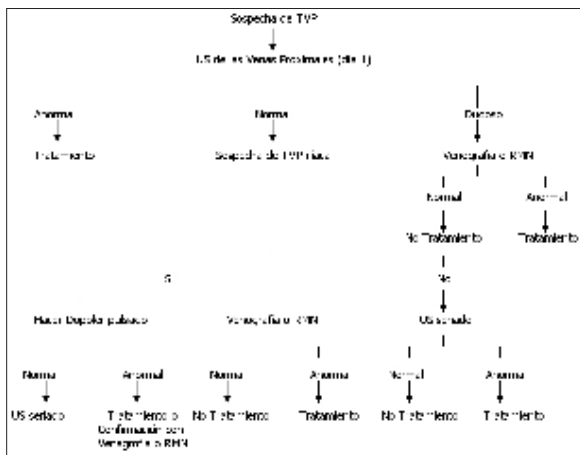
(dolor de espalda, edema en todo el miembro inferior) se debe realizar una venografía, angioresonancia magnética nuclear o doppler pulsado. Un dímero-D y ultrasonografía negativa descartan TVP en el embarazo (Ver cuadro 1).

El riesgo de radiación fetal con estudios radiológicos son mínimos comparados con el riesgo de un diagnóstico erróneo de TEP. Pacientes con TEP no diagnosticado que no recibieron tratamiento se asocian con recurrencias fatales. El tratamiento anticoagulante a un paciente que no tiene TEP se asocia con el riesgo de la anticoagulación. Por lo tanto, en embarazada con sospecha de TEP, realizar una ventilación/perfusión pulmonar. Un resultado normal descarta TEP, si da positivo, confirma una alta probabilidad; con resultados no diagnósticos se debe realizar una ultrasonografía con compresión; de ser positiva se diagnostica y si es normal se realiza una angiografía, un dímero-D o ultrasonografía con compresión seriada(30). Una angiografía helicoidal negativa no excluye un diagnóstico de TEP (Ver cuadro 2).

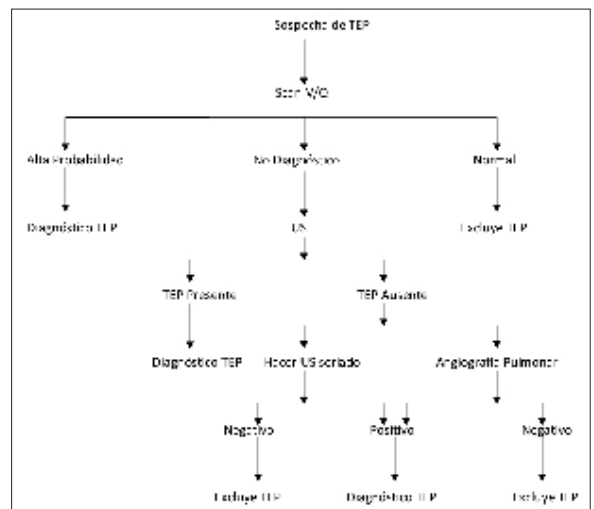
Tratamiento de la enfermedad tromboembólica en el embarazo

ANTICOAGULACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Se debe tener en cuenta ciertas consideraciones con respecto a la anticoagulación durante el embarazo, a saber: la seguridad del feto y la madre, eficacia del régimen de tratamiento indicado como así también la estrategia de dosis para el tratamiento agudo, tratamiento secundario durante y después del parto.



Cuadro 1: Algoritmo de sospecha de TVP en el embarazo



Cuadro 2: Algoritmo de sospecha de TEP en el embarazo

## COMPLICACIONES FETALES DE LOS ANTICOAGULANTES DURANTE EL EMBARAZO

Existen dos complicaciones potenciales en el feto con anticoagulación materna: la teratogénesis y las hemorrágicas. La HNF y la HBPM no cruzan la barrera placentaria, por lo tanto, no existe riesgo teratogénico o hemorrágico en el feto, pero si pueden ocurrir hemorragias en la unión útero-placentaria(31). El riesgo de hemorragia en el neonato ocurre especialmente durante el trauma del trabajo de parto(52). Existen estudios publicados que informan sobre la seguridad fetal con la administración de HNF y HBPM(32). Los derivados cumarínicos atraviesan la barrera placentaria y causan efectos teratogénico y hemorrágicos en el feto(31-33). Su administración durante las primeras 6 semanas de gestación puede ser segura pero entre las 6 y 12 semanas existe riesgo de defectos en el embrión(33). También puede producir anomalías del sistema nervioso central con su administración en cualquiera de los 3 trimestres(31).

## COMPLICACIONES MATERNAS

Las complicaciones maternas incluyen hemorragia, osteoporosis, trombocitopenia, dolor en el sitio de las inyecciones debido a los componentes de la heparina y necrosis de piel por la warfarina.

En un estudio de 100 pacientes embarazadas tratadas con HNF, la incidencia de hemorragia mayor fue del 2% siendo baja y no consistente con la incidencia de hemorragia en población de no embarazadas con TVP tratada con warfarina(31). La acción terapéutica de la HNF en las embarazadas es prolongada y puede persistir por más de 28 horas después de la administración de la última dosis; lo que complica su utilización antes del parto(34). Las complicaciones hemorrágicas con HBPM son pocos frecuentes(32).

En la población de no embarazadas, la trombocitopenia inducida por HNF tiene una incidencia del 3%, siendo menor con la administración de HBPM(35). Se produce debido a un proceso inmune mediado por la inmunoglobulina G que complica la extensión de la trombosis favoreciendo la aparición de trombosis arterial nueva(35). Su diagnóstico es dificultoso porque los estudios de activación plaquetario no siempre se encuentran disponibles. Se debe sospechar con recuento plaquetario menor a  $100 \times 10^9/L$  o bien ante una caída en el recuento plaquetario del 50% de los valores iniciales 5 a 15 días después de haber comenzado el tratamiento anticoagulante(35). En el caso de una paciente embarazada con trombocitopenia inducida por heparina que requiere anticoagulación, se debe indicar

heparinoide y danaparoid sódica que no cruzan la barrera placentaria, no tienen reacción cruzada con HNF y no producen trombocitopenia recurrente siendo a su vez efectivas como agente antitrombótico. HBPM no se debe administrar como droga alternativa ante una trombocitopenia inducida por HNF.

Numerosos estudios publicados han demostrado que el tratamiento prolongado con HNF en animales de laboratorio y en pacientes provocan osteoporosis(36). Los resultados de estudios relevantes en pacientes tratados con HNF durante períodos prolongados, demuestran una incidencia de fractura vertebral en un 2 a un 3% y disminución en la densidad ósea en el 30% de los pacientes tratados(31).

Recientemente, Shaughnessy y col. en estudios preclínicos demuestran que la HNF provoca osteoporosis mediante una disminución en la formación ósea y un aumento en la reabsorción(36). Las HBPM presentan menor riesgo de producir osteoporosis cuando se la compara con HNF. Pettila y col. publicaron un estudio en 48 pacientes embarazadas que fueron randomizadas a dosis profilácticas de dalteparin ( $n=21$ ) y HNF ( $n=23$ ), el grupo tratado con HNF mostró menor densidad ósea en forma significativa(37).

## EFICACIA DE LA HNF

En la población no embarazada, la administración de HNF, ya sea en forma endovenosa o subcutánea, son efectivas. En población embarazada el rango de anticoagulación terapéutica es diferente a la población no embarazada(38). La respuesta del tiempo parcial de tromboplastina activada del plasma de embarazada se encuentra alterada debido al aumento del factor VIII y por la presencia elevada de proteínas que se unen a la heparina. Por lo tanto, poblaciones embarazadas controladas con tiempo parcial de tromboplastina activada requieren dosis más elevadas de HNF.

## EFICACIA DE HBPM Y HEPARINOIDES

Estudios clínicos relevantes han demostrado que la administración de HBPM y heparinoides (danaparoid sódica) en la población no embarazada, son tan seguros y efectivos como la HNF en el tratamiento de pacientes con TVP proximal y como prevención en pacientes de alto riesgo(39-40). La HBPM presentan ventajas con respecto a la HN; tiene una vida media más prolongada, alta biodisponibilidad y una respuesta terapéutica más predecible, en parte, debido a la baja afinidad que presenta por las proteínas que se unen a la HNF(41). La HBPM es el tratamiento anticoagu-

lante preferido en pacientes embarazadas.

### ANTICOAGULACIÓN EN LACTANCIA

La HNF y la HBPM no son secretados en la leche materna, por lo tanto es segura su administración en la lactancia(31). Dos estudios pequeños pero con resultados convincentes demostraron que la warfarina se puede administrar en forma segura durante el período de lactancia sin efectos anticoagulantes en los infantes(42).

### Estrategias recomendadas para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica en el embarazo

La evidencia indica que la HNF y la HBPM son las drogas preferidas para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Se recomienda iniciar con HBPM una dosis ajustada al peso y a medida que el embarazo progresa, el volumen de distribución de la HBPM cambia debido al aumento del peso de la paciente, por lo tanto, existen 3 opciones posibles: mantener la dosis inicial durante todo el embarazo, modificar la dosis de acuerdo con el peso o bien hacer determinaciones del nivel plasmático de heparina (antifactor Xa). El nivel plasmático de heparina debe ser determinado entre 4 a 6 horas después de la dosis de la mañana, ajustando la dosis para obtener niveles de antifactor Xa de 0.5 a 1-2U/ml cuando la administración es de 2 veces al día. Con administración única, los niveles tienen que ser mayores. No existen publicaciones sobre cuál es la estrategia más correcta a seguir, pero si está disponible la medición preferida de los niveles de heparina.

La HNF se administra, en forma inicial, en forma endovenosa, en bolo seguida de infusión continua a fin de obtener un aPTT en rango terapéutico o dosis subcutáneas ajustada por un aPTT; mantenida durante el embarazo. Se debe realizar un monitoreo cada 1-2 semanas con un aPTT porque los requerimientos varían a medida que el embarazo progresa. Se requieren dosis elevadas de HNF (>40.000 UI/24 horas) para mantener un aPTT a nivel terapéutico cuando existan altos niveles de factor VIII. Cuando se produzca resistencia a la heparina, se sugiere realizar determinaciones de los niveles plasmático de heparina y a su vez ajustar la dosis hasta obtener niveles post dosis de 0.3 a 0.7 U/ml(77). Esta estrategia permitiría reducir la dosis porque los niveles de antifactor Xa no se encuentran influenciados por los niveles de factor VIII. La otra opción disponible es cambiar a HBPM.

### MANEJO DE LA ANTICOAGULACIÓN EN EL PARTO

Se recomienda suspender la HBPM y la HNF 24 horas antes de la inducción electiva del parto. En los pacientes de alto riesgo, TVP o TEP dentro las 4 semanas, se puede administrar dosis terapéuticas de HNF y suspenderlas de 4 a 6 horas antes del tiempo previsto del parto. Si el trabajo de parto se inicia durante la administración de la heparina, se debe revertir la acción con protamina para minimizar el riesgo de hemorragia. Con aquellos pacientes con anticoagulación y trabajo de parto se deben tomar precauciones como evitar la analgesia peridural, revertir con protamina y minimizar el riesgo de hemorragia durante el parto. Después del parto, la anticoagulación puede reiniciarse 12 horas más tarde. Se debe continuar con la anticoagulación oral con warfarina por lo menos 4 semanas después del parto, si durante el embarazo tardío se diagnosticó TVP o TEP, se la debe mantener, por lo menos por 3 meses.

El implante de filtros removibles en vena cava inferior está indicado cuando hay contraindicación absoluta a la anticoagulación, recidivas de TEP a pesar del tratamiento anticoagulante adecuado, complicaciones de la heparina como trombocitopenia y TVP o TEP próximo al parto (de 1 a 2 semanas). Como se debe suspender la anticoagulación antes e inmediatamente después del parto para minimizar el riesgo de hemorragia, siendo éste el período de extensión de la trombosis y TEP, se daría protección a través de la inserción del filtro removible en pacientes de alto riesgo. La protección que brindan los filtros en vena cava inferior para evitar TEP mortal varía entre el 98% al 99%, lo cual es significativamente alto.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ginsberg JS. Drug therapy: management of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1996;335:1816-1828 and deep vein thrombosis. *Semin Vasc Med.* 2001;1:97-104
2. Bates SM, Ginsberg JS. Pregnancy
3. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost.* 1992;67:519-520
4. Ikard RW, Ueland K, Folse R. Lower limb venous dynamics in pregnant women. *Surg Gynecol Obstet.* 1971;132:483-488
5. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ. Serial impedance plethysmography in pregnant patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Ann Intern Med.* 1990;112:663-667
6. Macklon NC, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol.* 1997;104:191-197
7. Kerr MG, Scott DB, Samuel E. Studies of the inferior vena cava in late pregnancy. *Br Med J.* 1964;1:532-533



8. Metcalfe J, Ueland K. Maternal cardiovascular adjustments to pregnancy. *Prog Cardiovasc Dis.* 1974;16:363-374
9. Woodhams BJ, Candotti G, Shaw R, Kernoff PB. Changes in coagulation and fibrinolysis during pregnancy: evidence of activation of coagulation preceding spontaneous abortion. *Thromb Res.* 1989;55:99-107
10. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J et al. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood.* 1986;68:881-885
11. Clark P, Brennand J, Conkie JA et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S, and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 1998;79:1166-1170
12. Wright JG, Cooper P, Astedt B et al. Fibrinolysis during normal human pregnancy: complex interrelationships between plasma levels of tissue plasminogen activator and inhibitors and the euglobulin clot lysis time. *Br J Haematol.* 1988;69:253-258
13. Hellgren M, Tengborn L, Abildgaard U. Pregnancy in women with congenital antithrombin III deficiency: experience of treatment with heparin and antithrombin. *Gynecol Obstet Invest.* 1982;14:127-141
14. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood.* 1995;86:3685-3691
15. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost.* 1989;61:189-196
16. Doll R, Wakefield R. Risk of childhood cancer from fetal radiation. *Br J Radiol.* 1997;70:130-139
17. Kearon C, Julian JA, Ginsberg JS et al. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1998;128:663-677
18. Hull R, Hirsh J, Carter CJ. Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep vein thrombosis. *Ann Intern Med.* 1985;102:21-28
19. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med.* 2002;162:1170-1175
20. Rabinov K, Paulen S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg.* 1972;104:134-144
21. Hull RD, Hirsh J, Sackett DL et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation.* 1981;64:622-625
22. Lensing AWA, Prandoni P, Brandjes D et al. Detection of deep vein thrombosis by real time B mode ultrasonography. *N Engl J Med.* 1989;320:342-345
23. Heijboer H, Buller HR, Lensing AWA et al. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med.* 1993;329:1365-1369
24. Frede TE, Ruthberg BN. Sonographic demonstration of iliac venous thrombosis in the maternity patient. *J Ultrasound Med.* 1988;7:33-37
25. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Raber G. Plasma measurement of D-dimer as a diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost.* 1994;71:1-6
26. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1993;81:235-238
27. Cheely R, McCartney WH, Perry JR et al. The role of noninvasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med.* 1982;70:17-22
28. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA.* 1990;263:2753-2759
29. Perrier A, Howarth N, Didier D et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2001;135:88-97
30. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135:98-107
31. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest.* 2001;119:122s-131s
32. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH et al. Safety of low molecular weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost.* 1998;81:668-672
33. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulants during pregnancy. *Am J Med.* 1980;68:122-140
34. Anderson DR, Ginsberg JS, Burrows R, Brill-Edwards P. Subcutaneous heparin therapy during pregnancy: a need for concern at the time of delivery. *Thromb Haemost.* 1991;65:248-250
35. 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
36. Muir JM, Hirsh J, Weitz JI et al. A histomorphometric comparison of the effects of heparin and low-molecular-weight heparin on cancellous bone in rats. *Blood.* 1997;89:3236-3242
37. Pettila V, Leinonen P, Markkola A, et al. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost.* 2002;87:182-186
38. Chunilal SD, Young E, Johnston MA et al. The APPT response of pregnant plasma to unfractionated heparin. *Thromb Haemost.* 2002;87:92-97
39. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL et al. Low-molecular-weight-heparin compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep vein thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 1999;130:800-809
40. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. Examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med.* 2000;160:181-188.
41. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med.* 1997;337:688-698
42. McKenna R, Cole ER, Vasan U. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mothers? *J Pediatr.* 1983;103:325-327
43. Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med.* 1994;154:49-56