

Enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo

JAIME MAURICIO RAMÍREZ RIVERA

MD. Especialista en Medicina Interna de la Universidad de Antioquia
Docente vinculado a la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia
Internista de la UCE del Hospital Universitario San Vicente de Paúl
Internista de la UCE - IPS Universitaria Clínica León XVIII

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP). Hasta un 50% de los pacientes con TVP pueden terminar con TEP; además, la ETV puede dejar múltiples secuelas, siendo las dos más importantes la hipertensión pulmonar y el síndrome postrombótico.

La ETV se considera como la primera causa de mortalidad materna en países desarrollados, y aunque su incidencia es desconocida, se estima en 0.6 a 1.3 por cada 1000 mujeres en embarazo, siendo 5 veces más frecuente que en las no embarazadas y presentándose en igual proporción en los diferentes trimestres del embarazo.

La TVP materna predomina en el miembro inferior izquierdo (80% vs 55% en la población general), debido a la compresión que ejerce la arteria iliaca y ovárica derechas sobre la vena iliaca



izquierda. Además, más del 70% de las TVP durante el embarazo se presentan en el área iliofemoral, mientras en las no embarazadas la pantorrilla es la localización más frecuente. Esta localización genera mayor riesgo a la paciente gestante, en tanto la TVP iliofemoral es la que más emboliza a pulmón.

PATOFISIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Además de los factores conocidos para la ETV en la población general, existen factores de riesgo adicionales para trombosis durante el embarazo como son la edad materna avanzada (> 35 años), alto índice de masa corporal (IMC), parto por cesárea o vaginal instrumentado, multiparidad, sangrado obstétrico excesivo, síndrome de hiperestimulación ovárica, preeclampsia, deshidratación, historia personal o familiar de trombosis, entre otros.

Todos los componentes de la triada de Virchow (estasis venosa, daño endotelial e hipercoagulabilidad) están presentes durante el embarazo normal. La estasis venosa es secundaria a cambios hemodinámicos fisiológicos explicados por el alto nivel de estrógenos como el incremento en la distensibilidad, en la capacitancia venosa y en el volumen plasmático. El daño endotelial es producido por el proceso del parto y en menor proporción por la obstrucción del flujo venoso pélvico por el útero grávido; y por último, se encuentra un estado hipercoagulable sistémico como preparación para el parto que se inicia en el primer trimestre de la gestación y se extiende hasta la 8ª semana del puerperio, explicado por el aumento en el nivel de fibrinógeno, de los factores VII, VIII, X, XII y von Willebrand, y a una disminución de la actividad fibrinolítica sistémica por disminución de la proteína S y el aumento del PAI-1 y el PAI-2 producido por la placenta, sin desconocer además, que la gestación induce una resistencia funcional a la proteína C activada. En los factores IX y XI y en la proteína C no se observan modificaciones.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico clínico de la TVP es poco sensible y específico siendo peor durante el embarazo, toda vez que sus manifestaciones son frecuentemente confundidas con linfedema, celulitis, ruptura de quiste de Baker, traumas musculo-esqueléticos locales, tromboflebitis superficial, síndrome posttrombótico e incluso el mismo edema gestacional. Por esta



razón siempre que se sospeche ETV se debe confirmar el diagnóstico con algún estudio de imagen.

Entre los paracrínicos disponibles para el estudio de la ETV se tienen los siguientes:

Dímero D

El dímero D tiene un importante papel en la exclusión de TEP en población no embarazada; sin embargo, su papel no ha sido rigurosamente evaluado en la población gestante. Los niveles de dímero D se incrementan conforme aumenta la edad gestacional (Figura 1) y durante las complicaciones del embarazo como parto pretérmino, abrupcio o preeclampsia, lo cual reduce la especificidad del test. Un resultado normal tiene el mismo valor que en la paciente no embarazada, por ello, debe ser solicitado aunque la probabilidad de encontrarlo negativo es menor conforme aumenta la edad gestacional.

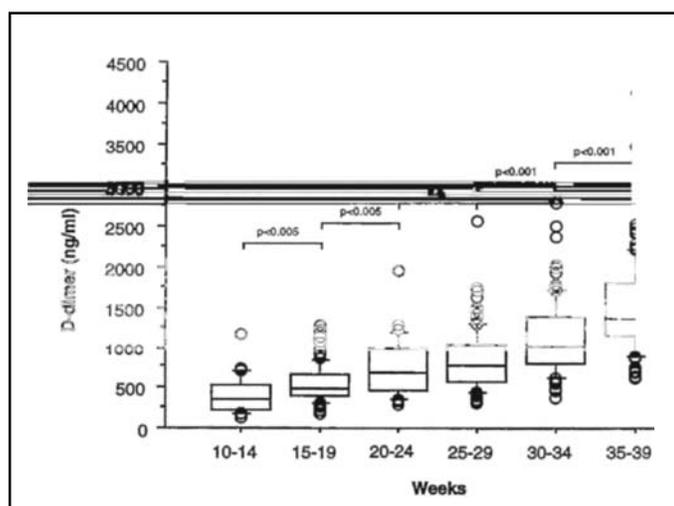


Figura 1. Las barras inferior y superior de las cajas representan el percentil 10 y 90 respectivamente, con la línea central representando la mediana. Se puede ver que cerca del 50% de los embarazos no complicados manejan niveles normales de dímero D hasta la semana 20 de gestación.



ULTRASONOGRAFÍA DOPPLER

Al igual que en pacientes no embarazadas, estudios no invasivos como el ultrasonido de compresión, han reemplazado la venografía como método inicial para el diagnóstico de TVP durante la gestación, con muy buena sensibilidad y especificidad cuando se realiza en forma seriada (repetida una semana después). Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones. La primera es que no está validado para el diagnóstico de TVP iliaca, sitio de presentación más frecuente en embarazo y el que más emboliza en forma sistémica. Segunda, el ultrasonido es menos sensible para detectar trombosis por debajo de la rodilla, y aunque la TVP aislada de pantorrillas raramente causa TEP a menos que se extienda proximalmente, esta ocurre en 20 a 30% de casos en los siguientes 7 a 14 días de presentación, razón por la cual se recomienda ultrasonido seriado.

Cuando exista sospecha de TVP iliaca (dolor abdominal o edema de toda la extremidad) no demostrable por ultrasonido, la adición del doppler en el análisis del flujo venoso iliaco es la elección. Otras posibilidades, aunque más invasivas y riesgosas para el feto, son la venografía y la angiografía iliaca por TAC o resonancia magnética.

GAMAGRAFÍA DE VENTILACIÓN PERFUSIÓN

La cantidad de radiación absorbida por el feto en los diferentes estudios para el diagnóstico de la ETV en el embarazo, ha sido extensamente revisada, se sabe que la exposición a menos de 50000 μGy (5 rads) no produce incremento significativo en anomalías fetales, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), aborto ni parto prematuro.

Aunque tradicionalmente se ha considerado la gamagrafía de ventilación/perfusión como la más segura para el feto y por ende la primera opción diagnóstica en embarazo, recientes estudios sugieren que el angioTAC expone a menos radiación que la gammagrafía cuando se realiza en el primero o segundo trimestre de gestación. Otra opción evaluada, aunque en estudios retrospectivos, es realizar la gamagrafía sólo de perfusión, la cual ha mostrado excelentes resultados ahorrándose la fase de ventilación, que parece no adicionar suficiente información, pero que sí aporta mucha más radiación ionizante (Tabla 1).



TABLA 1. Exposición fetal a procedimientos radiológicos

Procedimiento	Exposición Fetal	
	μGy	rad
Rayos X de tórax	< 10	< 0.01
Gammagrafía de perfusión pulmonar	60-120	0.006 - 0.012
Gammagrafía de ventilación pulmonar	200	0.02
AngioTAC de tórax		
Primer trimestre	3-20	0.0003 - 0.002
Segundo trimestre	8-77	0.0008 - 0.0077
Tercer trimestre	51-130	0.0051 - 0.13
Angiografía pulmonar vía braquial	< 500	0.05
Angiografía pulmonar vía femoral	2210-3740	0.2210 - 0.374
Venografía unilateral	3140	0.314

Según la clasificación del estudio PIOPED (Prospective Investigation Of Pulmonary Embolism Diagnosis), la gammagrafía de ventilación perfusión se reporta como normal, intermedia (no diagnóstica) o de alta probabilidad para TEP; sin embargo, en éste y en muchos otros estudios se ha excluido a la población gestante, además, los pocos datos obtenidos en forma retrospectiva muestran diferencias en la probabilidad de encontrar perfusiones anormales. Recientemente se realizó un estudio retrospectivo de 120 pacientes embarazadas con sospecha de TEP que mostró diferencias importantes en la distribución de los patrones gammagráficos comparado con la población de no embarazadas, el patrón de alta probabilidad se encontró en 1.8% de los casos (comparado con 10-15% en población no embarazada), 73.5% fueron interpretados como normales (comparado con 10 a 30% de la población general) y 24.8% fueron leídos como no diagnósticos (versus 50-70%). Este bajo número de casos confirmados de TEP se puede explicar porque esta población es mucho más joven y tiende a tener menos comorbilidades cardiovasculares que causen perfusiones anormales, existen muchas más gammagrafías normales y además en esta población se dan muchas causas no trombóticas que mimetizan el embolismo pulmonar.



ANGIO TAC DE TÓRAX

El angioTAC de tórax, especialmente con multidetectores, tiene buena sensibilidad (83%) y especificidad (96%) para el diagnóstico de TEP en población general, permitiendo la adecuada evaluación de la vasculatura pulmonar hasta el nivel segmentario. Tiene el inconveniente de exponer a la madre a un mayor riesgo de cáncer de mama que la gammagrafía de ventilación perfusión, sin embargo, dados los mínimos riesgos para el feto, comparados con el 15% de mortalidad materna si no se trata un TEP, se justifica su utilización.

El siguiente es un algoritmo propuesto para el estudio de la ETV en el embarazo (figura 2).

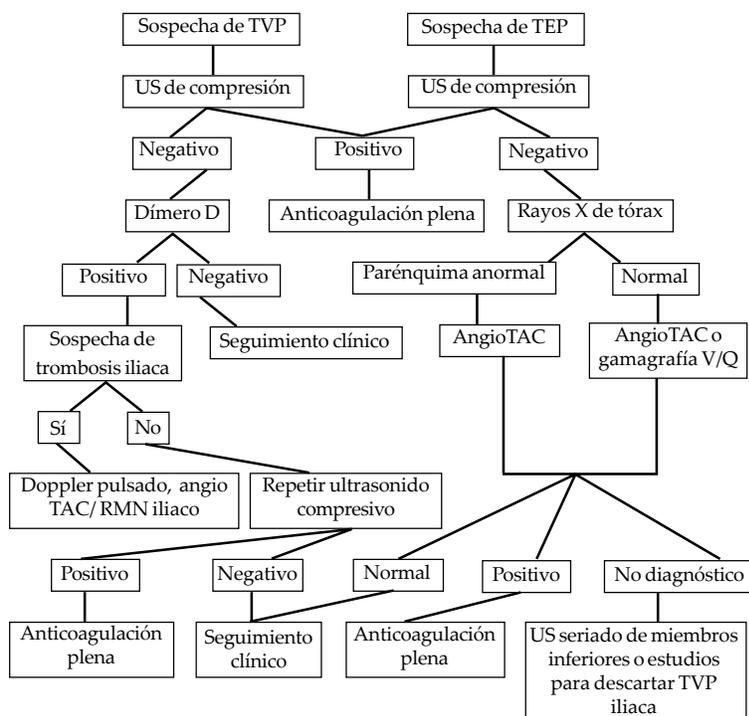


Figura 2. Algoritmo para ETV en embarazadas. AngioTAC: angiografía por tomografía axial computarizada. AngioRMN: angiografía por resonancia magnética. US: Ultrasonido.



TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Profilaxis antitrombótica

Aunque hay un incremento en el riesgo de trombosis durante el embarazo normal, el beneficio de la tromboprofilaxis no sopesa los riesgos materno-fetales. La única indicación para la profilaxis antitrombótica es el caso de las mujeres embarazadas con trombofilia de base, siempre y cuando no tengan un previo episodio de trombosis, pues, tendrían en este caso indicación de anticoagulación.

Para la tromboprofilaxis se puede utilizar heparina no fraccionada (HNF) o heparinas de bajo peso molecular (HBPM), y en el caso de padecer síndrome antifosfolípido se puede agregar, durante el segundo o tercer trimestre, ácido acetil salicílico lo cual reduce el número de pérdidas gestacionales.

Anticoagulación

Todo paciente con ETV confirmada requiere anticoagulación sistémica inmediata con HNF intravenosa por nomograma, para tener TTPa entre 1.5 a 2.5 veces lo normal o HBPM, y posteriormente se debe definir uno de los siguientes esquemas de anticoagulación según el caso.

1. Administrar HNF o HBPM hasta la semana 13 de gestación, luego cambiar a warfarina hasta la semana 36 y reiniciar la HBPM o HNF para manejo durante el parto (ver más adelante).
2. Administrar HNF o HBPM durante todo el tiempo de terapia.

El primer esquema es el más estudiado en el grupo de pacientes con cardiopatía valvular mecánica, sin embargo, en el caso de ETV de origen no valvular, existe mayor tendencia a utilizar el segundo esquema por varias consideraciones relacionadas con el efecto de los medicamentos anticoagulantes sobre la madre o el feto, y que mencionaremos a continuación.

Es bien sabido que la warfarina cruza la placenta y aumenta el riesgo de teratogenicidad hasta en el 5 % de los fetos expuestos entre la 6ª y la 12ª semana de embarazo, relacionada con malformaciones esqueléticas como hipoplasia facial, escoliosis, acortamiento de las extremidades y calcificaciones ectópicas, además, durante el segundo y tercer trimestre puede producir sangrado fetal en el sistema nervioso central. La warfarina no es eliminada en forma significativa en la leche materna siendo seguro su uso en el posparto.



Debido a que la HNF y las HBPM no cruzan la placenta no hay riesgo de teratogénesis ni sangrado fetal. El uso prolongado de HNF está asociado con osteoporosis, un 2% de fracturas secundarias, trombocitopenia (1-3%) y reacciones alérgicas, lo cual se presenta en mucha menor proporción con HBPM.

La farmacocinética de la HNF durante el embarazo es mucho más errática, debido a cambios fisiológicos como el aumento del volumen de distribución, aumento de la tasa de filtración glomerular y la producción de heparinasas placentarias. Además, el monitoreo adecuado del nivel de anticoagulación también se ve afectado por el aumento del factor VIII y el fibrinógeno durante el embarazo que acortan el TTPa. Por otra parte, debido a que las HBPM tienen una vida media más larga y una farmacocinética más predecible, se ha logrado acumular suficiente evidencia que muestra equivalencia clínica y un adecuado perfil de seguridad. Se ha llegado a considerar a las HBPM como la elección para la anticoagulación durante el embarazo, aunque se ha recomendado realizar seguimiento del nivel de anticoagulación, midiendo niveles de anti-Xa luego de 3 hrs de la administración de HBPM para mantenerlos entre 0.4 -1.2 U/ml, esto parece no ser necesario, excepto en los casos de mujeres con pesos extremos o que tengan reemplazo valvular de base.

El uso de filtro de vena cava sólo se indica cuando haya contraindicaciones para la anticoagulación, o si el episodio de trombosis se presenta en las 2 semanas previas al parto.

ANTICOAGULACIÓN DURANTE EL PARTO Y EL PUERPERIO

Existen varias estrategias para el manejo de la anticoagulación en el periparto, según sea el caso; si la paciente venía utilizando warfarina, ésta se debe cambiar en la semana 36 por HBPM o HNF y debe planearse en forma electiva el momento del parto, además, cuando falten 36 ó 24 hrs para la inducción del parto, si venía con HBPM, ésta se cambia por HNF guiada por nomograma IV la cual se suspende 6 hrs antes del parto.

En el caso de aplicar anestesia raquídea, la HBPM, que venía en dosis de anticoagulación, se debe suspender 24 hrs antes (ó 12 hrs si venía con dosis profilácticas), y en el caso de HNF debe suspenderse 6 hrs antes del procedimiento confirmando con un TTPa normal antes del bloqueo neuroaxial.



En el posparto, luego de retirar el catéter epidural, se puede reiniciar la profilaxis con HBPM a las 12 hrs, o la anticoagulación luego de 24 hrs.

Aún no está definido el tiempo que debe mantenerse el nivel de anticoagulación, algunas autoridades recomiendan continuarla durante todo el embarazo y hasta 6 semanas posparto, sin embargo, otros, basados en numerosos reportes, recomiendan continuarla por lo menos hasta seis meses después del evento, para luego disminuir la dosis al nivel de profilaxis durante toda la gestación y el puerperio, para reducir el riesgo de sangrado y osteoporosis inducida por heparinas. Se sigue a la espera de un estudio que compare estas dos intervenciones.

BIBLIOGRAFÍA

Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 627-644

Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood* 2002; 100: 3470-3478

Cataño JU. Trombosis y embarazo. *Revista Colombiana de Cirugía Vascul* 2007; 7 (3): 70-75

Chan WS, Ginsberg JS. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res* 2002; 107: 85- 91

Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1170-1175

Kopp SL, Horlocker TT. Anticoagulation in pregnancy and neuraxial blocks. *Anesthesiology Clinics* 2008; 26:1-22.

Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359: 2025-33