Trombosis en la mujer
Aspectos prácticos

Obra auspiciada por

Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

SETH

L E O

Coordinador
Jordi Fontcuberta

Trombosis en la mujer
Aspectos prácticos

Coordinador
Jordi Fontcuberta

Algunos de los comentarios recogidos en este libro respecto a los medicamentos están basados en opiniones de expertos. Antes de su prescripción, consulte las fichas técnicas autorizadas para los medicamentos.

©LEO 2012 TODAS LAS MARCAS REGISTRADAS DE LEO
QUE SE MENCIONAN PERTENECEN AL GRUPO LEO

© 2012 de la edición:

grupoacciónmédica

Grupo Acción Médica, S.A.
publicaciones@accionmedica.com
www.accionmedica.com

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ISBN: 978-84-15226-14-7
Depósito legal: M-7062-2012

Prólogo

Desde hace algún tiempo, un grupo de profesionales, entre los que nos encontrábamos hematólogos, obstetras, ginecólogos, internistas y especialistas en contracepción, nos reunimos con la intención de abordar la problemática de la trombosis en el ámbito de la mujer. En una de las últimas reuniones de este grupo se decidió realizar un libro con carácter de manual que recogiera la mayoría de preguntas prácticas que nosotros nos formulamos en nuestra actividad clínica diaria.

Este "libro-manual" finalmente lo titulamos: Trombosis en la mujer. Aspectos prácticos. Contiene siete capítulos que abarcan la mayoría de problemáticas prácticas que nos preocupan a los profesionales que atendemos a estos pacientes.

El primer capítulo se dedica a cuestiones generales y diagnóstico. Pretende orientar al lector en aquellos principios generales básicos de cuándo debe hacerse un estudio de trombofilia, el efecto de los fármacos antitrombóticos, la seguridad y control de estos fármacos, cómo tratar algunas complicaciones de estos tratamientos, etc.

El segundo capítulo se dedica a profilaxis de la enfermedad tromboembólica durante el embarazo, parto y puerperio. Es uno de los más extensos y en él se exponen las más recientes tendencias dentro de este campo.

El tercer capítulo está dedicado a los tratamientos, también tiene una extensión considerable y en él se aborda una gran variedad de situaciones clínicas, donde cada una tiene tratamientos diferentes o variantes específicas que seguirán tratamientos muy concretos en algunas ocasiones.

El cuarto capítulo está dedicado a las implicaciones de la hemostasia en mujeres con malos antecedentes obstétricos. Éste es un capítulo de gran interés por la frecuencia de estas complicaciones obstétricas y por los nuevos tratamientos, algunos de ellos empíricos, que se proponen para mejorar la viabilidad de los recién nacidos.

El quinto capítulo está dedicado a fertilización in vitro y los problemas que pueden derivarse de la estimulación ovárica.

El capítulo sexto está dedicado a la anticoncepción en el contexto de la enfermedad tromboembólica venosa. Este capítulo tiene una gran aplicación práctica y resuelve algunas de las dudas importantes cuando una paciente nos pregunta sobre métodos de anticoncepción y riesgo de trombosis.

El séptimo y último capítulo dedicado a las terapias hormonales tiene una gran trascendencia, ya que aborda la problemática del tratamiento hormonal sustitutivo y tratamientos hormonales en el contexto de algunos tipos de neoplasias de la mujer.

Como hemos dicho anteriormente, en el libro se plantea una serie de preguntas con respuestas no muy extensas y siempre finaliza con dos o tres puntos a destacar. La bibliografía tampoco es extensa y se centra en los trabajos fundamentales que pueden aportar luz a la pregunta formulada.

El formato del libro es de bolsillo para que pueda llevarse incluso en la bata. Es algo voluminoso pero fácilmente manejable porque lleva anillas. Un práctico glosario y un índice de siglas pueden orientar rápidamente al lector.

Va dirigido a todos los profesionales de la medicina que, de alguna manera, están relacionados con las mujeres y su problemática trombótica. El objetivo del libro es ofrecer una respuesta rápida y bien documentada a las múltiples preguntas que cada día formulan nuestros pacientes u otros colegas sobre la trombosis en el ámbito de la mujer. De hecho, esperamos que Trombosis en la mujer. Aspectos prácticos cubra un hueco que actualmente existe sobre estos temas en la mayoría de editoriales dedicadas a medicina y mujer.

Queremos hacer una especial mención a la utilidad de este texto para los residentes de múltiples especialidades (medicina de familia, ginecología, hematología, medicina interna, urgencias, anestesiología, cirugía, etc.) que en algún momento de su actividad profesional deben atender a pacientes mujeres con problemas de trombosis.

Jordi Fontcuberta
Coordinador de la publicación

Índice

Cuestiones generales y diagnóstico 1
M. Subirá, J. Fontcuberta

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo, el parto y el puerperio 31
P. Llamas, A. Santamaría, C. Arratibel, J. Rodríguez Martorell, M. Casellas

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en la gestante 75
M.ªF. López, Á. Blanco, A. Santamaría, M. Casellas

Implicaciones de la hemostasia en mujeres con complicaciones vasculares gestacionales 113
A. Santamaría, Ó. Martínez Pérez, M. Casellas

Fertilización *in vitro* 143
P. Llamas, Ó. Martínez Pérez

Anticoncepción y enfermedad tromboembólica venosa 161
Á. Blanco, I. Ramírez, J. Rodríguez Martorell

Tratamiento hormonal sustitutivo, moduladores selectivos de los receptores de estrógeno y otras hormonoterapias 189
I. Ramírez, Á. Blanco, J. Rodríguez Martorell

Glosario 201

Índice de siglas 205

Cuestiones generales y diagnóstico

Maricel Subirá[1], Jordi Fontcuberta[2]

[1] Unidad de Hematología y Hermoterapia. Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi. Barcelona.
[2] Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

¿Cuál es el momento óptimo para hacer un estudio de trombofilia en una mujer con antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica venosa y/o trombofilia?

Actualmente las indicaciones recomendadas para la realización de un estudio de trombofilia son las siguientes:

- Tromboembolismo venoso no provocado o recurrente.
- Primer episodio de TEV en menores de 50 años.
- Historia familiar conocida de TEV o de trombofilia, especialmente para familiares de primer grado.
- TEV en territorio inusual (cerebral, mesentérica, renal, hepática, etc.).
- Púrpura *fulminans* o necrosis cutánea en relación a la toma de dicumarínicos.
- Historia de abortos y/o pérdidas fetales de repetición.

Por otra parte, hay una serie de indicaciones potenciales que incluirían aquellas poblaciones con mayor riesgo de trombosis, como por ejemplo: embarazo, tratamiento con anticonceptivos orales o tratamientos hormonales sustitutivos, cirugías de alto riesgo o tratamientos de quimioterapia con inhibidores de la angiogénesis. Existe controversia sobre estas indicaciones y en todas ellas deben tenerse en cuenta otros factores de riesgo. Por ejemplo, en el caso de la mujer la incidencia de TEV se incrementa de forma exponencial por encima de los 50 años.

Respecto a cuándo debe realizarse el estudio de trombofilia, para la población en general existe una serie de limitaciones derivadas de la administración de dicumarínicos y heparina, y de las alteracio-

Tabla 1. Alteraciones de la hemostasia durante la fase aguda del tromboembolismo venoso

Parámetro	Alteración
Antitrombina	Disminución de los niveles
Proteína C	Disminución de los niveles
Proteína S	Disminución de los niveles
Fibrinógeno	Elevación de los niveles
Factor VIII	Elevación de los niveles

Tabla 2. Alteraciones de la hemostasia en relación con el tratamiento antitrombótico

Dicumarínicos	Heparinas
Disminución proteína S	Disminución de antitrombina
Disminución proteína C	Alteración resultados anticoagulante lúpico y fosfolípidos

nes que se producen en la hemostasia en la fase aguda del TEV. Así, se aconseja retrasar el estudio de trombofilia al menos 6 semanas después del episodio agudo de TEV, momento en el que se estima que los reactantes de fase aguda vuelven a sus niveles basales. En la **Tabla 1** se muestran las alteraciones que se producen durante la fase aguda.

En el caso de los tratamientos antitrombóticos, se recomienda la realización del estudio de trombofilia tras 4-6 semanas después de la supresión del fármaco. En la **Tabla 2** se muestran las alteraciones de la hemostasia que se producen con la administración de dicumarínicos y heparina. Si existe un riesgo elevado de retrombosis y no se desea suspender el tratamiento antitrombótico, se aconseja realizar el estudio de trombofilia en dos fases (según las alteraciones descritas en la **Tabla 2**) y siempre teniendo en cuenta que el paciente debe estar libre de tratamiento con dicumarínicos durante al menos un mes (tiempo en que mantenemos al paciente en tratamiento con heparina).

Tabla 3. Alteraciones de la hemostasia derivadas del embarazo, tratamiento con anticonceptivos orales y tratamientos hormonales

Embarazo	Anticonceptivos orales y tratamientos hormonales sustitutivos
• Incremento niveles factores coagulación VII, VIII, IX y X • Incremento de los niveles de fibrinógeno • Disminución proteína S • Incremento de la RPCA • Incremento de los inhibidores de la fibrinólisis (origen placentario)	• Disminución antitrombina • Disminución proteína S • Incremento de la RPCa

RPCa: resistencia a la proteína C activada.

En el caso de las mujeres, existen dos situaciones más que deben tenerse en cuenta para decidir el momento idóneo de realización del estudio de trombofilia, con el fin de mitigar posibles interferencias en los resultados. Estas situaciones son el embarazo, el tratamiento con ACO o antivitamina K (AVK) y tratamientos hormonales sustitutivos. En la **Tabla 3** se muestran las alteraciones que se producen en estas tres situaciones.

En mujeres con antecedentes familiares de TEV y/o trombofilia conocida y ante una situación de riesgo como supone la gestación o el tratamiento con ACO o tratamientos hormonales sustitutivos, debe valorarse la realización del estudio de trombofilia antes de que se inicie dicho factor de riesgo. Estudios de coste-efectividad que valoran la realización del estudio de trombofilia en mujeres con antecedentes familiares de TEV y/o trombofilia demuestran que la realización del estudio previo inicio del ACO previene 26 casos por cada 10.000 mujeres estudiadas, lo cual se asocia con un incremento del cociente coste/efectividad. Para la mujer embarazada, si se desea realizar el estudio de trombofilia tras el parto, debe al menos esperarse hasta el día 21 posparto, momento en que las alteraciones fisiológicas de la hemostasia regresan a los valores normales previos al embarazo. La

excepción sería, en todos los casos, el estudio del factor V Leiden y de la mutación del factor II: G20210A, dado que ambos estudios se realizan basándose en el análisis del ADN.

Puntos a destacar

- Para la realización del estudio de trombofilia se aconseja esperar al menos 6 semanas después del episodio agudo de TEV.
- Se aconseja realizar el estudio de trombofilia tras 4-6 semanas después de la supresión del tratamiento antitrombótico.
- En mujeres con antecedentes de TEV y/o trombofilia conocida, la realización de un estudio de trombofilia antes del inicio del tratamiento con anticonceptivos orales, tratamientos hormonales sustitutivos o embarazo, ha demostrado ser coste-efectivo.
- Tras el parto, debe esperarse al menos hasta el día 21 posparto para la realización del estudio de trombofília.

Bibliografía

Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 844S-886S.

Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. Rhe Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess 2006; 10: 1-110.

¿Son los antitrombóticos eficaces y seguros en el embarazo?

Los anticoagulantes orales son los principales fármacos usados en la mujer no embarazada como tratamiento antitrombótico en el periodo inmediatamente posterior al episodio agudo de TEV. No sucede lo mismo en la mujer embarazada, debido a que presentan una serie de limitaciones derivadas de los efectos adversos en la gestante y en el feto. Estos efectos adversos serían:

• Cruzan la barrera placentaria, lo que implica un riesgo de teratogenicidad, produciendo malformaciones como la hipoplasia nasal, la condrodisplasia puntata y alteraciones del sistema nervioso central, sobre todo cuando éstos se usan entre la sexta y duodécima semana de gestación. La incidencia de malformaciones congénitas en gestantes que toman AVK oscila entre el 7% y el 11%. Según un artículo de revisión sistemática sobre el uso de AVK durante la gestación, cuando éstos son sustituidos por heparina antes de la sexta semana de gestación no se produce ninguna anomalía en el feto.

• Al cruzar la placenta, el uso de AVK durante la gestación se asocia a un mayor riesgo de sangrado fetal, abortos espontáneos y de muerte fetal intrauterina. La incidencia de muerte fetal en gestantes que toman AVK es relativamente frecuente (alrededor del 33%), mientras que, según los datos del estudio antes comentado, si se utiliza heparina durante toda la gestación, la incidencia de pérdidas fetales es del 16%.

• La presencia de HPP en la embarazada se incrementa en aquellos casos que se ha mantenido el tratamiento con AVK hasta el momento del parto.

Respecto a la eficacia de los AVK durante el embarazo, los estudios de que disponemos se refieren a mujeres portadoras de prótesis mecánicas que son tratadas con AVK durante gran parte de la gestación. En un estudio, la incidencia de trombosis valvular y embolismos sistémicos es inferior en el grupo de pacientes que reciben AVK durante todo el embarazo (3,9%) respecto a las que reciben heparina entre la sexta y duodécima semana de gestación seguida de AVK (9,2%) y respecto a las que reciben heparina durante todo el embarazo (33,3%). Por otra parte, los AVK se excretan por la leche materna, pero la cantidad en que lo hacen no se considera clínicamente relevante y, por tanto, su uso no está contraindicado en la mujer lactante.

Por todo lo comentado anteriormente, la Asociación Americana de Cardiología y la VIII conferencia de consenso (ACCP) recomiendan sustituir los AVK por dosis ajustadas de heparina no fraccionada o he-

parina de bajo peso molecular desde la sexta y hasta la duodécima semana de gestación y a finales del tercer trimestre.

Respecto a la HBPM, disponemos de varias revisiones que analizan su seguridad y eficacia durante el embarazo. La revisión sistemática más reciente analiza un total de 2.777 gestaciones. En 174 de ellas, la HBPM se utiliza como tratamiento y, en 2.603, como profilaxis. En los 174 embarazos que reciben HBPM como tratamiento de TEV, se observa recurrencia tan sólo en dos casos (incidencia de recurrencia del 1,15%) y no hubo ninguna muerte materna por TEV. En el global de las 2.777 gestaciones, la incidencia de TEV fue del 0,86% (24 casos), la incidencia de trombosis arterial del 0,50% (14 casos), con una incidencia global de trombosis del 1,37% (38 casos). En un estudio reciente sobre el uso HBPM como profilaxis de TEV durante la gestación y el puerperio, que incluye 126 gestaciones, se observa una incidencia de TEV del 5,5%. En este estudio todos los eventos de TEV se produjeron en el grupo de gestantes con de alto riesgo de TEV y ninguno en el grupo de riesgo moderado. Finalmente, en el estudio más amplio realizado con una HBPM, tinzaparina, donde se incluyeron de forma retrospectiva 1.267 embarazadas consecutivas, de las cuales 254 (20%) fueron tratadas por TEV, la incidencia de TEV fue del 1,2%. Una tasa similar a la observada en revisiones previas.

Respecto a la seguridad de la HBPM durante el embarazo, revisaremos los datos que poseemos respecto a trombopenia, alergia cutánea y osteoporosis. Su uso en la lactancia, efectos adversos sobre el feto y la incidencia de hemorragia posparto se revisan en otras preguntas. En la **Tabla 4** se muestra la incidencia de complicaciones por HBPM reportada en el estudio de revisión antes comentado sobre 2.777 gestaciones.

Respecto a la osteoporosis por HBPM, tres estudios recientes que evalúan su uso de forma continuada durante la gestación demuestran que la pérdida de densidad ósea mineral es similar a la que se produce en las gestantes no tratadas con HBPM. A pesar de ello, mu-

Tabla 4. Incidencia de complicaciones por HBPM en 2.777 gestaciones*

Efecto adverso	Núm. casos: porcentaje (IC 95%)
Reacción alérgica cutánea	50 casos: 1,80% (1,34-2,37)
Trombopenia inducida por heparina	0 casos
Trombopenia $< 100 \times 10^9$/L	3 casos: 0,11% (0,02-0,32)
Fractura osteoporótica	1 caso: 0,04% (<0,001-0,20)

** Modificado de Greer y Nelson-Piercy, 2005. HBPM: heparinas de bajo peso molecular.*

chos autores aconsejan la administración de suplementos de calcio y vitamina D a las gestantes que reciben HBPM.

Finalmente, comentar que la heparina no fraccionada presenta un perfil de eficacia igual al de la heparina de bajo peso molecular, no cruza la barrera placentaria y se excreta en cantidades no clínicamente relevantes por la lecha materna, pero presenta mayor incidencia de efectos adversos sobre la madre que la HBPM (hemorragia posparto, trombopenia y osteoporosis).

En conclusión, podemos decir que los antitrombóticos son seguros y eficaces durante la gestación, especialmente la HBPM que, comparada con la HNF, presenta menos efectos adversos que ésta. Para los AVK deben tenerse en cuenta una serie de recomendaciones de uso para disminuir el riesgo de malformaciones y muerte fetal, y de hemorragias posparto.

Puntos a destacar

- La HBPM es segura y eficaz durante la gestación; además comparada con la HNF presenta menos efectos adversos que ésta.
- Respecto a los AVK, deben tenerse en cuenta una serie de recomendaciones de uso para disminuir el riesgo de malformaciones y muerte fetal y de hemorragias posparto.
- Se recomienda sustituir los AVK por dosis ajustadas de HNF o HBPM desde la sexta y hasta la duodécima semana de gestación y a finales del tercer trimestre.

Bibliografía

Bazzan M, Donvito V. Low-molecular-weigth heparin during pregnancy. Thromb Res 2001; 101: 175-86.

Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. A systematic review of the literature. Arch Intern Med 2000; 160: 191-6.

Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood 2005; 106: 401-7.

Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumpler FJ, et al. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? J Thromb Haemost 2011; 9: 473-80.

Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg JY, et al. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 159: 293-9.

¿Es perjudicial para el feto la administración de heparinas de bajo peso molecular? ¿Puede darse en el puerperio si la paciente lacta?

Actualmente la HBPM está clasificada por la Food and Drug Administration dentro de la categoría B para el embarazo (sin evidencia de efectos adversos en los seres humanos). La HBPM es excretada en muy baja cuantía por la leche materna. Esta escasa cantidad, cuando se ingiere por vía oral, es rápidamente inactivada por el tracto digestivo del recién nacido, de tal manera que el riesgo para éste puede considerarse insignificante. Existen estudios que demuestran la ausencia de actividad anti-Xa y anti-IIa en la leche materna después de la inyección de 5.000 UI de HBPM a la madre.

Respecto a los efectos de la HBPM sobre el feto durante la gestación, varios estudios demuestran que ésta no cruza la barrera placentaria. Hay estudios que demuestran la ausencia de actividad anticoagulante en la circulación fetal en las 2-7 horas posteriores a la administración de HBPM a la madre. En la **Tabla 5** se muestran los resultados obtenidos en un estudio que compara la actividad anticoagulante en 14 fetos de madres tratadas con HBPM respecto a 10 fetos cuyas madres no reciben HBPM.

Tabla 5. Actividad anticoagulante en sangre fetal*

Parámetro	Grupo tratado con HBPM	Grupo *no* tratado con HBPM
Antitrombina (%)	91 ± 15,9	92 ± 11,1
Anti-Xa	0	0
Anti-IIa	0	0

** Tabla modificada de Dimitrakakis* et al.*, 2000. HBPM: heparinas de bajo peso molecular.*

Existe algún estudio que ha observado una incidencia de malformaciones fetales en pacientes tratadas con HBPM del 3,3%, aunque parece que estos datos no difieren de los datos globales de las gestantes no tratadas. En una revisión sistemática, que incluye 486 gestaciones, no se observaron malformaciones fetales relacionadas con la HBPM. Por otra parte, en este mismo estudio no se observó ninguna relación entre el número eventos adversos fetales y la exposición a HBPM, tanto en duración como en dosis.

Así pues, por los datos que actualmente poseemos de las revisiones sistemáticas de la literatura, podemos concluir que la HBPM es segura para el feto cuando ésta se administra durante la gestación, independientemente del tiempo de exposición y de la dosis administrada, y es segura para el recién nacido lactante cuando ésta se administra a la madre.

Puntos a destacar

- La HBPM no cruza la barrera placentaria y se excreta en cantidades insignificantes por la lecha materna.
- La HBPM es segura para el feto y el recién nacido lactante, independientemente del tiempo de exposición y de la dosis administrada a la madre.

Bibliografía

Dimitrakakis C, Papageorgiou P, Papageorgiou I, et al. Absence of transplacental passage of the low molecular weight heparin enoxaparin. Haemostasis 2000; 30: 243-8.

Richter C, Sitzmann J, Lang P, et al. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. Br J Clin Pharmacol 2001; 52: 708-10.

Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: A systematic review. Thromb Haemost 1999; 81: 668-72.

¿La profilaxis primaria incrementa el riesgo de las hemorragias de origen obstétrico?

La mayor vida media de las HBPM, en comparación a la HNF tiene dos implicaciones importantes en el manejo del momento del parto. La primera es el riesgo de complicaciones significativas derivadas de la anestesia neuroaxial y la segunda es el incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas asociadas al parto en pacientes anticoaguladas, en particular la HPP. La HPP es una complicación frecuente y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna. A pesar de que la definición de HPP varía entre los diferentes estudios publicados, para las gestantes que no reciben HBPM, ésta se estima del 1% tras parto vaginal y oscila del 1% al 7% en cesáreas.

En una revisión sistemática sobre la seguridad de la HBPM en el embarazo publicada en el año 2005 y que incluye un total de 2.777 gestaciones, se observa una incidencia de hemorragia significativa del 1,98% con un IC del 95% de 1,50-2,57%. En la mayoría de los casos, la causa de la hemorragia fue la presencia de problemas obstétricos no relacionados con la HBPM. La revisión de 14 estudios que incluyen 440 gestaciones, donde se realiza algún comentario respecto a complicaciones hemorrágicas neurológicas o hematomas epidurales, detectó que en ningún caso se produjo esta complicación. En la **Tabla 6** se muestra la incidencia para cada tipo de hemorragia detectada en esta revisión sistemática. Un punto a destacar es que no se observaron diferencias en

Tabla 6. Incidencia de complicaciones hemorrágicas en gestantes tratadas con HBPM*

Complicación hemorrágica	N.º casos / N.º gestaciones	Incidencia en % (IC 95%)
Hemorragia antenatal	12/2.777	0,43 (0,22-0,75)
HPP > 500 mL	26/2.777	0,94 (0,61-1,37)
Hematoma de la herida	17/2.777	0,61 (0,36-0,98)
Todos los tipos de hemorragia	55/2.777	1,98 (1,50-2,57)

** Modificado de Greer y Nelson-Piercy, 2005. HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HPP: hemorragia posparto.*

la incidencia de hemorragias según si la HBPM se administraba como tratamiento o como profilaxis.

Por otra parte, disponemos de un estudio de casos y controles y otro de cohortes que comparan la incidencia de eventos hemorrágicos en gestantes tratadas con HBPM, tanto en dosis profilácticas como de tratamiento, en comparación con gestantes no tratadas con HBPM. En ambos estudios, la incidencia de HPP, la pérdida estimada de sangre y la necesidad de transfusión para los casos no difiere de la de los controles. Además, en la mayoría de los casos con complicaciones hemorrágicas, éstas fueron debidas a factores obstétricos (retención de placenta, laceraciones perineales extensas, etc.). En la **Tabla 7** se resumen los resultados de ambos estudios.

Además, disponemos de otros 4 estudios que comparan la incidencia de complicaciones hemorrágicas y requerimientos de transfusión en gestantes tratadas con heparinas de bajo peso molecular respecto a gestantes que reciben heparina no fraccionada o sin tratamiento en el periparto. Los resultados comparativos entre el grupo sin tratamiento y el grupo que recibe HBPM no difiere de los estudios comentados previamente. Respecto a la comparación entre HNF y HBPM, teniendo en cuenta que el número de casos incluidos es pequeño, favorecen a la HBPM con menor número de eventos hemorrágicos. En las **Figuras 1 y 2** se muestran los resultados del metanálisis realizado de estos es-

Tabla 7. Incidencia de complicaciones hemorrágicas en gestantes tratadas con HBPM en comparación con gestantes no tratadas

Estudio	Kominiarek *et al.*, 2007	Maslovitz *et al.*, 2005
Tipo de estudio	**Casos y controles:** N.º casos: 55 N.º controles: 110	**Cohortes:** N.º casos: 284 N.º controles: 16.123
Resultados	**Presencia de HPP:** • En 6 de los 55 casos, incidencia del 10,9% • En 9 de los 110 controles, incidencia del 8,2% **Requerimiento de trasfusiones:** • En 3 de los 55 casos, incidencia del 5,4% • En 4 de los 110 controles, incidencia del 3,6% **Cambios en la hemoglobina en cesárea:** • Casos: 1,75 ± 1,32 g/dL • Controles: 2,29 ± 1,29 g/dL	**Presencia de HPP:** • En 6 de los 284 casos, incidencia del 2,1% • En 306 de los 16.123 controles, incidencia del 1,9%

HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HPP: hemorragia posparto.

tudios por la Cochrane Collaboration publicada en La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, número 2.

Finalmente, en el estudio más amplio realizado con una única HBPM, tinzaparina, donde se incluyeron de forma retrospectiva 1.267 embarazadas, se observó que la frecuencia de hemorragia posparto fue compatible con la indicada por estudios previos. Aunque un análisis retrospectivo no puede asegurar que se haya medido con exactitud la pérdida de sangre, la hemorragia posparto se estimó en > 1000 mL en el 2% de los embarazos, a pesar de una tasa del 30% de cesáreas.

En conclusión, la heparina de bajo peso molecular no parece incrementar el riesgo de complicaciones hemorrágicas en el periodo del posparto, ni el riesgo de hematoma epidural, como tampoco incrementa el requerimiento de transfusiones en el periparto, sobre todo si se respetan los intervalos de seguridad de 12 horas tras dosis profilácticas y de 24 horas para dosis terapéuti-

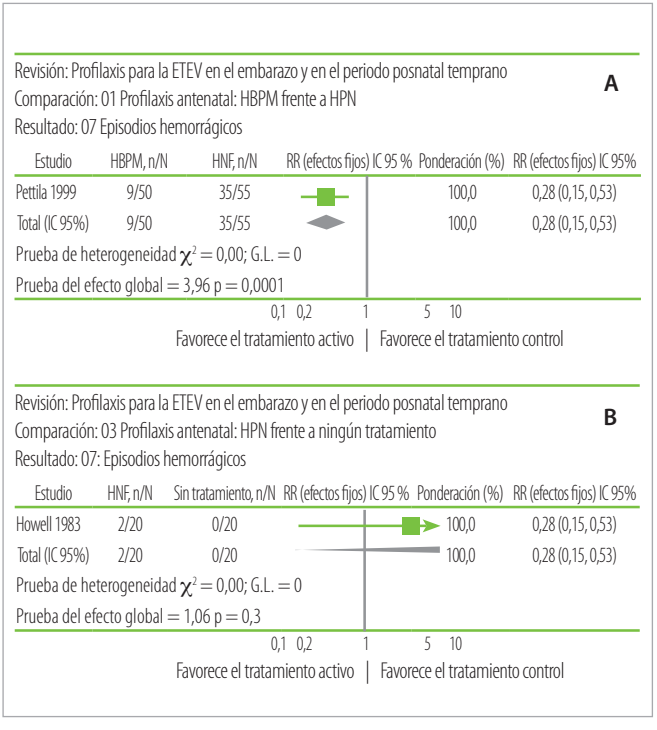

Figura 1. *Comparación gráfica de los resultados de la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en la gestación y en el periodo posnatal temprano.* **A:** *comparación entre HBPM y HNF;* **B:** *comparación entre HNF y ningún tratamiento. ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; RR: razón de riesgo.*

cas. Debe tenerse en cuenta que, en el caso de parto espontáneo en una gestante tratada con HBPM, se puede administrar sulfato de protamina (1 mg por cada 100 U anti-Xa) si la última dosis de HBPM se ha administrado en las 12 horas previas. Por otra parte, parece que la HBPM es más segura que la HNF respecto a la incidencia de eventos hemorrágicos en el periparto.

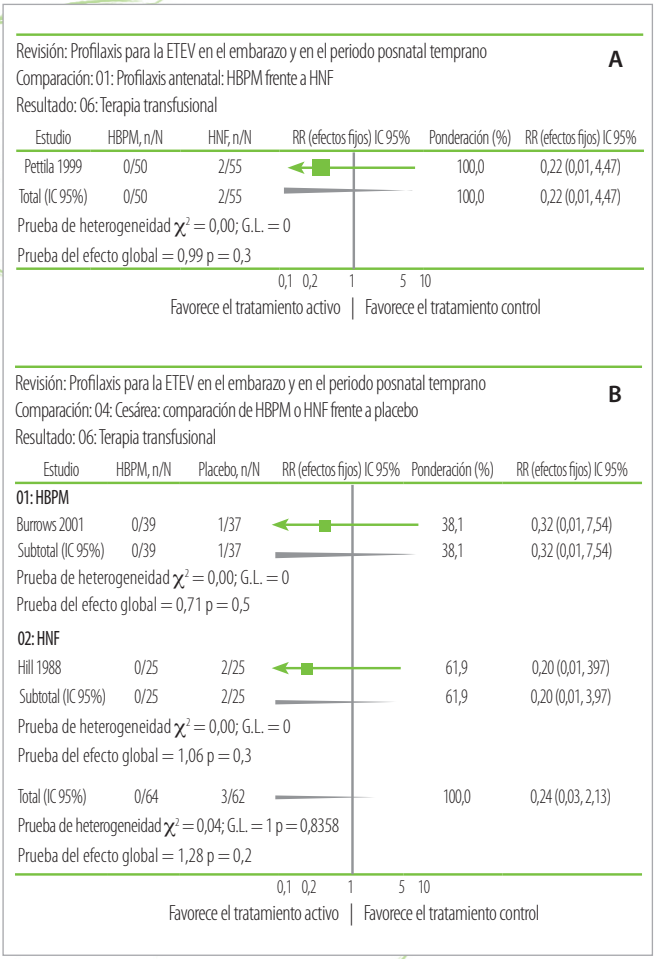

Figura 2. *Comparación gráfica de los requerimientos transfusionales.* **A:** *Comparación entre HBPM y HNF;* **B:** *Comparación entre HBPM, HNF y placebo. ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; RR: razón de riesgo.*

Puntos a destacar

- Deben respetarse los intervalos de seguridad de las HBPM para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas en el momento del parto.
- Si no se ha respetado el intervalo de seguridad para las HBPM, se puede administrar sulfato de protamina.
- Parece que la HBPM es más segura que la HNF en cuanto a incidencia de eventos hemorrágicos periparto.

Bibliografía

Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Profilaxis para la enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo y en el periodo postnatal temprano. Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2.

Kominiarek MA, Angelopoulos SM, Shapiro NL, et al. Low-molecular-weight heparin in pregnancy: peripartum bleeding complications. J Perinatol 2007; 27: 329-34.

Maslovitz S, Many A, Landsberg JA, et al. The safety of low molecular weight heparin therapy during labor. J Matern Fetal Neonatal Med 2005; 17: 39-43.

Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg JY, et al. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 159: 293-9.

¿Cuáles son los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa tras el parto?

Los cambios en la fisiología de la hemostasia que se producen durante el embarazo (incremento de las concentraciones de los factores de coagulación, descenso de los niveles de proteína S, incremento de la resistencia a la proteína C activada e incremento de los inhibidores de la fibrinólisis de origen placentario) protegen a la mujer de posibles eventos hemorrágicos en el momento del parto, pero la predisponen a fenómenos tromboembólicos venosos. Además, este riesgo elevado persiste durante el puerperio. Se han reportado incidencias de TEV tras el parto hasta 5 veces mayores que durante toda la gestación.

Tabla 8. Riesgo relativo de tromboembolismo venoso tras el parto comparado con mujeres no gestantes*

Grupos de comparación	Riesgo relativo (IC 95%)
Gestación y posparto / mujer no gestante	4,36 (2,7-7,8)
Primeras 6 semanas posparto / mujer no gestante	84,0 (37,7-222,6)
Entre la 7.ª semana y 3 meses posparto / mujer no gestante	8,9 (1,7-48,1)
Entre 4 meses y un año posparto / mujer no gestante	0,3 (0,1-1,4)
Eventos durante las primeras 6 semanas posparto	
1.ª semana	18%
2.ª semana	42%
3.ª semana	20%
4.ª semana	15%
5.ª-6.ª semana	5%

* *Modificado de Jackson* et al., *2011.*

Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática sobre el riesgo de TEV tras el parto. En esta revisión se incluyen un total de 15 artículos que reportan los resultados de 13 estudios. En la **Tabla 8** se resumen los resultados obtenidos.

Respecto a los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de TEV durante la gestación y el puerperio destacan los siguientes:

- Estasis venosa y compresión de la vena cava inferior por el útero grávido.
- Lesión endotelial de las venas pélvicas en el caso de cesárea.
- Preeclampsia y síndrome nefrótico.
- Síndrome de hiperestimulación ovárica, gestaciones múltiples.
- Otros factores maternos: trombofilia conocida, historia familiar de TEV, edad > 35 años, paridad > 3, obesidad, inmovilización, tabaquismo, varices y flebitis.
- Condiciones médicas maternas: hiperémesis gravídica, infección, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad cardiaca, etc.

Respecto a factores de riesgo de TEV específicos del periodo del posparto, poseemos pocos estudios que lo evalúen, dado que la

Tabla 9. Riesgo relativo de tromboembolismo venoso en el posparto para cada factor de riesgo detectado*

Factor de riesgo	Riesgo relativo (IC 95%)
Grupo sanguíneo A	1,6 (1,2-2,2)
Prematuridad < 36 semanas	2,4 (1,6-3,5)
Enfermedad cardiaca conocida	5,4 (2,6-11,3)
Edad > 35 años	1,5 (1,1-2,2)
Obesidad con IMC > 25	1,7 (1,2-2,4)
Cesárea	2,0 (1,5-2,7)
Lactancia artificial	1,4 (1,0-1,8)

* *Modificado de Simpson* et al., *2001.*

mayoría de los estudios evalúan los factores de riesgo conjuntamente con el periodo de gestación. Entre otros disponemos de un estudio publicado en el año 2001 sobre 395.335 embarazos a término. Los datos de la evolución de las gestaciones se obtuvieron sobre la base de datos del registro perinatal de Londres. La incidencia de TEV fue de 85 casos por cada 100.000 gestaciones. Durante el puerperio se produjeron el doble de eventos de TEV (256 casos) comparado con el periodo antenatal (109 casos). En la **Tabla 9** se detallan los factores de riesgo de TEV tras el parto detectados en este estudio.

De los datos obtenidos destaca la posible influencia genética sobre el riesgo de TEV, que estaría representada por el mayor riesgo de las mujeres con grupo sanguíneo A y el incremento del riesgo por cesárea. En este estudio, la incidencia de TEV en mujeres que se les realiza una cesárea es cuatro veces superior al parto vaginal. Otros estudios han reportado incidencias entre 2,5 y 20 veces superiores al parto vaginal espontáneo.

Puntos a destacar

- Se han reportado incidencias de TEV tras el parto hasta 5 veces mayores que durante toda la gestación.

- La prematuridad, la cesárea, la obesidad y la presencia de enfermedad cardiaca conocida son algunos de los principales factores de riesgo para TEV tras el parto.
- La incidencia de TEV puede ser hasta 4 veces superior tras cesárea respecto al parto vaginal.

Bibliografía

Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period. A systematic review. Obstetrics & Gynecology 2011; 117: 691-703.

Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, et al. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108: 56-60.

En gestantes recibiendo heparina, ¿deben monitorizarse las plaquetas durante el embarazo?

De forma rutinaria, no está recomendado el recuento de plaquetas en la mujer embarazada, dado que la trombocitopenia inducida por heparina en pacientes embarazadas tratadas con HBPM es extraordinariamente rara.

En gestantes en que en su historia clínica conste que han sido tratadas con HNF, sobre todo en los últimos 100 días, tanto a dosis profilácticas como a dosis terapéuticas, que vayan a recibir HBPM durante el embarazo, se recomienda recuento de plaquetas cada 3-4 días hasta el día 14 de tratamiento.

Para pacientes embarazadas que no hayan recibido tratamiento o profilaxis con HNF y sean candidatas a recibir HBPM durante el embarazo, no se recomienda recuento de plaquetas.

Estas recomendaciones son de grado 2C para las guías de la ACCP de 2008.

Puntos a destacar

- En gestantes que nunca hayan recibido HNF y vayan a recibir HBPM no es preciso realizar recuentos de plaquetas.
- En pacientes que hayan recibido HNF en los últimos 100 días, tanto a dosis profilácticas como terapéuticas y vayan a recibir HBPM durante el embarazo, se recomienda recuento de plaquetas cada 3-4 días hasta, como mínimo, el día 14 de tratamiento.

Bibliografía

Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Green-top Guideline no 28, February; 2007.

Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced-thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based clinical Guidelines (8th Edition) Chest 2008; 133: 3405-805.

¿Qué seguimiento analítico se recomienda a las pacientes gestantes con tromboprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular?

En relación con los niveles plasmáticos de antifactor Xa, no hay evidencias claras de que los niveles de antifactor Xa estén correlacionados con la eficacia y la seguridad de las HBPM. No obstante, algunos autores han sugerido que durante el embarazo se incrementa el aclaramiento renal de HBPM y podría ser necesario monitorizar los niveles de antifactor Xa, ya que la actividad anticoagulante de las HBPM podría decrecer a lo largo del embarazo.

Para dosis profilácticas de HBPM durante el embarazo, no se recomiendan controles de antifactor Xa, excepto en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 mL/min).

En caso de utilizar dosis de HBPM terapéuticas ajustadas al peso, en general no está recomendado controlar los niveles de antifactor Xa, pero en situaciones de pesos extremos (≤50 kg o más 100 kg), insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 mL/min), pacientes embarazadas portadoras de prótesis valvulares cardiacas y tromboem-

bolismo venoso recurrente, podría estar indicada la monitorización de los niveles plasmáticos de antifactor Xa. En caso de realizarse controles de antifactor Xa, la extracción de la muestra para realizar el control debe efectuarse 4 horas después de haber administrado la HBPM.

No hay acuerdo sobre los niveles de antifactor Xa requeridos para dosis terapéuticas de HBPM, pero la mayoría de autores sugieren unos niveles de 0,5-1 UI/mL de antifactor Xa.

Para pacientes portadoras de prótesis cardiacas valvulares embarazadas y tratadas con HBPM se recomienda administrar la HBPM cada 12 h y los niveles sugeridos de antifactor Xa son de 0,8-1,2 UI/mL.

Sobre la frecuencia de los controles de antifactor Xa durante el embarazo tampoco existe consenso, pero algunos autores sugieren realizarlos cada 1-3 meses.

Por lo que se refiere al recuento de plaquetas y tratamientos con HBPM, ya se ha contestado en otra pregunta anterior.

Aparte de los comentarios efectuados sobre los controles de antifactor Xa y el contaje de plaquetas, no se precisan otros controles para el seguimiento de pacientes embarazadas tratadas con HBPM.

Puntos a destacar

- Para dosis profilácticas de HBPM no es necesario efectuar controles de antifactor Xa, excepto en insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina ≤ 30 mL/min.
- Para dosis terapéuticas de HBPM durante el embarazo, en general no es necesario efectuar controles de antifactor Xa.
- Para dosis terapéuticas de HBPM y pesos extremos, insuficiencia renal grave, tromboembolismo recurrente, pacientes embarazadas portadoras de prótesis cardiacas valvulares y otras situaciones especialmente graves, podría estar indicado los controles de antifactor Xa durante el embarazo.
- Para efectuar un control de HBPM mediante determinación de antifactor Xa, la muestra de sangre debe extraerse 3-4 horas después de haberse administrado la HBPM.

Bibliografía

Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. Blood 2002; 100: 3470-8.

Bounameaux H, De Moerloose P. Is laboratory monitoring of low molecular weight heparin therapy necessary? No. J Thromb Haemost 2004; 2: 551-4.

Quinn J, von Klemperer K, Brooks R, et al. Use of high intensity adjusted dose low molecularweight heparin in women with mechanical heart valves during pregnancy: a single-center experience. Haematologica 2009; 94 (11): 1608-12.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Green-top Guideline no 28, february 2007.

Shiach CR. Monitoring of low molecular weight heparin in pregnancy. Hematology 2003; 8: 47-52.

¿Cómo se trataría una osteoporosis o fractura en una gestante a la que se le administran heparinas de bajo peso molecular?

Debido a la falta de estudios suficientemente bien diseñados y extensos sobre la osteoporosis y las fracturas en las mujeres embarazadas y tratadas con dosis profilácticas o terapéuticas con HBPM, es imposible hacer recomendaciones sólidas sobre su frecuencia y tratamiento.

Los escasos datos disponibles provienen de estudios retrospectivos de cohortes de mujeres embarazadas y tratadas con heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas o terapéuticas. La mayoría de autores sugieren que las heparina de bajo peso molecular administradas a dosis profilácticas prácticamente no producen osteoporosis ni fracturas.

En la revisión de Greer IA *et al.* de 2.777 pacientes embarazadas y expuestas a tratamientos con HBPM, sólo se detectó un caso (0,04%) de osteoporosis con fractura.

En un subestudio (n = 77) del TIPPS realizado con dalteparina (5.000 UI/día hasta la semana 20 de embarazo y después 5.000 UI/12 h hasta más allá de la semana 37) y comparado con un grupo de pacientes que no recibió dalteparina durante el anteparto, la densiometría ósea realizada a las 6 semanas de postparto no mostró diferencias

entre los dos grupos. No se produjeron fracturas en ninguno de los dos grupos.

No obstante, este estudio no tuvo suficiente potencia estadística para alcanzar conclusiones definitivas.

Puntos a destacar

- En tratamientos con HBPM con dosis profilácticas en mujeres embarazadas, la posibilidad de osteoporosis y/o fractura es extremadamente rara.
- En tratamientos con HBPM a dosis terapéuticas se desconoce la incidencia de osteoporosis y/o fracturas, pero probablemente es muy baja (≤0,04%).
- En caso de detectarse una fractura, si es posible debe detenerse el tratamiento con HBPM y efectuar tratamiento específico antiosteoporótico con calcio, vitamina D, bifosfonatos y otros fármacos.

Bibliografía

Le Templier G, Rodger MA. Heparin-induced osteoporosis and pregnancy. Curr Opin Pulm Med 2008; 14 (5): 403-7.

Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood 2005; 106: 401-7.

Rodger MA, Kahn SR, Cranney A, et al. Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density: substudy of a randomized controlled trial. J thromb Haemost 2007; 5: 1600-6.

Hofbaver LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach tothe patient with secondary osteoporosis. Eur J Endocrinol 2010; 162: 1009-20.

¿Cómo se trataría una alergia a las heparinas de bajo peso molecular en una gestante con alto riesgo de ETEV?

Las reacciones de la piel relacionadas con las HBPM en mujeres embarazadas pueden ser muy variadas en su expresión y gravedad. Las

más frecuentes son las relacionadas con el punto de inyección de la HBPM, como el prurito, el eritema local y los infiltrados subcutáneos en el punto de inyección.

Las reacciones generalizadas, como hipersensibilidad inmediata tipo anafilaxis con urticaria, angioedema, broncoespasmo o retardada tipo necrosis cutánea por vasculitis, eritema generalizado, son raras.

La frecuencia de aparición de estas reacciones cutáneas a las HBPM en las mujeres embarazadas es muy variable, oscilando entre un 1,80% a un 5-7,5%.

La conducta terapéutica más generalizada ante estas reacciones alérgicas es cambiar de preparados comerciales de HBPM (tinzaparina, dalteparina, enoxaparina, bemiparina, etc.). No obstante, las reacciones cruzadas entre las distintas HBPM son muy frecuentes y, a menudo, cambiar de preparado comercial de HBPM no soluciona el problema de la alergia cutánea.

Las lesiones no necróticas de la piel asociadas a HBPM raramente se asocian a trombocitopenia inducida por heparina.

En los últimos años, se han publicado series pequeñas de pacientes con lesiones alérgicas de la piel inducidas por HBPM tratados de forma eficaz con fondaparinux. Como es sabido, el fondaparinux es un pentasacárido sintético capaz de unirse a la antitrombina y de inhibir de una manera muy eficiente el factor Xa de la coagulación. Su eficacia está probada en la prevención y tratamiento de la ETEV.

Así pues, las recomendaciones en caso de alergia grave a las HBPM son:

a) Fondaparinux.

b) Lepidurina.

Puntos a destacar

- Las reacciones alérgicas de las HBPM más frecuentes son en el punto de inyección. En general, son leves y no requieren la suspensión del tratamiento con HBPM.

- La conducta terapéutica más frecuente es la de cambiar de preparado de HBPM.
- En caso de reacción alérgica cruzada a distintas HBPM o complicación alérgica grave, se aconseja cambiar a tratamientos con fondaparinux o lepidurina.

Bibliografía

Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood 2005; 106: 401-7.

Knol HM, Schultinge L, Erwich JJHM, Meijer K. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. J Thromb Haemost 2010; 8: 1876-9.

Schindewolf M, Schwaner S, Wolter M, et al. Incidence and causes of heparin-induced skin lesions. CMAJ 2009; 181: 477-81.

Schindewolf M, Schevermann J, Kroll H, et al. Low allergenic potential with fondaparinux: results of a prospective investigation. Mayo Clin Proc 2010; 85: 913-9.

¿Qué fármaco y a qué dosis debo administrarlo para neutralizar la HBPM en caso de sangrado obstétrico? ¿Depende del intervalo transcurrido desde su última administración? ¿Cómo puedo calcularlo?

En caso de sangrado grave en el curso de un tratamiento con HBPM puede usarse como antídoto el sulfato de protamina.

El sulfato de protamina sólo neutraliza totalmente la actividad antifactor IIa de la HBPM y parcialmente la actividad antifactor Xa.

No hay estudios clínicos bien diseñados que hayan abordado este problema, la experiencia se reduce a series pequeñas de pacientes y a estudios en animales de experimentación con resultados contradictorios.

La interacción del sulfato de protamina con las HBPM depende de la distribución de pesos moleculares y del contenido de grupos sulfato de dichos preparados. Así, HBPM de un peso molecular medio entre

6.000-8.000 daltons, puede ser neutralizada su actividad antifactor Xa con sulfato de protamina en un 60-80%. Sin embargo, HBPM de una distribución de pesos moleculares entre 4.000-6.000 daltons, la neutralización de la actividad antifactor Xa es sólo de un 30-50%.

La vida media de las HBPM es relativamente larga (4-6 h), sin embargo la vida media del sulfato de protamina es muy corta (10 min).

Así pues, la neutralización de las HBPM por el sulfato de protamina puede ser problemática.

Diversos autores recomiendan seguir las siguientes pautas:

a) Si la complicación hemorrágica acontece durante las 8 primeras horas después de haber administrado la HBPM se recomienda administrar 1 mg de sulfato de protamina, por vía endovenosa, por cada 100 unidades antifactor X activado. Si el sangrado continúa, administrar una segunda dosis de 0,5 mg de sulfato de protamina por cada 100 unidades de antifactor X activado. Debe recordarse que 1 mg de enoxaparina equivale a 100 unidades de antifactor X activado. El sulfato de protamina debe administrarse por vía endovenosa lenta (en 10-15 min) y puede ocasionar reacciones alérgicas, con alteraciones hemodinámicas y respiratorias importantes, ya que se obtiene de esperma de peces (salmón, arenque). Estas reacciones alérgicas se pueden disminuir inyectando el sulfato de protamina de forma lenta o efectuando pretratamientos con esteroides o antihistamínicos.

b) Si la complicación hemorrágica se presenta después de las 8 horas de haber administrado la HBPM, debe administrarse una dosis pequeña de sulfato de protamina: 0,5 mg por cada 100 unidades de antifactor X activado. Generalmente, con una sola dosis de sulfato de protamina es suficiente.

Puntos a destacar

- El sulfato de protamina sólo neutraliza totalmente la actividad antifactor IIa de las HBPM. La actividad antifactor X activado se neutraliza parcialmente con sulfato de protamina.

- En caso de complicación hemorrágica grave durante las primeras 8 h después de haber administrado la HBPM, se recomienda administrar 1 mg de sulfato de protamina, por vía endovenosa muy lenta, por cada 100 UI de antifactor X activado.
- Si el sangrado continúa, administrar una segunda dosis de 0,5 mg de sulfato de protamina por vía endovenosa de forma muy lenta.
- Recordar que 1 mg de enoxaparina equivale a 100 UI de antifactor X activado.
- Si la complicación hemorrágica grave se presenta 8 h después de haber administrado la HBPM, debe administrarse una dosis pequeña de sulfato de protamina (0,5 mg por cada 100 UI de antifactor Xa).

Bibliografía

Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AK. Mechanism responsible for the failure of protamine to inactive low-molecular-weight heparin. Br J Haematol 2002; 116: 178-86.

Levi MM, Eerenberg E, Löwenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelet agents: risk factors and management. Netherlands J Med 2010; 68: 68-76.

Ramamurthy N, Baliga N, Wakefiels TW, et al. Determination of low-molecular-weight heparins and their binding to protamine and a protamine using polyon-sensitive membrane electrodes. Anal Biochem 1999; 266: 116-24.

Van Ryn-McKenna J, Cai L, Ofosu FA, et al. Neutralization of enoxaparin-induced bleeding by protamine sulphate. Thromb Haemost 1990; 63: 271-4.

¿Cómo debe tratarse una trombocitopenia inducida por heparina en el embarazo?

No se conoce, con exactitud, la incidencia de trombocitopenia inducida por heparina pero se estima próxima a 0,5-1% de los pacientes tratados con HNF.

Esta incidencia es inferior en los pacientes tratados con HBPM en comparación con los tratados con HNF.

En la mujer embarazada no se conoce la incidencia de TIH, pero se estima que es muy baja (≤0,01%), ya que la mayoría de embarazadas tratadas con heparina lo están con HBPM. En relación con el tratamiento de las TIH durante el embarazo, la experiencia es testimonial y se reduce a unos pocos casos descritos tratados con diferentes alternativas.

Los siguientes fármacos son alternativas a la heparina en el tratamiento de la TIH:

• **Danaparoid.** Es una mezcla de sulfatos de heparán, dematán y condroitín que se ha usado con frecuencia en la TIH. Tiene una vida media larga (a las 24 h aún se detecta en orina), no cruza la barrera placentaria. Se puede administrar por vía endovenosa o subcutánea. Es el fármaco con mayor experiencia en mujeres embarazadas. Aproximadamente, en un 15% de los casos de TIH, los anticuerpos anti-PF4 heparina tienen reacción cruzada con el danaparoid. No está comercializado en nuestro país.

• **Lepidurina.** Es una hirudina recombinante aprobada en nuestro país para el tratamiento de la TIH. En reiteradas exposiciones a la lepidurina se pueden generar anticuerpos antilepidurina (44-74%). Dichos anticuerpos no interfieren con la actividad del fármaco. En un porcentaje bajo pueden retardar la eliminación de la lepidurina, aumentar la vida media del fármaco y ser necesaria la reducción de la dosis. Su eliminación es prácticamente total por vía renal. En estudios en animales no ha mostrado ningún riesgo para el feto.

• **Argatrobán.** Es un inhibidor directo de la trombina, activo por vía endovenosa, de eliminación prácticamente total por vía hepato-biliar. En modelos animales no presenta riesgos para el feto. Aprobado en Estados Unidos, Canadá y varios países europeos para tratamiento y prevención de TIH. El argotrabán incrementa el tiempo de protrombina y modifica el INR, durante el paso a antivitamina K debe controlarse con precaución.

• **Fondaparinux**. Es un inhibidor sistético indirecto del factor X activado (precisa de la antitrombina) utilizado en la prevención y

tratamiento de la ETEV. Es activo por vía subcutánea y de vida media larga (17-20 h). Atraviesa mínimamente la barrera placentaria. Se ha detectado en plasma de cordón umbilical una décima parte de la concentración de antifactor X activado, localizada en el plasma de la madre. Aunque es raro, se han descrito casos de reacción cruzada de anticuerpos anti-PF4 heparina en pacientes tratados con fondaparinux. Parece que dichos anticuerpos no se unen bien al complejo PF4-fondaparinux, no activan a las plaquetas y parece que no producen TIH.

Ante la presencia de una TIH durante el embarazo, se recomienda alguno de los siguientes tratamientos:

a) Lepidurina endovenosa a la dosis de 0,10 mg/kg/h (tiempo de tromboplastina parcial activada 1,5-2,5 veces valor normal), a las 2-3 semanas pasar a lepidurina subcutánea a la dosis de 1-1,5 mg/kg 2 o 3 veces al día hasta lograr TTPA de 1,5-2,5 veces el control. Esta pauta se mantiene hasta la 16 semana de embarazo y se pasa a warfarina o acenocumarol, manteniendo INR entre 2-3. Unos días antes de la fecha programada para el parto, se suspende tratamiento anticoagulante oral, se pasa lepidurina e.v. durante el parto. En el posparto (3-4 días) se inicia terapia puente con warfarina o acenocumarol más lepidurina endovenosa. También se puede suspender la lepidurina subcutánea o endovenosa cuando se hayan recuperado las plaquetas (>100.000/mL). En este caso, puede pasarse a fondaparinux a la dosis de 2,5 mg/2 veces al día o 7,5 mg/una vez al día hasta 24 h antes de la fecha del parto. Durante el posparto se puede iniciar una terapia puente con fondaparinux para pasar a antivitamínicos K (acenocumarol o warfarina).

b) Argatrobán vía endovenosa (2-8 µg/kg/min) controlada con TTPA entre 1,5-2,5 veces control durante 2-3 semanas hasta la recuperación de cifra de plaquetas (>100.000) y seguido de fondaparinux 2,5 mg s.c. dos veces al día o 7,5 mg/una vez al día hasta el final del embarazo; 24 h antes de la fecha programada para el parto suspender fondaparinux. A los 2-3 días posparto iniciar paso a acenocuma-

rol o warfarina. Otra opción es pasar, una semana antes del parto programado, a argatrobán e.v. y suspender 12-24 h antes de iniciar el parto con TTPA prácticamente normal.

c) Fondaparinux, dosis de 2,5 mg/2 veces al día o 7,5 mg/1 vez al día durante todo el embarazo. En el momento del parto, suspender 24 h antes el fondaparinux. Durante el puerperio inmediato, a las 24-48 h si no hay complicación hemorrágica, reanudar fondaparinux 2,5 mg/12 h e iniciar paso a warfarina o acenocumarol.

d) Danaparoid dosis inicial en "bolus" de 2.250 u vía endovenosa, seguido de una infusión de 400 U/h durante 4 h, seguido de 300 U/h. durante 4 h y seguido de 200 U/h, ajustando la dosis a unos niveles de antifactor Xa activado de 0,5-0,8 U/mL. Mantener estas dosis hasta recuperación de la cifra de plaquetas (>100.000/mL). Posteriormente, se puede seguir con danaparoid a dosis 1.250 U vía subcutánea cada 12 h o fondaparinux a dosis de 2,5 mg / 12 h vía subcutánea. O bien 7,5 mg/1 vez al día.

En el momento del parto, parar fondaparinux o danaparoid 24 h antes de la fecha prevista para el parto. Durante el posparto, iniciar terapia puente a las 48-72 h con fondaparinux y antivitamínicos-K (acenocumarol o warfarina).

Puntos a destacar

- La TIH es muy infrecuente durante el embarazo bajo tratamiento o profilaxis con HBPM.
- En caso de TIH durante el embarazo, suspender la HBPM e iniciar tratamiento con lepidurina, fondaparinux, danaparoid o argatrobán.
- En el puerperio, iniciar terapia puente lo antes posible y pasar a TAO.

Bibliografía

Magnani NH. An analysis of clinical outcomes of 91 pregnancies in 83 women treated with danaparoid (Orgaran). Thromb Res 2010; 125: 297-302.

Mehta R, Golichowski A. Treatment of heparin induced thrombocytopenia and thrombosis during the first trimester of pregnancy. J Thromb Haemost 2004; 2: 1665-6.

Stein PD, Hull RD, Matta F, et al. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. Am J Med 2009; 122: 919-30.

Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. American Collage of Chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 340S-380S.

Young SK, Al-Mondhury HA, Vaida SJ, et al. Successful use of argatroban during the third trimester of pregnancy. Pharmacotherapy 2008; 28: 1531-6.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo, el parto y el puerperio

Pilar Llamas[1], Amparo Santamaría[2], Carmen Arratibel[3], Javier Rodríguez Martorell[4], Manel Casellas[5]

[1] Servicio de Hematología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. [2] Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [3] Servicio de Hematología. Hospital de Donostia. [4] Departamento de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. [5] Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

En una gestante sin antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa, ¿cuándo y cómo debe instaurarse una profilaxis primaria en el embarazo? ¿Qué factores específicos de tromboembolismo venoso tiene la mujer?

No hay que realizar profilaxis primaria, excepto en las mujeres que por factores de riesgo clínicos, como obesidad mórbida, diabetes mellitus, insuficiencia venosa crónica, embarazo múltiple e inmovilidad, se considere que tenga un riesgo superior de desarrollar trombosis.

No hay recomendaciones establecidas en esta situación, hay que estratificar riesgos y en función del perfil clínico de la paciente si presenta, según las recomendaciones de la Royal College of Obstetricians and Gynaecologists o la guía PREMED, un riesgo calculado ajustado de trombosis superior se puede recomendar a la paciente que, además de vigilancia y medidas mecánicas, como las medias de compresión, se pueda añadir tromboprofilaxis farmacológica.

En la **Tabla 1** se especifican las dosis recomendadas de tromboprofilaxis durante el embarazo.

Ante una paciente embarazada, se deben considerar todos los factores de riesgo de trombosis, no sólo la existencia de trombofilia conocida o no. En la **Tabla 2** encontramos los factores de riesgo según el RCOG.

Tabla 1. Dosis profilácticas de las diferentes heparinas en función del peso*

Peso (kg)	Tinzaparina	Enoxaparina	Bemiparina	Dalteparina
<50	3.500 UI/d	20 mg/d	2.500 UI/d	2.500 UI/d
50-90	4.500 UI/d	40 mg/d	3.500 UI/d	5.000 UI/d
91-131	7.000 UI/d	60 mg/d	5.000 UI/d	7.500 UI/d
131-170	9.000 UI/d	80 mg/d	7.500 UI/d	10.000 UI/d
>170	75 UI/kg/d	0,6 mg/kg/d	75 UI/kg/ d	75 UI/kg/d
Dosis de alto riesgo intermedias 60-90 kg	4.500 UI / 12 h	40 mg / 12 h	3.500 UI / 12 h	5.000 UI /12 h

** Tomado de Royal College of Obstetricians and Gynaecologist, 2007.*

Tabla 2. Factores de riesgo de trombosis durante el embarazo*

1. Edad superior a 35 años
2. Peso de la madre superior a 80 kg
3. Multiparidad, varices
4. Infección, preeclampsia, cesárea
5. Enfermedades importantes intercurrentes
6. Intervenciones quirúrgicas abdominales previas
7. Enfermedad tromboembólica previa
8. Historia familiar de enfermedad tromboembólica venosa**

** Tomado de Royal College of Obstetricians and Gynaecologist, 2007. ** Parientes en 1.er grado de consanguinidad.*

En la **Tabla 3**, basada en al Guía PRETEMED, el embarazo en sí ya tiene un peso específico a la hora de valorar si tromboprofilaxis o no, si le sumamos diferentes pesos y ajustamos por riesgo.

Los otros factores que se deben tener en cuenta porque son específicos de la mujer se describen en la **Tabla 4**, y algunos son más específicos del periodo de embarazo o prexistentes, como es el hecho de quedarse embarazada mediante técnicas de reproducción asistida, entre otras. En un estudio noruego, el riesgo de trombosis venosa era cuatro veces superior en mujeres tras fertilización *in vitro* y, en otros estudios, la hiperemesis se asoció a un aumento de 2,5 veces el riesgo de desarrollar trombosis venosa.

Tabla 3. Guía Pretemed 2007

Pesos ajustados	1	2	3
Proceso precipitante	• Embarazo/puerperio (1) • Viaje > 6 horas	• Neoplasia • ICC clase III • Infección aguda grave • Enfermedad inflamatoria intestinal activa	• EPOC descompensado grave • AVC con parálisis EEII • IAM • ICC clase IV • Mieloma con Qt (talidomida) • Traumatismo EEII sin cirugía
Procesos asociados	• DM • Hiperhomocisteinemia • VIH • Parálisis EEII • Trombosis venosa superficial previa	• Síndrome nefrótico • Trombofilia (2) • TVP previa (3) • Vasculitis (Bechet/Wegener)	
Fármacos	• Anticonceptivos hormonales • Antidepresivos • Antipsicóticos • Inhibidores aromatasa • Tamoxifeno-raloxifeno • Terapia hormonal sustitutiva	Quimioterapia	
Otros	• Edad > 60 • Obesidad (IMC > 28) • Tabaquismo > 35 cig./d • Catéter venoso central	Encamamiento > 4 días	

1. Embarazo + trombofilia: peso 3; Embarazo + TVP previa: peso 4
2. FV Leiden > 60 a, PS, PC, AT, AAF, déficit combinado: peso 2; FVIII > 150%, FV Leiden < 60 a: peso 1
3. Si TVP espontánea: peso 3; Si TVP + trombofilia: peso 5

Riesgo ajustado	Recomendaciones
1-3	Medidas físicas
4	Se sugiere HBPM
>4	Se recomienda HBPM

AAF: anticuerpos antifosfolípidos; AT: antitrombina; AVC: accidente vascular cerebral; DM: diabetes mellitus; EEII: extremidades inferiores; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca crónica; IMC: índice de masa corporal; PC: proteína C; PS: proteína S; Qt: quimioterapia; TVP: trombosis venosa profunda.

Tabla 4. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo

En función de periodo del tiempo de aparición	Factores
Preexisitentes	• Trombosis venosa previa • Trombofilia herditaria o adquirida • Comorbilidades médicas (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar, etc.) • Edad > 35 años • Obesidad (IMC > 30 kg/m^2), tanto antes del embarazo como al inicio del embarazo. • Multiparidad (>3) • Fumadora • Venas varicosas grandes • Paraplejia
Obstétricos	• Embarazo múltiple, reproducción asisitida • Preeclampasia • Cesárea: parto prolongado • Hemorragia posparto: parto prolongado
Nueva presentación / transitorio Potencialmente reversible	• Procedimiento quirúrigico durante el embarazo (esterilización posparto) • Hiperemesis, deshidratación, síndrome de hiperestimulación ovárica, inmovilidad, infección sistémica, viaje de avión largo (>4 h)

IMC: índice de masa corporal.

Puntos a destacar

- En mujeres con factores de riesgo de ETEV, sin antecedentes previos, pero con factores de TEV específicos de mujer, hay que tener en cuenta la necesidad de establecer profilaxis primaria.
- Si existen factores de riesgo de TEV, hay que calcular el riesgo de TEV según las diferentes guías clínicas y ponderar la necesidad de tromboprofilaxis de manera individualizada.

Bibliografía

Brocklehurst P. Thromboprophylaxis in Pregnancy Advisory Group. Thromboprophylaxis in pregnancy trials: apple, plum and peach. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105 (Suppl 17): 53.

Gates S, Brocklehurst P, Ayers S, Bowler U. Thromboprophylaxis and pregnancy: two randomized controlled pilot trials that used low molecular weight heparin. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1296-303.

Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Antenatal thromboprophylaxis using low molecular weight heparin (enoxaparin) for women at risk of thromboembolic disease: multicentre placebo controlled randomised trial (APPLE) and systematic review. J Obstet Gynaecol 2002; 22 (2 Suppl): S44.

Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD001689.

Medrano FJ, Navarro A, Vidal S, et al. Guía PRETEMED-2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba: SADEMI; 2007.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Commissioned by NICE. Caesarean section. London: RCOG Press; 2004.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Green-top Guideline No. 28. London: RCOG; 2007.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2010.

¿Qué mujeres asintomáticas con trombofilia deben recibir profilaxis antitrombótica en la gestación? ¿A qué dosis y durante qué periodo?

En términos generales se acepta que, en toda paciente con trombofilia conocida –sea ésta connatal o adquirida–, deberá administrarse profilaxis antitrombótica durante el puerperio, entendido éste como el periodo de seis semanas posparto. No hay el mismo grado de consenso respecto a la tromboprofilaxis durante la gestación, en el periodo antenatal inmediato y durante el parto. Así, se recomienda profilaxis con una heparina de bajo peso molecular, a dosis moderadas o terapéuticas, durante toda la gestación y el puerperio en pacientes con déficit combinado, con déficit de antitrombina o con síndrome antifosfolípido. Debe tenerse en cuenta que, en el caso del déficit de antitrombina, es necesario descartar la presencia de una resistencia a la heparina mediante controles periódicos de presencia y concentra-

Tabla 5. Regímenes de heparinas de bajo peso molecular utilizadas durante la gestación	
Dosis profiláctica	Enoxaparina 40 mg/día Tinzaparina 4.500 UI/día
Dosis intermedias	(Anti-Xa 0,2-0,6 UI/mL) Enoxaparina 40 mg/12 h Tinzaparina al 75% de la dosis terapéutica
Dosis terapéutica	(Anti-Xa 0,6-1 UI/mL) Enoxaparina 1 mg/kg/12 h Tinzaparina 175 UI/kg/día
En pacientes con déficit de AT, durante la fase aguda, y en el parto/puerperio, mientras reciba heparina, se administrarán concentrados de antitrombina (dosis inicial de 50 UI/kg y después la necesaria para mantener unos niveles en sangre del 80%, en general 1.000 UI / 48 horas). También se administrará antitrombina si se constata resistencia a la heparina, durante el primer y tercer trimestre	
En las pacientes con déficit de proteína C o proteína S el tratamiento será similar, pero el paso a dicumarínicos debe ser más lento y en dosis crecientes para evitar el riesgo de retrombosis o necrosis cutánea	

ción de anti-Xa, administrándose en caso necesario, y sobre todo en el periodo periparto, concentrados de antitrombina **(Tabla 5)**.

Otro hecho a tener en cuenta es que dos terceras partes de las trombosis venosas profundas en la gestante aparecen durante el primer y segundo trimestres del embarazo, por lo que la práctica bastante extendida de iniciar la tromboprofilaxis en el tercer trimestre, apoyándose en criterios casi exclusivamente mecánicos, carece de base científica.

Aproximadamente un 50% de los casos de tromboembolismo venoso durante la gestación están asociados a trombofilia hereditaria, que afecta al 15% de la población. Múltiples estudios han intentado estimar el riesgo relativo de desarrollar ETEV durante el embarazo en mujeres con trombofilia; sin embargo, los resultados son extremadamente variables por el tamaño de la muestra, los controles utilizados y la metodología del estudio.

En el estudio de Gerhardt *et al*. se aportan datos sobre el valor predictivo positivo de cada tipo de trombofilia. Estos valores serían: 1:500 para individuos heterocigotos para factor V Leiden, 1:200 para los heterocigotos del alelo de la protrombina 20210A y de 4,6:100 para los dobles heterocigotos. En otro estudio similar retrospectivo, sobre 72.000 embarazos, en el que se investigaron causas de trombofilia en mujeres que presentaron ETEV, se encontraron datos muy similares. Así el riesgo de trombosis fue de 1:437 en mujeres heterocigotas para el factor V Leiden, 1:113 para mujeres con déficit de proteína C, 1:2,8 para mujeres con déficit de antitrombina tipo 1 y 1:42 para mujeres con déficit de antitrombina tipo 2.

Asumiendo que la proporción de tromboembolismo venoso durante el embarazo es aproximadamente de 1:1.000, el riesgo absoluto de ETEV es modesto para la mayoría de casos de trombofilia, excepto para la deficiencia de antitrombina, homocigotos para factor V Leiden y déficits combinados.

Se ha descrito **(Tabla 6)** que en homocigotos para el factor V Leiden, el riesgo absoluto de desarrollar ETEV durante el embarazo oscila entre 9% y 16%. Para dobles heterocigotos de factor V Leiden y protrombina 20210A el riesgo absoluto es de un 4%. Estos datos sugieren que mujeres con déficit de antitrombina, homocigotas o con doble heterocigosidad para factor V Leiden, y con protrombina

Tabla 6. Riesgo absoluto estimado de ETEV en el embarazo según el tipo de trombofilia

Trombofilia	Embarazo (%)	IC 95%
Déficit de AT, PC o PS	4,1	1,7-8,3
Déficit de AT tipo I (rango)	15-50	–
Factor V Leiden (heterocigoto)	2,1	0,7-4,9
Protrombina 20210A (heterocigoto)	2,3	0,8-5,3
FV Leiden (homocigoto) o dobles heterocigotos FV Leiden + protrombina 20210A (rango)	1,8-15,8	–

AT: antitrombina; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; PC: proteína C; PS: proteína S.

Tabla 7. Gestación en pacientes con antecedentes de trombofilia hereditaria o adquirida

En estos casos, debe distinguirse entre los diferentes tipos de déficit y la historia personal de la gestante:
Sin antecedentes de ETEV
• Déficit congénitos de proteína C, proteína S tipo I, heterozigotas para el factor V Leiden o mutación de la protrombina PT20210 A, homozigotas T/T del FXII. Profilaxis todo el embarazo a dosis moderadas, o dosis profilácticas
• Homocigosis para la mutación factor V Leiden y PT20210A, dobles heterozigotas o déficits combinados. Profilaxis durante todo el embarazo con HBPM a dosis terapéuticas y en el puerperio
• Déficit congénito de proteína S tipo III o presencia de títulos bajos de anticuerpos antifosfolípido. Profilaxis al menos el último trimestre y valorar durante el embarazo en función de títulos de antifosfolípidos. Un mes de puerperio

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

20210A deben de seguirse con pautas de tromboprofilaxis más agresivas que las pacientes con otros tipos de trombofilia.

Los datos acerca de la homocigosidad para la MTHFR C677T y el riesgo de ETEV durante el embarazo sugieren que esta anomalía probablemente no incrementa el riesgo de ETEV durante el embarazo.

No está clara la conducta a seguir durante el embarazo en mujeres con trombofilia conocida y sin antecedentes de ETEV, por la escasez de ensayos clínicos en estas situaciones y por el desconocimiento de la historia natural de varios tipos de trombofilia.

Otro factor genético de riesgo sería la homocigosidad para el alelo T del polimorfismo 46 C/T del factor XII. Se sabe que aumenta hasta 5 veces el riesgo de trombosis venosa, aunque no existen estudios sobre el riesgo asociado a embarazo.

En la **Tabla 7** se resumen las posibles recomendaciones en caso de tomar la decisión de realizar tromboprofilaxis.

Toda mujer gestante con trombofilia conocida debería ser valorada individualmente al inicio de la gestación en una unidad especializada (hematológica-ginecológica) y durante todo el embarazo,

Tabla 8. Factores de riesgo de ETEV en el embarazo y puerperio

Preexistentes	Transitorios o de nueva aparición
• ETEV previa • Trombofilia congénita: a) déficit de antitrombina; b) déficit de proteína C; c) déficit de proteína S; d) factor V Leiden; e) mutación gen protrombina • Trombofilia adquirida: a) síndrome antifosfolípido; b) anticoagulante lúpico; c) anticuerpos anticardiolipinas • Edad > 35 años • Obesidad IMC > 30 antes o al inicio del embarazo • Paridad > 4 • Grandes venas varicosas • Paraplejia • Drepanocitosis • Enfermedades inflamatorias • Procesos médicos (cardiopatías, síndrome nefrótico) • Síndromes mieloproliferativos (trombocitemia esencial, policitemia vera)	• Procedimiento quirúrgico en el embarazo y puerperio (aborto, esterilización posparto) • Hiperémesis • Deshidratación • Síndrome de hiperestimulación ovárica • Infección grave (p. ej., pielonefritis) • Inmovilización con más de 4 días de reposo en cama • Preeclampsia • Pérdida sanguínea excesiva • Trabajo de parto prolongado • Parto instrumental medio • Inmovilización tras el parto

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice de masa corporal.

ya que hay factores de riesgo que pueden ir apareciendo en el transcurso de la gestación.

En todo caso, se debe realizar una valoración individualizada, teniendo en cuenta la presencia de factores de riesgo trombóticos adicionales y la historia de antecedentes trombóticos familiares **(Tabla 8)**.

Actualmente, las recomendaciones de profilaxis antitrombótica en mujeres gestantes con trombofilia sin antecedentes de ETEV son:

• *Déficit de AT*. Se aconseja el uso de HBPM a dosis intermedias **(Tabla 5)** durante toda la gestación (inicio temprano) y hasta 6 semanas posparto. Dado que la heparina puede no ser efectiva debido a su mecanismo de acción dependiente de la AT, debe realizarse una monitorización de los niveles de la actividad anti-Xa para ajuste de dosis. Es importante filiar el tipo de déficit de antitrombina, ya que el tipo 1 conlleva un riesgo trombótico más elevado **(Tabla 6)**, y en

estos casos, de forma individualizada, habrá que plantearse utilizar HBPM a dosis terapéuticas.

• *Déficits combinados* (portadora homocigota del factor V Leiden o de la mutación 20210A del gen de la protrombina, o dobles heterocigotas). Se aconseja el uso de HBPM a dosis profilácticas o intermedias durante toda la gestación y hasta 6 semanas posparto.

• *Resto de trombofilias*. Si la gestante no presenta otros factores de riesgo adicionales o historia familiar, no se aconseja el uso de profilaxis antitrombótica de forma rutinaria. Se debe realizar una vigilancia estrecha durante el periodo antenatal y considerar el uso de HBPM a dosis profiláctica al menos 7 días durante el posparto. En general, se aconseja mantener la profilaxis posparto durante 6 semanas, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo.

• La presencia de ≥ 2 factores de riesgo de los enumerados en la **Tabla 8** en una paciente con trombofilia asintomática de bajo riesgo implica realizar tromboprofilaxis antenatal y hasta 6 semanas posparto. Una vez tomada la decisión de que es necesario instaurar una profilaxis, ésta debe iniciarse precozmente, ya que la frecuencia de la enfermedad tromboembólica venosa es similar en los tres trimestres de gestación.

Puntos a destacar

- No existe consenso sobre el uso antenatal de profilaxis antitrombótica en este grupo de pacientes, excepto en los déficits combinados y en el déficit de AT y, por tanto, la decisión debe basarse en el nivel de evidencia y en la experiencia personal. Sin embargo, no existe controversia sobre la necesidad de realizar profilaxis antitrombótica en el puerperio.

Bibliografía

Bates S, Greer IA, Pabinger I, et al. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (8th Ed). Venous thromboembolism, thrombophilia, antitrhombotic therapy and pregnancy. Chest 2008; 133: 844S-866S.

Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Lissalde-Lavigne G, et al. Homozygosity for the C46T polymorphism of the F12 gene is a risk factor for venous thrombosis during the first pregnancy. J Thromb Haemost 2007; 5 (4): 700-7.

Gerhardt A, Scharf RE, Beckman MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with thrombosis during pregnancy and the puerperium. N Engl J Med 2000; 342 (6): 374-80.

Hirsh J, Bates SM, Greer IA, et al. Evidence-based clinical practice guidelines, American College of Chest Physicians; Antithrombotic Therapy and Pregnancy: venous thromboembolism, thrombophilia. Chest 2008; 133: 844-86.

Middledorp S, Libourel EJ, Hamulyak K, et al. The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. Br J Haematol 2001; 113: 553-5.

Patel JP, Patel RK, Davies JG, Arya R. Prophylaxis with low-dose low molecular weight heparin during pregnancy and the puerperium - is it effective? J Thromb Haemost 2011; 9 (6): 1269-71.

Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, et al. Prophylaxis with low-dose low molecular weight heparin during pregnancy and the puerperium - is it effective. J Thromb Haemost 2011; 9 (6): 1269-71.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No 37; 2009.

Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database Syst Rev 2010; 5: CD001689.

En una gestante con antecedentes de ETEV, ¿cuándo y cómo debe instaurarse una profilaxis primaria en el embarazo?

Al inicio del embarazo con HBPM con dosis moderadas o terapéuticas y mantener hasta 6 semanas posparto. En la **Tabla 9** se sugieren dosis y tiempos de instauración en función de las diferentes situaciones.

Controversia

En las mujeres que han presentado ETEV fuera del embarazo, no existe consenso sobre si se debe realizar profilaxis o no durante el periodo neonatal ni sobre cuándo iniciarla en caso de realizar tromboprofilaxis. De hecho, un reciente estudio prospectivo, en este tipo de pacientes, tratados durante el parto con heparina y en el posparto

Tabla 9. Recomendaciones de tromboprofilaxis en el embarazo en diferentes situaciones o con antecedentes de trombosis venosa

Sin trombofilia
• ETEV venosa no relacionada con gestaciones previas. Se recomienda anticoagular a dosis moderadas o terapéuticas durante todo el embarazo y puerperio
• ETEV venosa relacionada con gestaciones previas. Se recomienda anticoagulación a dosis totales o moderadas todo el embarazo y puerperio, y medidas físicas como medias de compresión
Con trombofilia
• Déficit congénitos de proteína S, proteína C, mutación factor V Leiden y de la protrombina PT20210A o síndrome antifosfolípido, dobles heterozigotos, homozigotos T/T (46 C/T) del FXII. Anticoagulación a niveles terapéuticos durante todo el embarazo con heparina
• Déficit de antitrombina independientemente de antecedentes de ETEV. Anticoagulación durante todo el embarazo. Con la precaución de estudiar inicialmente una resistencia a la heparina y, durante el parto y el posparto, administrar concentrados de antitrombina (dosis de 50 UI/kg para alacanzar niveles de AT del 80%)
• Síndrome antifosfolípido con antecedentes de pérdidas fetales. Anticoagulación a dosis terapéuticas con heparina y AAS 100 mg durante el embarazo y puerperio

AAS: ácido acetilsalicílico; AT: antitrombina; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.

con TAO, y cortos periodos de heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada, ha demostrado unas recurrencias del 2,4% (0,2-6,95) en el periodo de anteparto. No se detectaron recurrencias en 44 pacientes sin trombofilia en las cuales el episodio de trombosis se había presentado asociado a un factor de riesgo temporal; sin embargo, en pacientes con trombofilia y trombosis previas idiopáticas las recurrencias en el anteparto fueron del 5,9% (1,2-16%). Basándose en los resultados de este estudio, no se recomienda rutinariamente la profilaxis con heparina durante el anteparto en mujeres sin trombofilia y con un evento de trombosis asociado a un factor de riesgo temporal. No obstante, esta discusión siempre debe ser considerada de forma individualizada. En la **Figura 1**, se resumen el estudio realizado comparando los estudios realizados hasta la fecha y valorables para análisis, publicados en el Cochrane Database, 2007.

Estudio o subgrupo	Heparina n/N	Sin tratamiento n/N	Razón de riesgo	Razón de riesgo
HNF (Howell, 1983)				
Subtotal (IC 95%)	0/20	1/20		0,33 (0,01, 7,72)
Eventos totales: 0	20	20		
HBPM (Gates, 2004)				
Subtotal (95% IC)	0/8	1/8		0,33 (0,02, 7,14)
Eventos totales = 0	8	8		
Total (IC 95%)	28	28		0,33 (0,04, 2,99)

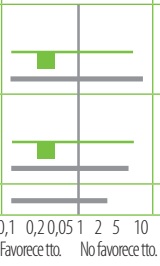

Figura 1. *Comparación de la eficacia para prevenir enfermedad tromboembólica entre el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) frente a no tratamiento o placebo.*

Otros estudios, uno aleatorizado y otros de cohortes, han demostrado una baja tasa de recurrencias con el uso de HBPM a dosis profilácticas una sola vez al día. Dado los beneficios de las HBPM, se recomiendan preferentemente su uso en esta situación.

En las últimas recomendaciones parece más evidente que el riesgo de trombosis, con un factor desencadenante como es el embarazo, justifica realizar profilaxis, bien con dosis profilácticas o bien dosis moderadas, siempre valorando el riesgo individual de cada mujer.

Puntos a destacar

- En una mujer con antecedentes de ETEV, relacionada o no con embarazo, se recomienda HBPM a dosis moderadas o terapéuticas y mantener al menos 6 semanas posparto.

Bibliografía

Brill-Edwards P, Ginsberg JS; Recurrence of Clot in this Pregnancy (ROCIT) Study Group. Safety of withholding antepartum heparin in women with a previous episode of venous thromboembolism. N Eng J Med 2000; 343: 1439-44.

Gates S, Brocklehurst P, Ayers S, Bowler U. Thromboprophylaxis and pregnancy: two randomized controlled pilot trials that used low molecular weight heparin. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1296-303.

Hirsh J, Bates SM, Greer IA, et al. Evidence-based clinical practice guidelines American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: venous thromboembolism, thrombophilia. Chest 2008; 133: 844-86.

Howell R, Fidler J, Letsky E, de Swiet M. The risks of antenatal subcutaneous heparin prophylaxis: a controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1983; 90: 1124-8.

Patel JP, Patel RK, Davies JG, Arya R. Prophylaxis with low-dose low molecular weight heparin during pregnancy and the puerperium - is it effective? J Thromb Haemost 2011; 9 (6): 1269-71.

Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, et al. Prophylaxis with low-dose low molecular weight heparin during pregnancy and the puerperium - is it effective. J Thromb Haemost 2011; 9 (6): 1269-71.

Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database Syst Rev 2010; 5: CD001689.

¿Cuándo se debe interrumpir la tromboprofilaxis antes del parto y cuándo se debe reiniciar tras el parto?

Si se ha iniciado HBPM a dosis profilácticas, se suspenderá 12 h antes. Si se ha iniciado HBPM a dosis moderadas o terapéuticas, ha de suspenderse al menos 24 h antes.

Si se ha administrado heparina no fraccionada, hay que parar la bomba de infusión de 4 a 6 h antes o suspender la última dosis 4 h antes. En la **Tabla 10** se establecen recomendaciones siguiendo el protocolo del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau para el manejo del parto.

A las 6-12 h tras el parto con HBPM, a dosis de alto riesgo profiláctico.

Puntos a destacar

- En el manejo de las heparinas de bajo peso molecular previo al parto, son importantes los tiempos de la última inyección de HBPM: si es HBPM a dosis profilácticas, se suspenderá 12 h

Tabla 10. Manejo del parto	
Manejo del parto. Si el parto acontece de forma espontánea en mujeres que reciben dosis ajustadas de HBPM	1. Si han pasado más de 12 horas: no hay contraindicación quirúrgica 2. Si han pasado menos de 12 horas: • Si actividad anti-Xa < 0,3: No hay contraindicación quirúrgica • Si actividad anti-Xa > 0,3: Se recomienda utilizar sulfato de protamina para reducir las posibles complicaciones hemorrágicas durante el parto. A dosis de 1 mg por cada 100 UI de heparina 3. Si la paciente llevaba dosis profilácticas y hace más de 4 h desde la inyección: administrar sulfato de protamina
Profilaxis posparto	Se reiniciará la HBPM a las 6-12 horas de la intervención. Se mantendrá hasta 24-48 horas sin sangrado y se iniciarán entonces dosis terapéuticas o se pasará a anticoagulantes orales, o bien se continuará con profilaxis según indicación

HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

antes. Si es HBPM a dosis moderadas o terapéuticas, al menos 24 horas antes.

- A la hora de reiniciar. A las 6-12 horas tras el parto con HBPM, a dosis de alto riesgo profiláctico.

Bibliografía

Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). Reg Anesth Pain Med 2010; 35 (1): 64-101.

Hirsh J, Bates SM, Greer IA, et al. Evidence-based clinical practice guidelines American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: venous thromboembolism, thrombophilia. Chest 2008; 133: 844-86.

En el parto, ¿cuándo hay que reiniciar la heparina tras la analgesia regional? ¿Cuáles son las limitaciones de la analgesia regional en pacientes que están en tromboprofilaxis con heparina? En caso de anestesia o analgesia neuroaxial, ¿cuándo deben suspenderse y reiniciarse las HBPM, a dosis profilácticas, durante el parto?

La utilización de anestesia o analgesia neuroaxial, tanto en los momentos de suspender y como en los de reiniciar, las HBPM deben seguir un esquema muy estricto. El manejo de la HBPM en el pre- y postoperatorio deberán seguir un intervalo de seguridad. En la **Figura 2** se establece el intervalo de seguridad según el inicio de tromboprofilaxis.

En cuanto al manejo en función de las diferente situaciones:

Puede ser seguro iniciar en el postoperatorio tromboprofilaxis con HBPM en pacientes que recibieron una sola inyección o una técnica continua por el catéter. Su manejo está basado en la dosis total diaria, el tiempo en que se aplica la primera dosis postoperatoria y en el esquema de su administración.

Esquema según dosis diaria:

1. *Dos dosis diarias.* Este esquema de dosis puede asociarse con un incremento en el riesgo de hematoma espinal. La primera dosis de HBPM puede administrarse cuando hayan transcurrido al menos 24 horas desde el periodo postoperatorio, independientemente de la técnica de anestesia utilizada, y siempre y cuando haya certeza de una hemostasis adecuada (quirúrgica). El catéter neuroaxial instalado previamente debe ser retirado antes de que se inicie la administración de HBPM para tromboprofilaxis. Si se utiliza una técnica continua, el catéter epidural puede ser dejado en posición durante toda la noche y retirado al día siguiente, administrando la primera dosis de HBPM cuando hayan transcurrido al menos dos horas de su retirada.

2. *Una sola dosis diaria.* Este régimen de dosis es semejante al que se utiliza en Europa. La primera dosis de HBPM puede administrarse

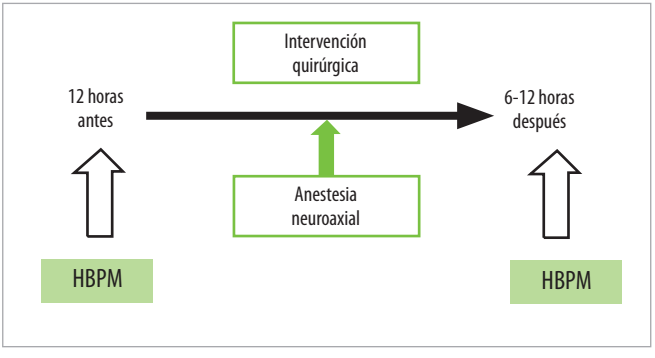

Figura 2. *Intervalo de seguridad según el inicio de la profilaxis. HBPM: heparinas de bajo peso molecular.*

cuando hayan transcurrido al menos 6 a 8 horas del periodo postoperatorio. La segunda dosis en el postoperatorio no debe aplicarse antes de que hayan transcurrido al menos 24 h después de la primera dosis de la HBPM. Se puede dejar instalado con seguridad el catéter neuroaxial. Sin embargo, el catéter debe ser removido cuando hayan transcurrido al menos de 10 a 12 horas de la última dosis de HBPM. La dosis subsiguiente de HBPM puede administrarse cuando hayan transcurrido un mínimo de dos horas después de la retirada del catéter.

En cuanto a las limitaciones de la analgesia regional, en estas mujeres hay que tener en cuenta la aparición de hematomas espinales. En la amplia revisión realizada por algunos autores, se encontraron 61 hematomas espinales, solamente en cuatro oportunidades comprobaron el concomitante uso de medicación antiplaquetaria y todos resultaron estar asociado con factores de riesgo, como punción traumática o interacción medicamentosa con otros anticoagulantes. Se debe evitar administrar una técnica neuroaxial en pacientes a los que se les aplicó una dosis de HBPM 2 horas antes en el preoperatorio, debido a que la inserción de la aguja puede coincidir con el efecto máximo de anticoagulación de este fármaco.

La presencia de sangre durante la inserción de la aguja o el catéter no necesariamente indica posponer la cirugía. Sin embargo, el inicio de la terapia con heparina de bajo peso molecular en esta situación debe diferirse al menos por 24 horas en el postoperatorio. La inserción traumática de la aguja o el catéter incrementa significativamente el riesgo de hematoma espinal. Se recomienda discutir esta situación con el cirujano.

Si no ha sido traumática, a las 6-12 h tras la anestesia **(Figura 2)**.

• En pacientes que recibieron durante el preoperatorio tromboprofilaxis con HBPM podemos asumir que tienen alterada la coagulación. En estos pacientes, la inserción de la aguja debe hacerse al menos después de que hayan transcurrido como mínimo de 10 a 12 horas desde la última dosis de HBPM.

• En pacientes que recibieron altas dosis (tratamiento) de HBPM como enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas, enoxaparina 1,5 mg/kg diariamente, dalteparina 120 UI/kg cada 12 horas, dalteparina 200 UI/kg diarias o tinzaparina 175 UI/kg diarias se requiere diferir la inserción de la aguja al menos por 24 horas después de la última dosis para poder asegurar que en ese momento la hemostasis es normal.

Puntos a destacar

- En el caso de la utilización de anestesia-analgesia neuroaxial, los momentos de suspender y reiniciar las HBPM deben seguir un esquema muy estricto con un intervalo de seguridad de al menos 12-24 h después de la última inyección de HBPM y luego reiniciar según la evolución a las 6-12 horas.
- Las limitaciones de la anestesia vendrán en función de los tiempos trascurridos por el riesgo de hematoma espinal.

Bibliografía

Green L, Machin SJ. Managing anticoagulated patients during neuraxial anaesthesia. Br J Haematol 2010; 149 (2): 195-208.

Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). Reg Anesth Pain Med 2010; 35 (1): 64-101.

En el embarazo, ¿la profilaxis antitrombótica primaria reduce el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en el síndrome antifosfolípido?

El síndrome antifosfolípido es un estado protrombótico, de causa autoimnune, que se define por la presencia trombosis arterial y/o venosa, y una amplia gama de complicaciones obstétricas desfavorables (generalmente asociadas a insuficiencia placentaria). Éstas incluyen pérdida gestacional recurrente (aborto y muerte fetal), o preeclampsia severa precoz, restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento precoz de placenta normoinserta y parto pretérmino (<34 semanas) entre otras. A las manifestaciones clínica expuestas, se une la presencia de anticuerpos antifosfolípido a un título moderado-alto de forma persistente en el tiempo (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina o anti-2-glicoproteína I). Constituye una causa importante de trombofilia adquirida, particularmente en gente joven.

Esta entidad puede aparecer de forma aislada, a lo que se llama SAF primario, o asociada a alguna enfermedad autoinmune, como el lupus eritematoso sistémico.

Es fundamental realizar un diagnóstico correcto y tener en cuenta que los criterios diagnósticos actuales no excluyen un SAF si la trombosis se produce en personas con otros factores de riesgo trombótico. En cambio, en el SAF obstétrico sí hay que descartar otras causas que justifiquen los abortos o pérdidas de fetales, ya que, de existir, podrían descartar dicho diagnóstico. Hay que destacar que, además, existen pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos pero sin antecedentes trombóticos u obstétricos, que no cumplirían criterios

de SAF como tal. Así, alrededor de un 5-7% de la población general y un 2% de las gestantes presentan positividad para AL o aCL sin que hayan tenido manifestaciones clínicas del síndrome. El manejo de estas pacientes es controvertido, especialmente en aquellos casos con AL persistentemente positivo y/o con aCL a títulos moderados o altos.

Hasta el momento, se han propuesto diversos esquemas de tratamiento para prevenir las complicaciones trombóticas y obstétricas en mujeres con SAF durante la gestación. La interpretación de los resultados obtenidos es difícil debido a la ausencia de grandes ensayos clínicos bien diseñados y a la complejidad de esta patología.

Hoy en día no existen datos concluyentes acerca del uso de profilaxis antitrombótica en mujeres gestantes con SAF o con anticuerpos antifosfolípidos positivos que nunca han tenido un episodio trombótico previo, por lo tanto es difícil establecer una serie de recomendaciones generales.

El ácido acetilsalicílico ha mostrado ser eficaz al aumentar la frecuencia de gestaciones a término en algunos estudios, mientras que la HBPM podría, además, ayudar a prevenir la aparición de fenómenos trombóticos.

En la práctica clínica podemos encontrar diferentes situaciones:

• *Mujeres con anticuerpos antifosfolípidos positivos sin trombosis previa ni complicaciones fetales.* Hay un grupo de pacientes en que la detección de anticuerpos antifosfolípidos es casual. En este grupo de pacientes se han descrito pautas que incluyen desde la abstención terapéutica con vigilancia estricta hasta el uso de AAS a dosis bajas o HBPM a dosis profiláctica. La decisión debe basarse en una valoración individualizada de cada paciente, teniendo en cuenta la presencia de otros factores de riesgo trombótico adicionales. Sí se aconseja administrar HBPM a dosis profiláctica durante al menos 7 días posparto. Algunos autores incluso recomiendan prolongar el uso de dicha profilaxis hasta las 6 semanas posparto. Hay que destacar un subgrupo de mujeres con AL persistentemente positivo o

con títulos altos de aCL. En estas pacientes el riesgo trombótico se considera mayor y se recomienda la utilización de HBPM a dosis profilácticas asociadas a AAS a dosis bajas.

• *Mujeres con SAF y con antecedentes de abortos o pérdidas fetales y sin antecedentes de trombosis*. La recomendación más aceptada es el uso de AAS a dosis bajas (80-100 mg/día) + HBPM a dosis profiláctica durante toda la gestación, continuando únicamente con la HBPM durante 6 semanas posparto. El AAS se podría suspender a partir de la semana 36 de gestación, o al menos 7-10 días antes de la fecha prevista de parto.

El tratamiento con AAS a bajas dosis debe iniciarse preconcepcionalmente y la heparina cuando se evidencie latido fetal en la ecografía.

Puntos a destacar

- Es fundamental realizar un diagnóstico correcto del SAF para establecer de forma adecuada el régimen de profilaxis antitrombótica.
- La profilaxis antitrombótica primaria en mujeres gestantes con SAF debe basarse en una valoración individualizada de cada mujer, teniendo en cuenta las características de los anticuerpos antifosfolípido, la existencia de malos antecedentes obstétricos y la presencia de otros factores de riesgo trombótico adicionales.

Bibliografía

Bates S, Greer IA, Pabinger I, et al. ACCP evidence-base clinical practice guidelines (8th Ed). Venous thromboembolism, thrombophilia, antitrombotic therapy and pregnancy. Chest 2008;133: 844S-866S.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top guideline No 37; 2009.

Giannakopoulos B, Krilis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. Blood 2009; 114 (10): 2020-30.

Ruiz Irastorza G, Kamashta MA. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. Rheum Dis Clin N Am 2007: 33: 287-97.

¿Cuáles son los fármacos de elección en la profilaxis primaria posparto durante la lactancia?

Las heparinas de bajo peso molecular son los fármacos de elección para la tromboprofilaxis durante el posparto. Las HBPM han demostrado ser tan efectivas y más seguras que las heparinas no fraccionadas, con una incidencia de trombopenia inducida por heparina mucho menor **(Tabla 11)**. En caso de que el riesgo hemorrágico de la paciente sea alto y, por otro lado, presente también alto riesgo trombótico, se recomienda el uso de HNF por su corta vida media y posibilidad de revertir su efecto con sulfato de protamina en caso de complicación hemorrágica.

Dependiendo de la duración de la tromboprofilaxis, podría plantearse, en ausencia de riesgo hemorrágico, la posibilidad de profilaxis con antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, hay pocos estudios que apoyen el uso de estos fármacos en profilaxis primaria en el posparto. Finalmente, aunque se han encontrado trazas de antivitaminas K excretadas en la leche materna de pacientes que consumían dichos fármacos, la concentración es insuficiente para provocar ningún efecto anticoagulante en el lactante, por lo que se acepta su uso durante la lactancia.

En relación con el fondaparinux, es un pentasacárido sintético que potencia la inhibición que ejerce la antitrombina sobre el factor Xa. No tiene efecto directo sobre la actividad de la trombina (factor IIa) ni sobre las plaquetas, lo que lo sitúa en uno de los fármacos de elección ante la trombocitopenia inducida por heparina. Hay escasa experiencia en el uso de fondaparinux durante el embarazo. Se ha utilizado en casos puntuales de intolerancia a la heparina. Aunque datos experimentales apoyan que el fondaparinux no pasa la placenta, se han encontrado en muestras de plasma de cordón umbilical de recién nacidos cuyas madres estaban recibiendo fondaparinux, un 10% de la actividad anti-Xa de la existente en el plasma materno. Aunque no se han observado efectos secundarios

Tabla 11. Propiedades de los principales fármacos antitrombóticos en relación con el posparto y lactancia

Fármaco	Atraviesa placenta	TIH	Leche materna
HNF	No	Sí	No
HBPM	No	Sí (↓)	No
Antivitamina K	Sí	No	Trazas
Fondaparinux	No (?)	No	(?)
Rivaroxabán	Sí	No	Sí
Dabigatrán	Sí	No	Sí

TIH: trombocitopenia inducida por heparina; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

en los recién nacidos, no se debe prescribir este fármaco a mujeres embarazadas, a menos que sea estrictamente necesario y bajo la supervisión de un profesional. No se sabe si el fondaparinux es excretado en la leche, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia.

Otros fármacos antitrombóticos empleados con menor frecuencia durante el embarazo, especialmente en los casos de trombocitopenia inducida por heparina, como el danaparoide o la lepirudina, se sugiere que pueden continuarse durante la lactancia.

En relación con los nuevos anticoagulante orales, los inhibidores del factor X activado (rivaroxabán) y factor II activado (dabigatrán) no existen datos suficientes sobre su utilización en mujeres embarazadas. Debido a la posible toxicidad reproductiva que se ha demostrado en estudios en animales, al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que rivaroxabán y dabigatrán atraviesan la placenta, estos fármacos están contraindicados durante el embarazo. Tampoco se dispone de datos sobre el uso de estos fármacos en mujeres en periodo de lactancia. Los datos en animales indican que se excretan en la leche. Por tanto, no son una opción para realizar la profilaxis antitrombótica posparto en mujeres que realizan lactancia.

Puntos a destacar

- Las heparinas de bajo peso molecular son los fármacos de elección para realizar la tromboprofilaxis durante el posparto.
- Se acepta el uso durante la lactancia de los antagonistas de la vitamina K. No se recomienda el uso en este periodo del fondaparinux, de los inhibidores del factor X activado (rivaroxabán), ni factor II activado (dabigatrán).

Bibliografía

Bates S, Greer IA, Pabinger I, et al. ACCP evidence-base clinical practice guidelines (8th Ed). Venous thromboembolism, thrombophilia, antitrombotic therapy and pregnancy. Chest 2008; 133: 844S-866S.

Dempfle CH. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. N Engl J Med 2004; 350: 1914-5.

Mazzolai L, Hohlfeld P, Spertini F, et al. Fondaparinux is a safe alternative in case of heparin intolerance during pregnancy. Blood 2006; 108:1569-70.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top guideline No 37; 2009.

¿Cuándo y cómo debe instaurarse una profilaxis antitrombótica en gestantes con déficit de antitrombina?

La antitrombina es una glicoproteína de síntesis hepática que es el principal inhibidor de la trombina mediante la formación de un complejo irreversible. El déficit es poco frecuente en nuestro medio, aproximadamente un 0,5 % de los pacientes con trombosis. La herencia es autosómica dominante y los heterocigotos tienen niveles de proteína alrededor de la mitad de los valores normales. No se conocen homocigotos, por lo que se asume que son incompatibles con la vida. Estos pacientes suelen cursar con manifestaciones trombóticas en etapas tempranas de la vida.

El riesgo de trombosis relacionado con el déficit de AT varía según el subtipo de deficiencia, pero en general supone un riesgo trombótico de un 15-50% respecto a la población sin déficit. El riesgo es

mayor en el tipo 1 (disminución cuantitativa y funcional) que en el tipo 2 (disminución funcional y cuantificación normal). Por tanto, es importante para cuantificar el riesgo trombótico y realizar una profilaxis antitrombótica adecuada, filiar en laboratorios especializados el tipo de déficit.

En un estudio retrospectivo que incluyó 72.000 embarazos, se analizó el riesgo trombótico en función del tipo de trombofilia. Se estimó en 1/2,8 en el tipo de deficiencia de antitrombina tipo 1 y 1/42 para el tipo de deficiencia de antitrombina tipo 2. En una revisión de 2008 de 48 mujeres con deficiencia de antitrombina, y al menos un familiar de primer grado sintomático, la incidencia de un primer episodio de ETEV asociado con el embarazo resultó en 4,1% (IC 95% 1,7-8,3%). La incidencia fue mayor durante el puerperio (3,0%, IC 95%≤ 1,3-6,7%) que durante el embarazo (1,2%, IC 95% 0,3-4,2%).

En relación con el déficit de AT y la gestación, se pueden dar escenarios clínicos que condiciona el esquema a realizar de profilaxis antitrombótica:

Gestantes con deficiencia de antitrombina asintomática sin antecedentes de ETEV

Las pacientes portadoras de esta trombofilia, en ausencia de otros factores de riesgo trombótico adicionales, ya son consideradas de alto riesgo trombótico y deberán recibir tromboprofilaxis con HBPM a dosis intermediadas durante toda la gestación y hasta 6 semanas posparto **(Tabla 12)**. Es importante filiar el tipo de déficit de antitrombina, ya que el tipo I conlleva un riesgo trombótico más elevado y, en estos casos, de forma individualizada habrá que plantearse utilizar HBPM a dosis terapéuticas.

Gestante con déficit de antitrombina que ha tenido algún episodio de ETEV

Deberá recibir tromboprofilaxis en esquema de muy alto riesgo con dosis intermedias o de tratamiento (75% de la dosis terapéutica) des-

Tabla 12. Regímenes de HBPM utilizadas en la gestación según el riesgo trombótico en pacientes con déficit de AT

Dosis de HBPM	Enoxaparina	Dalteparina	Tinzaparina
Profilaxis muy alto riesgo (dosis intermedias)	0,75 mg/kg/12 h	75 UI/kg/12 h	130 UI/kg/día
Dosis terapéutica	1 mg/kg/12 h preparto 1,5 mg/kg/día posparto	100 UI/kg/12 h o 200 UI/kg/día posparto	175 UI/kg/día (pre- y posparto)

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

de el inicio de la gestación. Si la mujer ha tenido varios episodios de ETEV y estaba recibiendo tratamiento anticoagulante con AVK antes del embarazo, se deben administrar dosis terapéuticas durante el embarazo y posparto.

Uso de concentrados de antitrombina

Dado que las heparinas actúan potenciando el efecto inhibidor de la antitrombina, es posible que en algunas pacientes, según el tipo de déficit, tengan resistencia a la heparina, por lo que se recomienda monitorizar su efecto mediante determinación de niveles de anti-Xa de manera rutinaria. En casos en los que se detecte resistencia a la heparina, habrá que administrar además concentrados de antitrombina. También habría que valorar el uso de los concentrados de AT en el periodo del parto/puerperio mientras que estén recibiendo heparina.

La dosis de AT inicial debe ser de 50 UI/kg de peso y, posteriormente, continuar con una dosis cada 24 horas del 60% de la inicial (30 UI/kg) o con la dosis necesaria para mantener unos niveles de AT por encima del 80% (en general, 1.000 UI / 48 horas). Es necesario monitorizar la respuesta para asegurarse de los niveles alcanzados.

Puntos a destacar

- El riesgo de trombosis relacionado con el déficit de AT varía según el subtipo de deficiencia. El riesgo es mayor en el tipo 1 que en el tipo 2.

- En función de que la mujer tenga o no antecedentes personales trombóticos, habrá que instaurar dosis de tratamiento o intermedias de HBPM desde el inicio del embarazo y durante el puerperio.
- Es importante analizar si existe resistencia a la heparina. En los casos en los que se detecte, habrá que administrar también concentrados de antitrombina.

Bibliografía

Bates S, Greer IA, Pabinger I, et al. ACCP evidence-base clinical practice guidelines (8th Ed). Venous thromboembolism, thrombophilia, antitrombotic therapy and pregnancy. Chest 2008; 133: 844S-866S.

Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, et al.; GIRTE (Italian Research Group on Inherited Thrombophilia). Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated, protein C resistance: a multicenter collaborative family study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1026-33.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top guideline No 37; 2009.

Sabadell J, Casellas M, Alijotas-Reig J, et al. Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: maternal and fetal outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 149 (1): 47-51.

Van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. Genegene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. Blood 1999; 94: 2590-4.

¿Qué papel desempeñan las medidas físicas en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa gestacional?

Se discuten aquí las intervenciones basadas en métodos físicos que reducen la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa y se recogen recomendaciones genéricas para su utilización. Más adelante se recogen algunas de sus indicaciones en el embarazo.

Medidas generales

Movilizacion y ejercicios de piernas

La inmovilidad aumenta el riesgo de TVP en unas 10 veces. La movilización precoz y los ejercicios de piernas deben recomendarse encarecidamente en pacientes recientemente inmovilizados. Ha de tenerse especial rigor en la recomendación de instaurar reposo en cama: un metanálisis de estudios aleatorizados en el que se evaluó el beneficio del reposo en cama para diversas condiciones médicas no observó beneficio del reposo en ninguna de esas enfermedades.

Hidratación

La hemoconcentración aumenta la viscosidad sanguínea y reduce, por este mecanismo, el flujo sanguíneo, especialmente en las venas profundas de las piernas en pacientes inmovilizadas. Se ha de procurar mantener una hidratación adecuada en pacientes inmovilizados.

Métodos mecánicos

Los métodos mecánicos de tromboprofilaxis actúan aumentando la velocidad media del flujo sanguíneo en las venas de las piernas y reduciendo el estasis venoso. Estos métodos incluyen:

- Medias elásticas compresivas
- Compresión neumática intermitente
- Botas neumáticas

La infección cruzada es un riesgo cuando los dispositivos son reutilizados; cuando esto sucede deben tomarse las precauciones adecuadas para prevenirlas.

Medias elásticas compresivas

Las MEC están disponibles en dos tipos: Por encima y por debajo de la rodilla. La mayoría de estudios controlados se han realizado con

Tabla 13. Contraindicaciones para el uso de medias elásticas compresivas
1. Edema masivo de la extremidad
2. Edema pulmonar (p. ej., fallo cardiaco)
3. Enfermedad arterial periférica severa
4. Neuropatía periférica severa
5. Deformidad mayor
6. Dermatitis

Tabla 14. Recomendaciones para el uso de medias elásticas compresivas
1. Seleccionar el tamaño adecuado
2. Aplicar cuidadosamente alineando el agujero para los dedos del pie
3. Revisar el ajuste diariamente (cambios en la circunferencia de la extremidad)
4. No retirar por más de 30 minutos al día
5. Evitar la formación de pliegues o arrugas

el primer tipo. Los estudios diseñados a fin de compararlas han resultado demasiado reducidos para establecer diferencias de eficacia entre ambas. Los metanálisis de estos estudios, no obstante, no sugieren mayor eficacia de ninguno de ellos, al menos en pacientes quirúrgicos.

Las medias elásticas compresivas se utilizan para tromboprofilaxis de la TVP en pacientes quirúrgicos, cuidando que no existan contraindicaciones y supervisando adecuadamente su correcta aplicación y colocación.

Las **Tablas 13 y 14** recogen las contraindicaciones para su utilización, así como sus recomendaciones de uso. Se estima que su utilización es ineficaz en un 15-20% de los pacientes, debido a un inusual tamaño o forma de la extremidad. Resultan de utilidad, como se ha demostrado en un estudio escocés, los programas educacionales para las pacientes que deban utilizarlos.

Compresión neumática intermitente

Los aparatos de compresión neumática intermitente comprimen periódicamente los músculos de la pantorrilla y/o los del muslo (presiones de hinchado de 35-40 mmHg durante unos 10 segundos por minuto). Esto estimula la fibrinólisis y activa el flujo sanguíneo. Se aplican, por lo habitual, inmediatamente antes de la cirugía y se usan regularmente junto con medias elásticas compresivas durante y después de la misma.

Botas neumáticas intermitentes
Se utilizan sólo en cirugía ortopédica.

Algunas situaciones en la gestación en las que está indicado el uso de métodos mecánicos
Sin ánimo de ser exhaustivos, se recogen aquí algunas situaciones clínicas en las que está indicada la utilización de métodos físicos para prevención de ETEV en el embarazo, bien de forma aislada, bien en asociación con métodos farmacológicos. Sólo se pretende dar una idea general de las indicaciones y se recomienda al lector interesado a la consulta de guías específicas.

Antecedente de ETEV previa
Opiniones de experto recomiendan que todas las mujeres con el antecedente de episodio previo de ETEV o con trombofilia identificada deben usar medias elásticas compresivas durante el embarazo y al menos 6 semanas posparto.

Al mismo tiempo, aquellas pacientes consideradas de riesgo de ETEV (por acumulación de factores de riesgo: p. ej., edad, multiparidad, tabaquismo, varices, etc.) debe recomendarse también la utilización de MEC antenatal y durante 6 semanas del puerperio.

Cesárea
Durante el posparto, todas las pacientes deben ser evaluadas en búsqueda de factores de riesgo de ETEV.

En aquellas pacientes sometidas a cesárea sin ningún otro factor de riesgo añadido debe recomendarse tan sólo movilización precoz. Las pacientes sometidas a cesárea que presentan algún factor de riesgo además de la cesárea deberían recibir tromboprofilaxis farmacológica con HBPM o profilaxis mecánica (medias elásticas compresivas o compresión neumática intermitente) mientras estén en el hospital tras el parto (grado 2C). Las pacientes con múltiples factores de riesgo deben considerarse de muy alto riesgo de ETEV y reco-

mendarse tromboprofilaxis posnatal junto con MEC y/o compresión neumática intermitente.

Episodio agudo de ETEV en el embarazo

En todas las pacientes con episodio agudo de ETEV gestacional se debe recomendar el empleo de MEC, obviamente adicionalmente al tratamiento con HBPM. La duración de su empleo debe ser de dos años. Esta recomendación se establece basada en una publicación que, realizando una revisión sistemática, identificó tres estudios que evaluaban el efecto de medias elásticas compresivas por debajo de la rodilla en la prevención del síndrome postflebítico. El uso de MEC (que provoquen una presión de 40 mmHg en el tobillo) en la pierna afecta durante 2 años tras el episodio agudo de TVP redujo la incidencia del síndrome a la mitad: del 54% al 25,2% (RR 0,47, IC 95% 0,36 a 0,61) con un número de pacientes necesarios para tratar de 4 (IC 95% 2,7 a 5,0).

Aunque la información existente proviene de estudios en no embarazadas, no hay razones para pensar que tal recomendación no pueda ser igualmente útil en este colectivo, en el que la incidencia de síndrome postflebítico es incluso aún mayor.

Miscelánea

Medidas físicas generales, como la deambulación intermitente, la hidratación adecuada y el uso de medias elásticas compresivas (solas o asociadas a la HBPM) están indicadas en pacientes sometidas a viajes de más de 4 h de duración.

Puntos a destacar

- En pacientes consideradas de riesgo que requieran de HBPM antenatal, se recomienda la utilización de medias elásticas compresivas durante dicho periodo y 6 semanas posparto.
- En pacientes con episodio agudo de ETEV gestacional, debe recomendarse la utilización de medias elásticas compresivas durante 2 años a fin de reducir el riesgo de síndrome posflebítico.

Bibliografía

ACOG. Practice Bulletin: Thromboembolism in pregnancy. Obst Gynecol 2011; 3: 718-29.

Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. Lancet 1999; 354 (9186): 1229-33.

Bates S M, Greer IA, Pabienger I, et al. Venous thromboembolism thrombophilia antithrombotc therapy and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence - Based Clinical Practice Guidelines (8 th edition). Chest 2008; 133: 844S-886S.

Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Thromb Haemost 2001; 86 (1): 452-63.

Kakkos SK, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, et al. Review on the value of graduated elastic compression stockings after deep vein thrombosis. Thromb Haemost 2006; 96 (4): 441-5.

Kelly B, Wales A, Wilson A, et al. Getting research evidence into practice. Health Bull 2001; 59 (1): 57-9.

Lowe GDO. Blood rheology and venous thrombosis. Clin Hemorheol 1984; 4 (6): 571-88.

RCOG: Green Top Guideline Nº 37. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. November 2009.

Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2010; (7): CD001484.

Sajid MS, Tai NRM, Goli G, et al. Knee versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep venous thrombosis: a systematic review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006; 32 (6): 730-6.

Sweetland S, Green J, Liu B, et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. BMJ 2009; 339: b4583.

Van Beek EJ, Buller HR, Ten Cate JW. Epidemiology of venous thromboembolism. In: Tooke JE, Lowe GD, editors. A textbook of vascular medicine. London: Arnold; 1996. p. 465-78.

Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. Arch Intern Med 1994; 154 (1): 67-72.

¿Cuáles son los factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa tras el parto?

La ETEV en el embarazo se reconoce como una enfermedad plurifactorial en la que en la mayoría de casos (70%) la paciente que desarrolla una ETEV presenta uno o más factores de riesgo. El puerperio

(periodo que se extiende durante 6 semanas tras el parto) presenta una serie de características importantes:

- El riesgo de ETEV aumenta aún más con respecto al existente en el periodo antenatal.
- A diferencia de lo que acontece anteparto, el TEP supone alrededor de la mitad de los episodios de ETEV.
- La mortalidad de la ETEV es mayor.
- En el puerperio persisten muchos de los factores de riesgo que la paciente pudiera tener anteparto, a los que hay que añadir aquellos específicos de este periodo, en gran parte vinculados al tipo de parto y a las complicaciones que pueden generarse durante el trabajo de parto y el parto mismo.

La **Tabla 15** recoge estos factores de riesgo y sus *odds ratio* respectivas obtenidas de diversos estudios recientes de caso-control (nivel de evidencia 2+/2++). Obviamente, no todos tienen el mismo peso especifico. Sin embargo, y éste es un aspecto no plenamente desarrollado, es más que posible la interacción entre algunos de ellos, potenciando sus efectos de modo que el riesgo final sea mucho mayor que el simplemente aditivo.

Puntos a destacar

- En el puerperio inmediato o antes del mismo debe efectuarse en toda paciente una cuidadosa valoración de la existencia de factores de riesgo trombótico recomendando la utilización de HBPM en los casos indicados.
- Particular atención debe prestarse en aquellas pacientes con hemorragia posparto, frecuentemente asociados a transfusión y cirugía previa.

Bibliografía

Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. Lancet 2010; 375: 500-12.

Jacobsen AF, SKjeldestad FE, Sandset PM. Ante and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital based case-control study. J Thromb Haemost 2008: 6: 905-12.

Tabla 15. La enfermedad tromboembólica venosa en el puerperio

Estudio	Factor de riesgo	OR (IC 95%)
Bourjeily *et al.*, 2010	Hemorragia (sin cirugía)	4,1 (2,3-7,3)
	Hemorragia (con cirugía)	12,1 (3,9-6,9)
	Infección (parto vaginal)	20,1 (6,4-63,5)
	Infección (parto por cesárea)	6,2 (2,4-26,3)
	RCIU	3,8 (1,4-10,2)
	Preeclampsia	3,1 (1,8-5,3)
	Preeclampsia y RCIU	5,8 (2,1-16,0)
	Cesárea urgente	2,7 (1,8-4,1)
	Edad	2,1 (2,0-2,3)
	Paridad (>3)	1,7 (1,2-2,4)
Green Top Guideline, 2009	Cesárea urgente	2,7 (1,8-4,1)
	Cualquier cesárea	3,6 (3,0-4,3)
	Hemorragia posparto excesiva (>1 litro)	4,1 (2,3-7,3)
	Hemorragia posparto + cirugía	12 (3,9-36,9)
	Infección posparto	4,1 (2,9-5,7)
	Infección posparto + cesárea	6,2 (2,4-16,2)
	Trasfusión	7,6 (2,4-16,2)
	Parto prematuro (<36 semanas)	2,4 (1,6-3,5)
James *et al.*, 2006	Desequilibrio de líquidos y electrolitos	4,9 (4,1-5,9)
	Cesárea	2,1 (1,8-2,4)
	Infección posparto	4,1 (2,9-5,7)
	Hemorragia posparto	1,3 (1,1-1,6)
	Trasfusión	7,6 (6,2-9,4)

RCIU: restricción de crecimiento intrauterino.

James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors and mortality. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 1311-5.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No 37. November 2009.

¿Deben recibir profilaxis posparto las mujeres con ETEV previo a la gestación y sin tromboprofilaxis antenatal?

La respuesta es sí. Los dos factores de riesgo más importantes de ETEV en el embarazo son la existencia de trombofilia y el antecedente de ETEV. En este último grupo, la frecuencia de recidiva oscila entre el 0% y el 12%.

Las pacientes con antecedente de ETEV se clasifican en diversos grupos en base a las características del episodio previo de ETEV:

- Aparición con la ingesta de anticonceptivos orales o en un embarazo previo.
- Coexistencia de trombofilia asociada.
- Aparición de ETEV asociada a un factor de riesgo transitorio no presente en la gestación actual (p. ej., fractura que obligó a reposo).
- Idiopático.
- Episodios múltiples de ETEV previos.

La recomendación actual es la de instaurar profilaxis antenatal con HBPM profiláctica (al menos) y medias elásticas compresivas en todos los escenarios citados con excepción del grupo 3. En este colectivo, el estudio de Brill-Edwards puso de manifiesto que aquellas pacientes con episodio previo de ETEV que aconteció con el concurso de un factor de riesgo transitorio y cuyo estudio de trombofilia fue negativo no presentaron recidiva de ETEV en la gestación. Por tanto, se considera que el riesgo de recidiva en este grupo no justifica los inconvenientes de la administración de HBPM durante la gestación (que en los casos en que esté indicada debe instaurarse desde el inicio). No obstante, el intervalo de confianza para este grupo osciló entre el 0 al 18%, en la publicación de Brill-Edwards, lo que sin duda constituye un dato a tener en cuenta.

En el puerperio, no obstante, este grupo (y obviamente todos los demás) sí deben recibir HBPM profiláctica. La recomendación se establece en base al mayor riesgo de ETEV en este periodo (que ya de por si justifica su empleo) y, adicionalmente, la menor duración del

tratamiento (sólo 6 semanas). El umbral para instituir profilaxis posnatal con HBPM es menor que durante el periodo antenatal.

Todas las recomendaciones citadas tienen, no obstante, unos niveles de evidencia científica limitados y son fruto del enfoque de análisis determinado. La decisión última respecto a si instaurar o no profilaxis antenatal con HBPM en el colectivo citado debe hacerse tras una evaluación cuidadosa de todos los factores de riesgo de la paciente, tanto los personales (edad, obesidad, etc.,) como propiamente obstétricos.

Puntos a destacar

- El tratamiento con HBPM en dosis profilácticas (al menos) durante las 6 semanas del puerperio (como mínimo) es una recomendación formal para cualquier paciente con antecedente de ETEV.

Bibliografía

Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence - Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008; (6 Suppl): 844S-6S.

Brill-Edwards P, Ginsberg JS; Recurrence of Clot in this Pregnancy (ROCIT) Study Group. Safety of withholding antepartum heparin in women with a previous episode of venous thromboembolism. N Engl J Med 2000; 343: 1439-44.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37. London: RCOG; 2009.

SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Part of NHS Quality Improvement Scotland. 122 Prevention and management of venous thromboembolism. A National Clinical Guideline 2010.

¿Todas las cesáreas requieren tromboprofilaxis posparto?

La cesárea constituye sin duda un factor de riesgo significativo de ETEV posparto. En las Confidential Enquiries into Maternal Death en

el Reino Unido que van del periodo comprendido ente el 1997 al 2005 se registraron 46 muertes maternas en el puerperio. De ellas, 21 tuvieron el antecedente de una cesárea y 25 el de un parto vaginal. Dado que éste constituye el 70-80% de todos los partos, la proporción da una idea de la magnitud del problema.

Basándose en diversos estudios, se estima que la cesárea electiva supone un riesgo doble de ETEV respecto al del parto vaginal. El riesgo aumenta aún más (entre 4 a 6 veces, dependiendo de los estudios) si tenemos en cuenta la cesárea urgente, entendiendo por tal la efectuada en curso de trabajo de parto. El riesgo es aún más significativo si la cesárea se asocia a otros factores de riesgo, no infrecuentes: hemorragia intra- o posparto, transfusión, obesidad, edad avanzada o infección, por poner algunos de los ejemplos más frecuentes.

A pesar del aumento de riesgo que genera y de su frecuencia, no existen recomendaciones universalmente aceptadas acerca de las pacientes tributarias de profilaxis antitrombótica con HBPM ni acerca de la duración de la misma.

El RCOG, en su Guide-line n.º 37, establece que la profilaxis antitrombótica con HBPM no parece necesaria en aquellas pacientes sometidas a cesárea electiva sin ningún otro factor de riesgo adicional personal u obstétrico. En las cesáreas urgentes o en aquellas electivas con algún otro factor se recomienda la instauración de HBPM profiláctica durante al menos 7 días. Dato de interés es la recomendación de que la profilaxis se prolonguen durante más de 7 días en los casos en que los factores de riesgo se extiendan por más tiempo (p. ej., ingreso prolongado o infección de pared) hasta un total de 6 semanas.

Las recomendaciones del Chest 2008 establecen la conveniencia de efectuar una valoración individualizada de riesgo trombótico en cada paciente que vaya a ser sometida a intervención cesárea. En pacientes sin factores de riesgo adicionales se recomienda tan sólo la movilización precoz (grado IB).

En aquellas pacientes con al menos un factor de riesgo adicional se aconseja la utilización bien de profilaxis mecánica (medias elásticas compresivas o compresión neumática intermitente), bien de profilaxis farmacológica con HBPM o HNF. La duración del tratamiento se prolonga durante el ingreso hospitalario. En aquellas pacientes de muy alto riesgo (más de un factor) se aconseja la utilización al mismo tiempo de las medidas mecánicas y farmacológicas citadas previamente (grado 2C). Como en las recomendaciones del RCOG, debe mantenerse la terapéutica mientras persistan lo factores de riesgo (grado 2C).

Puntos a destacar

- La HBPM profiláctica durante 7 días en el puerperio es una recomendación para todas las cesáreas realizadas en curso de trabajo de parto.

Bibliografía

Bates S, Greer IA, Pabinger I, et al. ACCP evidence-base clinical practice guidelines (8th Ed). Venous thromboembolism, thrombophilia, antitrombotic therapy and pregnancy. Chest 2008; 133: 844S-866S.

Jacobsen AF, Drolsum A, Klow NE, et al. Deep vein thrombosis after elective cesarean section. Thromb Res 2004; 113: 283-8.

Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. J Thromb Haemost 2008; 6: 905-12.

Liu S, Liston RM, Joseph KS, et al. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. CMAJ 2007; 176: 455-60.

Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. Scott Med J 1996; 41: 83-6.

Ros HS, Lichtenstein P, Bellocco R, et al. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 198-203.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism During Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37. London: RCOG; 2009.

¿Es útil el ácido acetilsalicílico en la prevención de la ETEV en la embarazada?

El fármaco de elección no sólo para la prevención sino también para el tratamiento de la ETEV en el embarazo es la HBPM.

No hay evidencia científica (estudios controlados) que pongan de manifiesto en la actualidad que el AAS a baja dosis (50-150 mg/día) sea eficaz para prevención de riesgo trombótico venoso en la gestante. La información existente acerca de este tópico proviene de estudios efectuados en población no gestante y resulta contradictoria. Un metanálisis de estudios realizados en pacientes médicos y quirúrgicos mostró una reducción significativa en la incidencia de TVP y EP en el grupo tratado con AAS. Otro metanálisis, esta vez realizado en pacientes de alto riesgo de eventos vasculares oclusivos, mostró una reducción del 25% en la probabilidad de embolismo en el grupo de tratamiento. Un último estudio evidenció que el AAS a baja dosis redujo en un 36% el riesgo de ETEV en pacientes sometidas a cirugía ortopédica comparado con placebo, reducción que se puso de manifiesto incluso entre aquellos pacientes que recibieron concomitantemente heparina. Sin embargo, el Womens Health Study no observó que la aspirina fuera mejor que el placebo para la prevención primaria a largo plazo de la ETEV en mujeres de edad avanzada.

Chest, en su edición de 2008, desaconseja específicamente su uso para prevención trombótica en cualquier colectivo. A idénticas consideraciones llegan las guías escocesas cuando razonan que existe escasez de estudios sólidos que muestren comparación entre AAS y otros métodos farmacológicos. En ausencia de evidencia y dada la existencia de estudios aleatorizados extensos que muestran que la heparina (e incluso el fondaparinux) son eficaces, establece que el uso de AAS como agente único para la prevención de la ETEV no es apropiado.

En obstetricia y medicina perinatal, la utilización de AAS a baja dosis (75 a 150 mg/día) es de utilidad sola o asociada a HBPM –dependiendo del tipo de paciente– para las siguientes indicaciones:

- Manejo de la paciente afecta de síndrome antifosfolípido obstétrico para prevención de complicación obstétrica en asociación con HBPM.
- Prevención de la preeclampsia en pacientes consideradas de alto riesgo de la misma.

Su utilización con indicación de prevención trombótica en el embarazo debe reservarse para:

Prevención de trombosis arterial en pacientes gestantes con antecedentes de dicha alteración (IAM, trombosis cerebral, etc.).

Prevención de trombosis valvular (asociada a anticoagulantes) en pacientes gestantes con válvulas protésicas cardiacas de mayor riesgo (mecánicas y en posición mitral o aórtica).

La heparina se ha demostrado ser segura (a dosis de 50-150 mg/día) en su utilización durante al primer trimestre y segundo y tercer trimestre de la gestación, aunque algún estudio ha asociado la administración de AAS a baja dosis en primer trimestre con un aumento de riesgo de aparición de gastropatía.

Puntos a destacar

- La administración de AAS a bajas dosis aislada durante la gestación no parece un método eficaz para la prevención de riesgo trombótico en ningún escenario y su administración no se halla recomendada con dicho fin.

Bibliografía

Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylax-is among surgical and medical patients. BMJ 1994; 308: 235-46.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86. Erratum in: BMJ 2002; 324: 141.

Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al.Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008; (6 Suppl): 844S–6S.

Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008; 133: 381-453.

Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Buring JE. Effect of low-dose aspirin on the occurrence of venous thromboembolism: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 147: 525-33.

PEP. Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet 2000; 355: 1295-302.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2010.

¿Qué debo recomendar a una paciente gestante que va a realizar un viaje de larga duración (>8 h), el empleo de HBPM o puede ser suficiente con otras medidas? ¿Sólo el día del vuelo o más días? ¿Qué riesgo debe asumir esta paciente de ETEV si no tiene otros factores de riesgo? ¿Qué recomendar a la paciente que va a efectuar un viaje en autocar hasta Italia?

Los vuelos de más de 8 horas parecen asociarse a un incremento de riesgo trombótico. La magnitud de dicho incremento parece discreta, de alrededor de unas 4 veces. La gran mayoría de los episodios de ETEV que acontecen como consecuencia de volar aparecen en pacientes considerados de riesgo por algún motivo: edad avanzada, obesidad, embarazo, toma de anticonceptivos orales, cáncer, existencia de trombofilia, etc. La frecuencia absoluta de dicha complicación en la población general es muy baja. La incidencia de TVP asintomática se sitúa entre un 0,6% y un 2% si consideramos pacientes de bajo riesgo, y de un 3,9% si tenemos en cuenta los de alto riesgo. La incidencia de ETEV sintomática (en los 30 días que siguen a un vuelo de más de 8 horas) se estima en 1/2.000.000 a 1,3/1.000.000, esta última cifra obtenida de un estudio que incluyó individuos de menos de 60 años. La tasa de casos con desenlace fatal es de aproximadamente un 2%.

La utilización de medias elásticas compresivas se ha mostrado eficaz para prevenir complicaciones trombóticas *asintomáticas*. La administración de aspirina no es eficaz y sí lo es la HBPM.

Son factores de riesgo adicional la duración y el tipo de viaje. Algunas guías sugieren que vuelos incluso de 4 h incrementan el riesgo de ETEV en aproximadamente el doble e incluso que el riesgo aumenta en viajes en tren o coche. Además de la inmovilidad, el ser de talla baja o muy alto también es considerado factor de riesgo.

No hay recomendaciones específicas. Se requiere una valoración individualizada de cada paciente antes de decidir los que son tributarios de profilaxis antitrombótica.

En población general, es probablemente suficiente el empleo de medidas generales, como prevenir la deshidratación bebiendo agua abundante y evitando consumir alcohol y cafeína, realizar paseos por el avión cada cortos espacios de tiempo (p. ej., cada hora) y/o realizar ejercicios de contracción muscular en las piernas mientras se permanece sentado, así como la utilización de medias elásticas compresivas.

En pacientes con factores de riesgo, puede aconsejarse el empleo de HBPM profiláctica iniciada el día del vuelo (1 hora antes) y mantenida durante unos días después (2 o 3).

En la paciente del enunciado, en ausencia de ningún otro factor de riesgo además del embarazo, probablemente puede ser suficiente con seguir sólo las medidas generales citadas previamente. Si concurriera algún otro factor de riesgo (p. ej., edad > 35 a, obesidad, hábito tabáquico, etc.) sería aconsejable la utilización adicional de HBPM profiláctica en los términos previamente citados. En casos de duda, debería optarse por el empleo de HBPM, habida cuenta del previsible bajo riesgo asociado a su administración y la gravedad del evento que trata de prevenir.

Puntos a destacar

- En toda gestante que vaya a efectuar un vuelo de larga duración (superior a 4 horas) debe recomendarse medidas ge-

nerales de prevención de riesgo trombótico que incluyan hidratación adecuada, evitar alcohol y cafeína, deambulación intermitente y ejercicios de contracción de gemelos mientras permanezca sentada.

- La administración adicional de HBPM profiláctica para prevención de trombosis no parece imprescindible en ausencia de más factores de riesgo. Cuando concurra alguno adicional debe considerarse; en casos de duda debe recomendarse su uso.

Bibliografía

Air Travel in Pregnancy. Scientific Advisory Committee opinion Paper nº 1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologsts. December 2008. 1-4.

Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133 (6 Suppl): 381S-453S.

Gallus AS. Travel, venous thromboembolism and trombophilia. Semin Thromb Hemost 2005; 31 (1): 90-6.

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en la gestante

M.ª Fernanda López[1], Ángeles Blanco[2], Amparo Santamaría[3], Manel Casellas[4]

[1] Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. [2] Servicio de Medicina Interna. Hospital Reina Sofía. Córdoba. [3] Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [4] Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

En gestantes con enfermedad tromboembólica venosa que reciben anticoagulación oral prolongada, ¿qué pauta profiláctica se indicaría durante el embarazo y el puerperio?

Paso urgente a heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas o moderadas y en el puerperio paso a anticoagulantes orales en cuanto sea posible, ya que no hay problema para la lactancia materna. El paso a HBPM se puede realizar suspendiendo el anticoagulante oral y, en 24 horas, iniciar la HBPM:

Las HBPM son las de elección como tratamiento y, en las guías RCOG o SIGN, se recomienda el paso a HBPM, pero a dosis de tratamiento.

En el puerperio, dado que llevan anticoagulación oral prolongada, se puede reiniciar los anticoagulantes orales en las 24 a 48 horas posteriores al parto.

La terapia puente para reiniciar los anticoagulantes se realizará mediante solapamiento entre 3-5 días de le HBPM a dosis terapéuticas con los anticoagulantes orales a la dosis habitual, hasta alcanzar el INR dentro del rango terapéutico de la mujer.

En la **Tabla 1** se resume la actitud a seguir según recomendaciones del Chest 2008.

Las dosis de HBPM o heparina no fraccionada a dosis terapéuticas en régimen de profilaxis se resume en la **Tabla 2.**

Tabla 1. Conducta a seguir ante una mujer que toma antivitaminas K a largo plazo y desea quedarse embarazada*

Para mujeres que toman AVK a largo plazo y desean quedarse embarazadas, se sugiere que se realicen frecuentes test de embarazo y que se sustituyan las AVK por HNF o HBPM cuando el embarazo se haya producido (grado 2C)

** Tomado de Hirst* et al., *2008. AVK: antivitaminas K; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.*

Tabla 2. Tipos de heparina y dosificación a niveles terapéuticos

Heparina no fraccionada

Heparina sódica intravenosa: bolus inicial de 5.000 UI seguido de una perfusión continua de 500 UI/kg/día*. Precisa ingreso y controles. El primer día a las 6 horas y después al día siguiente. Rango terapéutico: TTPA 1,5-2,5**

Heparina de bajo peso molecular

- Tinzaparina: 175 UI anti-Xa/kg/24 h s.c.
- Nadroparina: 180 UI anti-Xa/kg/24 h s.c. / 90 UI anti-Xa/kg/12 h s.c.
- Dalteparina: 200 UI anti-Xa/kg/24 h s.c. / 100 UI anti-Xa/kg/12 h s.c.
- Enoxaparina: 100 UI anti-Xa/kg/12 h s.c. / 150 UI anti-Xa/kg/24 h s.c.
- Bemiparina: 110 UI anti-Xa/kg/24 h s.c.

En función del periodo de la gestación

- **Embarazo:** se recomienda durante todo el embarazo utilizar HBPM y, por comodidad de la paciente, se pueden utilizar dicumarínicos en el segundo trimestre
- **Profilaxis posparto y puerperio:** se reiniciará la HBPM a las 6-12 h de la intervención. Se mantendrá hasta 24-48 h sin sangrado y se iniciarán entonces dosis terapéuticas o paso a anticoagulantes orales

** 100 UI = 1 mg. TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada; HBPM: heparina de bajo peso molecular. ** En función de cada centro.*

Puntos a destacar

- Para mujeres que toman antivitamina K a largo plazo y desean quedarse embarazadas, se sugiere que se realicen frecuentes test de embarazo y que se sustituyan las antivitaminas K por HNF o HBPM cuando el embarazo se haya producido (grado 2C).

- En cuanto se sepa que está embarazada, debe realizarse el paso urgente a HBPM a dosis terapéuticas o moderadas y, en el puerperio, el paso a anticoagulantes orales en cuanto sea posible.

Bibliografía

Hirsh J, Bates SM, Greer IA, et al. Evidence-based clinical practice guidelines American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: venous thromboembolism, thrombophilia. Chest 2008; 133: 844-86.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top guideline No 37; 2009.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2010.

¿Cuál es el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa aguda durante el embarazo y el puerperio?

El tratamiento consiste en HBPM a dosis terapéuticas en una inyección diaria durante el embarazo y 6 semanas de puerperio, y mantener un mínimo de 6 meses.

Los datos obtenidos de extensos estudios clínicos en mujeres no embarazadas demuestran que las HBPM son iguales de efectivas y seguras que la HNF para el tratamiento de trombosis venosas profunda proximales y para la prevención de la ETEV en pacientes sometidos a cirugía.

Las HBPM tienen potenciales ventajas, en comparación con la HNF durante el embarazo, ya que producen menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina. Hay evidencias de que las HBPM no atraviesan la barrera placentaria y son seguras para el feto; tienen una vida media más larga y su efecto es más predecible que la HNF. Además, tienen la ventaja de administrarse una vez al día y, probablemente, están asociadas a menor incidencia de osteoporosis inducida

Tabla 3. Dosis terapéuticas	
Tinzaparina	175 UI/kg/d s.c.
Enoxaparina	1 mg/kg/d s.c.
Bemiparina	110 UI/kg/d s.c.
Dalteparina	200 UI/kg/d s.c.
Nadroparina	180 UI anti-Xa/kg/24 h s.c.

por heparina. Por todo ello, las HBPM son actualmente el tratamiento de elección en las embarazadas y, en la mayoría de las guías, ya se establecen el tratamiento con nivel de evidencia alto.

En la **Tabla 3** se especifican las dosis terapéuticas.

Puntos a destacar

- El tratamiento de elección durante el embarazo son las HBPM a dosis terapéuticas en una inyección diaria durante el embarazo y 6 semanas de puerperio, y mantener un mínimo de 6 meses.

Bibliografía

Bazzan M, Donvito V. Low-molecular-weigth heparin during pregnancy. Thromb Res 2001; 101: 175-86.

Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood 2005; 106: 401-7.

Hirsh J, Bates SM, Greer IA, et al. Evidence-based clinical practice guidelines American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: venous thromboembolism, thrombophilia. Chest 2008; 133: 844-86.

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

¿Cuál es el tratamiento del embolismo pulmonar con compromiso hemodinámico durante el embarazo?

Se debe individualizar el riesgo vital real de la mujer embarazada, ya que el tratamiento de elección sería mediante agentes trombolíticos

y, si existen en el hospital unidades especializadas, se puede contemplar la terapia trombolítica directa mediante cateterismo de la arteria pulmonar (aunque esta última opción no está demostrado que sea superior al tratamiento sistémico con trombolíticos). El agente trombolítico que se ha relacionado con menor riesgo hemorrágico para la madre y el niño es el r-TPA. A pesar de ello, se debe informar a la paciente del riesgo hemorrágico que, según las series publicadas, es desde un 1% a un 6%. De todas formas, sigue sin haber estudios sobre el riesgo para el feto, y la posibilidad de pérdida del feto o riesgo de sangrado fetal.

La embolectomía ha quedado relegada a una segunda opción terapéutica dados los riesgos hemorrágicos y de abortos. Sólo se emplea en casos donde fallan los trombolíticos o el tratamiento convencional con heparina.

Puntos a destacar

- En caso de riesgo vital de la madre, se debe individualizar, ya que el tratamiento de elección sería mediante agentes trombolíticos y, si existen en el hospital unidades especializadas, se puede contemplar la terapia trombolítica directa mediante cateterismo de la arteria pulmonar.

Bibliografía

Ahearn GS, Hadjilaiadis D, Govert JA, et al. Massive pulmonary embolism during pregnancy treated with recombinant tissue plasminogen activator: a case report and review of treatment options. Arch Intern Med 2002; 162: 1221-6.

Hirsh J, Bates SM, Greer IA, et al. Evidence-based clinical practice guidelines American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: venous thromboembolism, thrombophilia. Chest 2008; 133: 844-86.

Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al. Thrombolytic therapy in pregnancy. J Thromb Thrombolysis 2006; 21: 271-6.

En casos de enfermedad tromboembólica venosa, ¿cuándo está indicado el tratamiento con trombolíticos?

La HNF o las HBPM son el tratamiento habitual de embolismo pulmonar durante el embarazo. Sin embargo, en mujeres con embolismo pulmonar masivo y compromiso hemodinámico o *shock* cardiogénico, se requiere una rápida disolución del émbolo para resolver la descompensación hemodinámica y prevenir la muerte matero-fetal. La mortalidad por EP masivo en pacientes no gestantes es excepcionalmente alta, alcanzando el 46,3% en pacientes con presión sistólica inferior a 90 mmHg.

Las opciones terapéuticas en estos casos incluyen la embolectomía, la trombolisis sistémica y la trombolisis con catéter *in situ*.

La embolectomía quirúrgica durante la gestación no está al alcance de todos los centros, ya que requiere la realización de un *bypass* cardiopulmonar y cirujanos experimentados, y se asocia con importante mortalidad materno-fetal (2% y 10%, respectivamente).

La experiencia con trombolisis sistémica es escasa, habiéndose publicado hasta el año 2009 unos 22 casos. Es fácil de administrar y, entre los casos publicados, la respuesta fue favorable, sin muertes maternas pero con un 8% de complicaciones maternas, un 6% de pérdidas fetales y un 6% de partos prematuros.

La trombolisis local asociada o no a trombectomía mecánica disuelve rápidamente el trombo obstructivo, teóricamente con menos complicaciones hemorrágicas que la trombolisis sistémica. Sin embargo es invasiva, requiere un sofisticado servicio de radiología vascular y la experiencia disponible es anecdótica (6 casos publicados hasta el 2009).

En resumen, la trombolisis sistémica o local debe considerarse en gestantes con EP masivo y compromiso hemodinámico, ya que la mortalidad inherente al proceso tromboembólico en sí mismo es superior a las posibles complicaciones materno-fetales de la trombolisis.

Puntos a destacar

- El tratamiento trombolítico está indicado en mujeres con embolismo pulmonar masivo y compromiso hemodinámico o *shock* cardiogénico.

Bibliografía

Bachtel JJ, Mountford MC, Ellinwood WE. Massive pulmonary embolism in pregnancy treated with catheter fragmentation and local thrombolysis. Obstet Gynecol 2005; 106: 1156-8.

Bates S, Greer IA, Pabinger I, et al. ACCP evidence-base clinical practice guidelines (8th Ed). Venous thromboembolism, thrombophilia, antitrombotic therapy and pregnancy. Chest 2008; 133: 844S-866S.

Hirsh J, Bates SM, Greer IA, et al. Evidence-based clinical practice guidelines American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: venous thromboembolism, thrombophilia. Chest 2008; 133: 844-86.

Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al. Thrombolytic therapy in pregnancy. J Thromb Thrombolysis 2006; 21: 271-6.

Te RAA GD, Ribbert LSM, Snijer RJ, Biesma DH. Treatment options in massive pulmonary embolism during pregnancy: a case report and review of literature. Thromb Res 2009; 124: 1-5.

Trukhacheva E, Scharff M, Gardner M, Lakkis N. Massive pulmonary embolism in pregnancy treated with tissue plasminogen activator. Obstet Gynecol 2005; 106: 1153-5.

¿Están contraindicados los fármacos fibrinolíticos en la enfermedad tromboembólica venosa grave de la gestante?

El embarazo se considera una contraindicación relativa para el uso de agentes trombolíticos, porque presumiblemente incrementan el riesgo de hemorragias maternas, *abruptio placentae*, hematomas retroplacentarios y pérdidas fetales. Además, no se ha excluido totalmente la teratogenicidad de la trombolisis sistémica en humanos, aunque no se ha observado malformaciones fetales en estudios efectuados en animales. Por último, existe el temor de que los niveles elevados de plasmina puedan inducir un parto prematuro, aunque este hecho no se ha demostrado en la práctica clínica.

Aunque la evidencia disponible sobre el uso de trombolisis en el embarazo es anecdótica y limitada a casos clínicos o series muy cortas, en líneas generales se admite como una alternativa aceptable en situaciones de riesgo con compromiso vital, si las otras opciones disponibles conllevan un mayor riesgo y si no existen contraindicaciones absolutas.

Las contraindicaciones absolutas son: hemorragia interna, antecedentes de hemorragia cerebral, traumatismo craneoencefálico reciente o neoplasia cerebral y hipertensión arterial descontrolada (TA 200/120 mmHg). Otras contraindicaciones relativas que deben valorarse antes de iniciar una trombolisis son: el antecedente de hemorragia gastrointestinal en los 10 días previos, la punción de vasos no compresible en los 10 días previos, el antecedente de ACV isquémico en los 2 meses anteriores, la endocarditis, la existencia de una coagulopatía, la retinopatía diabética o la exposición previa a estreptoquinasa o *anistreplase*.

Aunque la experiencia disponible con la estreptoquinasa durante el embarazo es mayor, el activador tisular del plasminógeno recombinante tiene algunas ventajas que deben tenerse en consideración. El rt-PA no cruza la placenta y no causa efecto fibrinolítico en el feto y, en estudios efectuados en animales, no se ha observado malformaciones fetales, aunque no se han excluido en su totalidad otros potenciales efectos adversos en el feto. Además, tiene una vida corta y no induce una respuesta antigénica como la estreptoquinasa.

La uroquinasa es una molécula puequeña purificada de la orina humana que cruza la placenta y puede inducir efecto fibrinolítico en el feto.

Puntos a destacar

- Los agentes fibrinolíticos pueden utilizarse en el embarazo en situaciones con compromiso vital o si las otras opciones disponibles conllevan un mayor riesgo.
- El rt-PA parece ser el agente trombolítico más adecuado.

- Antes de indicar el tratamiento fibrinolítico, debe efectuarse una valoración del riesgo/beneficio.

Bibliografía

Bates S, Greer IA, Pabinger I, et al. ACCP evidence-base clinical practice guidelines (8th Ed). Venous thromboembolism, thrombophilia, antitrombotic therapy and pregnancy. Chest 2008; 133: 844S-866S.

Te RAA GD, Ribbert LSM, Snijer RJ, Biesma DH. Treatment options in massive pulmonary embolism during pregnancy: a case report and review of literature. Thromb Res 2009; 124: 1-5.

Trukhacheva E, Scharff M, Gardner M, Lakkis N. Massive pulmonary embolism in pregnancy treated with tissue plasminogen activator. Obstet Gynecol 2005; 106: 1153-5.

¿Cuál es la pauta terapéutica más idónea durante el embarazo en caso de accidente cerebrovascular isquémico o accidente isquémico transitorio?

La elección del tratamiento antitrombótico para el ACV isquémico durante el embarazo es difícil porque carecemos de estudios aleatorizados en los que se comparen las diferentes opciones terapéuticas, por la posible teratogenicidad fetal, especialmente en el primer trimestre, y por el incremento de las complicaciones hemorrágicas en la madre. Por ello, para la indicación de las posibles modalidades terapéuticas deben seguirse las recomendaciones utilizadas en mujeres no gestantes, teniendo en cuenta la etiología del ACV, la efectividad del tratamiento, la edad gestacional y los posibles efectos adversos de los antitrombóticos en la madre y el feto.

En mujeres con patologías que condicionan un alto riesgo cardioembólico, como prótesis valvulares mecánicas, cardiopatías hipertróficas o valvulopatías reumáticas, así como en trombofilias de alto riesgo, la ACCP recomienda el uso de HBPM a dosis ajustadas, con monitorización de los niveles de anti-Xa durante todo el embarazo o HBPM hasta la semana 13 de la gestación, seguida de antagonistas de las antivitaminas K hasta la mitad del tercer trimes-

tre, momento en que se reinstaurarán las HBPM hasta el parto. Las AVK cruzan la placenta y, aunque parecen seguros en las 6 primeras semanas, pueden causar embriopatía y alteraciones del sistema nervioso central durante las semanas 6 y 12. Las AVK producen un efecto anticoagulante en el feto que, asociado al trauma del parto, pueden favorecer la hemorragia neonatal. La anticoagulación debe continuarse después del parto (tipo de evidencia IIb, nivel de evidencia C).

La seguridad del ácido acetilsalicílico durante el primer trimestre de la gestación continúa siendo motivo de controversia, sobre todo cuando se administra diariamente. Aunque algunos estudios retrospectivos sugieren que el AAS puede producir malformaciones fetales en los primeros meses, estos hallazgos no han sido confirmados en estudios prospectivos que utilizaron dosis bajas no diarias. Un estudio prospectivo en el que se incluyeron 12.416 embarazadas confirmó que el AAS a dosis bajas (60-150 mg/día) es seguro en el segundo y tercer trimestre. Otros antiagregantes no han sido evaluados en el embarazo y no se recomienda su uso. En gestantes con ACV o AIT y bajo riesgo tromboembólico, la ACCP recomienda HBPM durante el primer trimestre seguido de AAS a bajas dosis durante el resto de la gestación (tipo de evidencia IIb, nivel de evidencia C).

Aunque el beneficio de la trombolisis intraarterial o sistémica en el ACV agudo isquémico está bien establecido fuera del embarazo, la evidencia disponible sobre el uso de uroquinasa, estreptoquinasa y rt-PA durante la gestación se limita a casos aislados o series cortas. En los últimos años, sólo se han descrito 11 mujeres tratadas con trombolíticos, una de la cuales falleció y otras tres presentaron hemorragias intracraneales, con agravamiento del cuadro clínico en una de ellas. En los restantes casos, la evolución fue satisfactoria, reduciéndose las secuelas neurológicas. El *abruptio placentae*, la muerte fetal, el hematoma intrauterino y la hemorragia posparto son otras posibles complicaciones del tratamiento. En el posparto se ha utilizado con éxito sin complicaciones relevantes.

El rt-PA no cruza la placenta y, aunque en estudios efectuados en animales no se ha observado malformaciones fetales, no se han excluido otros potenciales efectos adversos en el feto. Por tanto, aunque se han observado respuestas favorables en algunos casos, es difícil extraer conclusiones sobre la efectividad y seguridad de los diferentes agentes trombolíticos y sus vías de administración. Por tanto, la elección de administrar o no un tratamiento trombolítico debe basarse en una rigurosa valoración de los posibles riesgos materno-fetales y de sus beneficios.

Puntos a destacar

- En gestantes con ACV y AIT y alto riesgo cardioembólico, se sugiere el uso de HBPM a dosis ajustadas con monitorización de los niveles de anti-Xa durante todo el embarazo o HBPM hasta la semana 13 de la gestación, seguida de antagonistas de la antivitamina K hasta la mitad del tercer trimestre, momento en que se reinstaurarán las HBPM hasta el parto (tipo de evidencia IIb, nivel de evidencia C).
- En gestantes con ACV o AIT y bajo riesgo tromboembólico se sugiere utilizar HBPM durante el primer trimestre, seguido de AAS a bajas dosis durante el resto del embarazo (tipo de evidencia IIb, nivel de evidencia C).
- En gestante con ACV y AIT isquémicos agudos puede considerarse la terapia trombolítica cuando los beneficios de la misma superen a los potenciales complicaciones materno-fetales.

Bibliografía

Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, et al. Ischemic Stroke during pregnancy and puerperium. Stroke Res Treat 2011; 2011: 606780.

Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attaks: A guideline for healtcar professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 227-76.

Treadwell SD, Thanvi B, Robinson TG. Stroke in pregnancy and puerperium. Postgrad Med J 2008; 84: 238-45.

En gestantes con fibrilación auricular y factores de riesgo para embolismo, ¿cómo debe efectuarse la profilaxis de las complicaciones tromboembólicas?

La aparición de una fibrilación auricular *de novo* durante el embarazo es poco frecuente y suele relacionarse con patología cardiaca o endocrina subyacentes. El tratamiento del la FA incluye el control de la frecuencia y el control del ritmo cardiaco. En pacientes con una respuesta ventricular rápida se recomienda el uso de betabloqueantes, bloqueantes del calcio y digoxina con el fin de controlar la frecuencia cardiaca. En gestantes con frecuencias cardiacas controladas pero con FA persistentes, es necesario instaurar una anticoagulación con el fin de prevenir las complicaciones tromboembólicas. La restauración del ritmo sinusal normal mediante cardioversión farmacológica o eléctrica es el siguiente objetivo, con el fin de asegurar el flujo sanguíneo a los órganos vitales de la madre, y a la placenta, lo que permitirá el correcto desarrollo del feto. Para la cardioversión química se recomienda el uso de procainamida o quinidina. Deben evitarse otros antiarrímicos por su posible teratoceginicidad. Si la cardioversión falla y la paciente está hemodinámicamente inestable, se debe efectuar una cardioversión eléctrica.

En mujeres con FA *de novo* y síntomas de menos de 48 h de evolución, no se precisa anticoagulación prolongada si se consigue revertir la arritmia. Sin embargo, durante la pericardioversión se recomienda administrar HNF a dosis suficiente para alargar el tiempo de tromboplastina parcial activado entre 1,5 y 2 veces el límite alto de normalidad.

Si la duración de la sintomatología es superior a 48 h o no se conoce el momento de su aparición, debe iniciarse la anticoagulación. Si la paciente está hemodinámicamente estable, la anticoagulación debe iniciarse 3-4 semanas antes de la cardioversión y mantenerse un periodo de tiempo similar después de la misma. Si se desea acortar el tiempo de la anticoagulación o en caso de existir alto riesgo

hemorrágico, se recomienda la realización de un ecocardiograma transesofágico que excluya dilatación auricular o trombo intrauricular. Las gestantes con estenosis mitral severa, disfunción ventricular o antecedente de enfermedad tromboembólica tienen un alto riesgo tromboembólico y requieren anticoagulación durante el mes previo a la cardioversión, se efectúe o no un ecocardiograma transesofágico. La evidencia disponible sobre el uso de HBPM durante la pericardioversión es limitada, pero pueden ser una buena alternativa a la HNF. La anticoagulación prolongada no es necesaria si la cardioversión es efectiva.

En caso de fallo a la cardioversión, FA crónicas ya existentes antes del embarazo o recurrencias, se sugiere mantener de forma prolongada la anticoagulación. Los agentes recomendados son HBPM a dosis ajustadas con monitorización de los niveles de anti-Xa durante todo el embarazo o HBPM hasta la semana 13 de la gestación, seguida de antagonistas de la antivitaminas K hasta la mitad del tercer trimestre, momento en que se reinstaurarán las HBPM hasta el parto.

Puntos a destacar

- En gestantes con frecuencias cardiacas controladas pero con FA persistentes es necesario instaurar una anticoagulación con el fin de prevenir las complicaciones tromboembólicas.
- En mujeres con FA *de novo* y síntomas de menos de 48 h de evolución, que van a ser sometidas a cardioversión, se recomienda administrar HNF durante la pericardioversión.
- Si la duración de la sintomatología es superior a 48 h o no se conoce el momento de la aparición de la FA, la anticoagulación debe iniciarse 3-4 semanas antes de la cardioversión y mantenerse un periodo de tiempo similar después de la misma.
- No se precisa anticoagulación prolongada si se consigue revertir la FA.

Bibliografía

Di Carlo-Meacham LT, Dankle J. Atrial fibrillation in pregnancy. Obstet Gynaecol 2011; 117: 489-92.

Fuster V, Tyden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guide for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines: developed in collaboration with the European Heart Association and the Heart Rhytm Socity. Circulation 2006; 114: e257-e354.

Walsh CA, Manias T, Patient C. Atrial fibrillation in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 138: 119-20.

¿Estaría indicado el tratamiento trombolítico en mujeres embarazadas con trombosis de la prótesis valvular cardiaca mecánica?

El tratamiento de las trombosis de las prótesis valvulares metálicas cardiacas fuera del embarazo es controvertido y la experiencia en gestantes anecdótica.

Basándonos en la evidencia disponible, se recomienda el recambio valvular o la trombectomía como grado IIa y al tratamiento fibrinolítico como grado IIb. Sin embargo, en las TPVM del lado derecho la terapia trombolítica se considera como la primera línea de tratamiento, mientras que la cirugía es el tratamiento de elección en las TPVM del lado izquierdo, sobre todo si el trombo es extenso, en los grados funcionales NYHA III-IV, en la obstrucción crónica o en obstrucciones posquirúgicas tempranas. La fibrinólisis también se recomienda en pacientes con trombosis agudas graves si no se puede efectuar una cirugía urgente o está contraindicada, o si la trombosis es pequeña. Según estos datos y teniendo en cuenta los resultados de los casos publicados en el embarazo, se recomienda el uso de tratamiento fibrinolítico como primera opción terapéutica en mujeres gestantes con TPVM, siempre que no exista contraindicación.

En gestantes sometidas a terapia trombolítica, se obtiene tasa de éxito en el 85% de los casos, con una incidencia de complicaciones global

del 18% y una mortalidad del 5,6%. La eficacia es mayor en pacientes con prótesis aórticas que en las prótesis mitrales. La morbimortalidad materna en mujeres sometidas a intervención quirúrgica se estima en un 24% y 6% respectivamente y, la fetal en un 30% y 9%.

No existe consenso sobre cuál es el régimen terapéutico más eficaz, habiendo utilizado con éxito durante la gestación la el rt-PA, la uroquinasa y la estreptoquinasa.

Durante el procedimiento deben hacerse ecocardiogramas frecuentes para determinar el gradiente de presión transprotésico, el estado de la válvula y el grado de lisis del trombo. Si se observa una respuesta satisfactoria, la fibrinólisis puede prolongarse durante un máximo de 72 horas. Si no se produce una mejoría del estado hemodinámico después de 24 h de trombolisis, se debe considerar el tratamiento quirúrgico.

Puntos a destacar

- En mujeres gestantes con TPVM se recomienda el uso de tratamiento fibrinolítico como primera opción terapéutica, siempre que no exista contraindicación.
- Si no se produce una mejoría del estado hemodinámico después de 24 h de trombolisis, se debe considerar el tratamiento quirúrgico.

Bibliografía

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society for cardiovascular Anesthesiologists by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2006; 48 (3): e1-e148.

Choi C, Midwall S, Chainlle P, Conti CR. Treatment of mechanical valve thrombosis during pregnancy. Clin Cardiol 2007; 30 (6): 271-6.

Lengyel M. Thrombolysis should be regarded as first-line therapy for prosthetic valve thrombosis in absence of contraindications. J Am Coll Cardiol 2005; 45 (2): 325.

Ozer O, Davutoglu V, Soydine HE, et al. Fibrinolytic therapy of prosthetic mitral valve: Three cases reports and review of the literature. Clin Appli Thromb hemost 2010: 16 (4): 406-13.

¿Cómo puedo disminuir el riesgo de recidiva de ETEV en una paciente que se encuentra en trabajo de parto 3 semanas después de un tromboembolismo pulmonar?

Los anticoagulantes incrementan el riesgo hemorrágico durante el parto, por lo que se recomienda su suspensión con anterioridad. En mujeres de alto riesgo de ETEV recurrente con TVP proximales o EP en las 4 semanas antes del parto, el objetivo debe ser minimizar el tiempo en que la mujer va a permanecer sin anticoagular para prevenir la recurrencias.

Las HBPM tienen una vida media larga y la reversión de su efecto anticoagulante con sulfato de protamina no es fácil. La heparina no fraccionada tiene una vida media de 1-2 h y puede neutralizarse en pocos minutos con sulfato de protamina, por lo que es el anticoagulante más adecuado durante el periparto. Por ello, se recomienda planificar un parto electivo y la sustitución de la HBPM, desde el momento del ingreso, por HNF IV hasta 4-6 h antes del momento estimado del parto. La anticoagulación debe restaurarse a las 4-8 h del parto vaginal y entre 8 y 12 h después de una cesárea. Con esta estrategia, la duración de la suspensión de la anticoagulación puede acortarse significativamente, reduciéndose el riesgo de recurrencia.

Otras estrategias incluyen la administración de dosis fijas de tromboprofilaxis con HNF (15.000 U/24 h) durante el periparto suspendiendo el anticoagulante sólo durante el periodo del expulsivo (media 6 h), con lo que se consigue reducir los EP recurrentes sin incrementar el riesgo hemorrágico.

Por último, se ha sugerido la colocación de un filtro temporal en la vena cava inferior durante el periparto. La experiencia con estos filtros en el embarazo es limitada. Además, este procedimiento es

invasivo y su colocación no está exenta de riesgos, por lo que en la práctica no está muy extendido.

Puntos a destacar

- En mujeres con alto riesgo de ETEV recurrente con TVP proximales o EP en las 4 semanas antes del parto, se debe reducir al máximo posible el tiempo en que la mujer va a permanecer sin anticoagular para prevenir la recurrencias.
- Para conseguir este objetivo, se recomienda planificar un parto electivo y sustituir la HBPM, desde el momento del ingreso, por HNF IV, hasta 4-6 h antes del momento estimado del parto.
- La colocación de un filtro temporal en la vena cava inferior puede reducir las recurrencias, pero es un método invasivo no exento de riesgos.

Bibliografía

Bates S, Greer IA, Pabinger I, et al. ACCP evidence-base clinical practice guidelines (8th Ed). Venous thromboembolism, thrombophilia, antitrombotic therapy and pregnancy. Chest 2008; 133: 844S-866S.

Chasen ST. Peripartum and perioperative management of anticoagulated patients. Obstet Gynecol Clin N Am 2006; 33: 493-7.

Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. Thromb haemost 2009; 101: 428-38.

Lambert JR, Auntin SK, Peebles D, Cohen H. Audit of per-delivery use of unfractionated heparin in women on therapeutic low molecular weight heparin. Br J Haematol 2008: 142: 453-6.

¿Cuál es la forma ideal de finalización de la gestación en la paciente con antecedente de ETEV en el actual embarazo? ¿Cesárea o parto vaginal? ¿Inducción o inicio espontáneo?

La cesárea incrementa el riesgo de ETEV en comparación con el parto vaginal más de 6 veces (RR 6,7; 95% IC 4,5-10). El riesgo se duplica si la cesárea se efectúa de forma urgente en vez de electiva.

Además del incremento del riesgo trombótico, la cesárea no está exenta de otros riesgos, por lo que en la mayoría de los casos es preferible el parto vaginal. Su uso debe limitarse a mujeres con causas obstétricas o en aquellos casos en que se prolonga el parto vaginal.

Tampoco debe recomendarse de forma rutinaria para evitar el riesgo hemorrágico en el feto, ya que en otras situaciones asociadas con un incremento del riesgo de hemorragia intracraneal en el momento del parto, como por ejemplo la trombocitopenia inmune primaria, tampoco se recomienda de forma rutinaria la realización de cesárea.

Todas las embarazadas con un ETEV durante la gestación deben considerarse de alto riesgo y, por tanto, precisarán un riguroso seguimiento y un parto planificado que permita suspender la anticoagulación en los plazos recomendados con seguridad para la madre y el feto, minimizando al máximo el tiempo en que la mujer va a permanecer sin anticoagular.

Puntos a destacar

- La cesárea no está exenta de riesgo y no se recomienda de forma rutinaria en gestantes con ETEV.
- El parto electivo permite suspender la anticoagulación en los plazos recomendados con seguridad para la madre y el feto.

Bibliografía

Bates S, Greer IA, Pabinger I, et al. ACCP evidence-base clinical practice guidelines (8th Ed). Venous thromboembolism, thrombophilia, antitrombotic therapy and pregnancy. Chest 2008; 133: 844S-866S.

Chasen ST. Peripartum and perioperative management of anticoagulated patients. Obstet Gynecol Clin N Am 2006; 33: 493-7.

Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. Thromb haemost 2009; 101: 428-38.

¿Cuándo debe empezar movilización una gestante que ha experimentado un episodio agudo de TVP? ¿Y si es un TEP?

En ausencia de estudios efectuados en mujeres embarazadas en los que se comparen las ventajas y riesgos de la movilización temprana frente a la prolongación de reposo tras una ETEV (tanto para el EP como para la TVP), debemos extrapolar las conclusiones de estudios efectuados en pacientes fuera de la gestación.

En un metaanálisis, basado en los registros de estudios controlados de la Cochrane, en el que se incluyeron 3.048 pacientes con TVP, EP o ambos, se analizó incidencia de recurrencia de EP, la progresión de la TVP y la mortalidad, en pacientes anticoagulados a los que se les recomendó una movilización temprana o reposo tras el episodio agudo. La deambulación precoz no se asoció con un incremento de la incidencia de un nuevo episodio de EP (RR 1,03; IC 95% 0,65-1,63, p = 0,90). Por el contrario, en pacientes con movilización temprana, se observaba una tendencia a presentar un menor número de nuevos episodios de EP y de progresión de la TVP (analizados conjuntamente) (RR 0,79; IC 95% 0,55-1,14, p = 0,21), y de nuevos EP y mortalidad (RR 0,79; IC 95% IC 0,402-1,56, p = 0,5), que los pacientes que efectuaron reposo. Los resultados de este estudio no avalan la recomendación de que los pacientes con un episodio agudo de ETEV deben hacer de forma sistemática reposo.

Puntos a destacar

- Después de un episodio de ETEV agudo, la deambulación puede iniciarse de forma temprana en gestantes anticoaguladas.

Bibliografía

Aissaoui N, Martins E, Mouly S, et al. A meta-analysis of best rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. Inter J Cardiol 2006; 137: 37-41.

Chasen ST. Peripartum and perioperative management of anticoagulated patients. Obstet Gynecol Clin N Am 2006; 33: 493-7.

¿Puede tener algún valor el dímero D en la exclusión del enfermedad tromboembólica venosa durante la gestación?

El dímero D es de gran utilidad en el screening de la enfermedad tromboembólica en la población no gestante. Actualmente, los algoritmos diagnósticos consideran que si el enfermo tiene una probabilidad pretest baja, un dímero D normal permite excluir la enfermedad sin tener que realizar pruebas diagnósticas de imagen. Sin embargo, estos test de predicción no han sido validados en las mujeres gestantes y los valores de dímero D considerados como normales para los diferentes tipos de determinación no son extrapolables a las embarazadas. A lo largo del embarazo, las concentraciones de dímero D aumentan de forma progresiva, debido a los cambios fisiológicos en el sistema de la coagulación, que no se normalizan hasta casi finalizado el puerperio. Además, este parámetro se eleva también en algunas complicaciones de la gestación, como la preeclampsia. Por tanto, en estas circunstancias aumenta la probabilidad de encontrar falsos positivos. Un dímero D normal, sobre todo durante las primeras semanas del embarazo, puede servir para excluir una enfermedad tromboembólica si la mujer tiene una probabilidad baja de presentar la enfermedad.

Recientemente, un estudio multicéntrico ha estudiado la posibilidad de mejorar la especificidad de cinco métodos de determinación del dímero D (dos métodos de ELISA rápidos y tres test de aglutinación con látex) sin empeorar su sensibilidad, modificando los puntos de corte previamente aceptados. En todas las gestantes con trombosis venosa profunda y sin ella, los valores de dímero D se incrementaron a lo largo del embarazo. Las embarazadas con trombosis venosa profunda presentaron cifras mayores que las sanas. Se determinaron puntos de corte más altos para los diferentes métodos basándose en dos criterios: un valor predictivo negativo observado superior o igual al 98% y una especificidad de al menos el 60%. Tras el uso de estos *cut-off* más altos mejoró la especificidad del dímero D (62-79%), manteniéndose una alta sensibilidad (80-100%) para el diagnóstico

de trombosis venosa profunda. Los autores concluyen que, usando puntos de corte mayores que los propuestos para las mujeres no gestantes, se mejora la especificidad del dímero D en las embarazadas, sin deterioro de la sensibilidad. Estos hallazgos necesitan ser confirmados en estudios prospectivos que analicen la utilidad del dímero D con los distintos puntos de corte propuestos, de forma que constituya una herramienta útil, junto con la probabilidad pretest, para la exclusión de la enfermedad.

Puntos a destacar

- El dímero D se eleva a lo largo del embarazo y no se normaliza hasta finalizado el puerperio.
- En la mujer gestante y en la puérpera el dímero D no es de utilidad en el diagnóstico de la ETEV con los puntos de corte utilizados para la población general.

Bibliografía

Chan WS, Ginsberg JS. Diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy: a study in extrapolation or a science in evolution? Expert Rev Cardiovasc Ther 2009; 7: 1479-82.

Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. J Thromb Haemost 2010; 8: 1004-11.

Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, et al. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 148: 27-30.

Nishii A, Noda Y, Nemoto R, et al. Evaluation of D-dimer during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 2009; 35: 689-93.

Rodger M. Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010; 2010: 173-80.

¿Cuáles son los métodos objetivos de diagnóstico de ETEV de elección en la mujer gestante?

Uno de los problemas del diagnóstico de la ETEV en las embarazadas radica en que los síntomas y signos que ocasiona en una gestante

pueden, perfectamente, ser achacados al propio embarazo. Frecuentemente estas mujeres acuden a los servicios de urgencias aquejando hinchazón de las piernas en una gestación avanzada, disnea que puede atribuirse a la compresión por el útero grávido, taquicardia explicable por el embarazo o taquipnea. Por tanto, la sospecha clínica es muy importante para llegar al diagnóstico en este grupo de pacientes. El retraso en identificar una enfermedad tromboembólica en una gestante coloca a la enferma en una situación de riesgo para su vida. Debido a esto, todas las mujeres con síntomas y signos sugestivos de ETEV deben ser sometidas a pruebas objetivas para descartar o confirmar esta enfermedad.

Aproximadamente el 80% de los eventos trombóticos venosos relacionados con la gestación son trombosis venosa profunda y el 20% tromboembolismo pulmonar. Un tercio de las TVP y la mitad de los TEP ocurren en el puerperio. Durante el embarazo, las TVP suelen ser proximales y se localizan predominantemente en la pierna izquierda.

En la población no gestante se han desarrollado y validado modelos clínicos de predicción de la TVP y del TEP, que combinan el uso de dímero D y los métodos de imagen. Sin embargo, estos modelos no han sido suficientemente validados en las embarazadas. Las características clínicas son diferentes, ya que las gestantes son mujeres más jóvenes, y presentan menos comorbilidades, como el cáncer o cirugía, que las mujeres sin embarazo. En este sentido, se han descrito tres variables objetivas como predictivas de TVP en la mujer gestante: la localización de los síntomas en la pierna izquierda, la diferencia de diámetro de la pantorrilla en más de 2 centímetros y la aparición de los síntomas en el primer trimestre. En los casos en los que la sospecha clínica sea alta se debe iniciar el tratamiento anticoagulante mientras se realizan las exploraciones complementarias.

La ecografía de compresión de las piernas es el primer test que se debe practicar en una mujer embarazada con sospecha de TVP. Las enfermas con una ecografía patológica, definida como la presencia

de un segmento de vena poplítea o más proximal no compresible, pueden ser diagnosticadas de ETEV y tratadas adecuadamente. Sin embargo, la ecografía de compresión es menos segura en la zona de la venas de la pantorrilla y en la vena ilíaca. Ante un cuadro clínico sugestivo de trombosis de vena ilíaca por presentar hinchazón de toda la pierna, dolor abdominal bajo o lumbar, o dificultad para la compresión de la vena femoral, puede ser de ayuda el eco-Doppler pulsado al poner de manifiesto la ausencia de flujo en la zona alta de la vena femoral, lo que sugiere dicha trombosis ilíaca. En estos casos, se debe iniciar el tratamiento y se puede: o repetir la eco-Doppler en 5-7 días y, si entonces es negativa, suprimirlo, o bien realizar una resonancia nuclear magnética de la zona del trombo, si está disponible (sin gadolinio).

En el caso de sospecha de TEP, la mayoría de los autores también recomiendan comenzar por la realización de una ecografía de los miembros inferiores. Si esta técnica es positiva, se continúa con el tratamiento sin tener que realizar más pruebas diagnósticas. Si es negativa y persiste la sospecha clínica de TEP, existen dos posibles vías de diagnóstico: realizar una radiografía de tórax y una gammagrafía de ventilación/perfusión o directamente practicar una angiografía pulmonar por tomografía computarizada helicoidal (angio-TAC). La radiación recibida por el feto durante con una gammagrafía pulmonar es de 0,07- 0,170 mGy, mayor que con el angio-TAC pulmonar (0,003-0,077 mGy). Ambas dosis están muy por debajo del umbral de teratogenicidad (5-150 mGy). El único riesgo teórico de exposiciones intraútero menores de 50 mGy es la inducción de tumores, pero la incidencia es muy baja. Sin embargo, el angio-TAC expone a la madre a dosis no despreciables de radiación (hasta de 35 mGy por mama por angio-TAC, 0,25 mGy en mamas tras gammagrafía pulmonar). El efecto carcinogénico latente de la radiación es incierto, pero se estima que el riesgo a lo largo de la vida de sufrir un carcinoma de mama aumenta después de una dosis de radiación 10 mGy en mujeres menores de 35 años. Durante la realización del angio-TAC,

tanto la madre como el feto están expuestos a contraste yodado. Por este motivo, tras el parto se debe descartar el hipotiroidismo en el niño. Por otra parte, el angio-TAC aporta otras ventajas, como son la visualización de pequeños defectos arteriales periféricos y la realización de diagnósticos alternativos que puedan explicar los síntomas de la paciente. Aunque algunos autores se decantan claramente por la gammagrafía pulmonar, la elección de un método u otro podría estar basada en la adaptación del proceso diagnóstico a los deseos y características de cada paciente, y a la disponibilidad de medios y experiencia de cada centro.

Puntos a destacar

- El retraso en el diagnóstico de una enfermedad tromboembólica venosa en una mujer embarazada puede poner su vida en peligro, por ello se deben practicar pruebas objetivas que confirmen o descarten esta enfermedad en las gestantes con síntomas o signos sugestivos de ETEV.
- La primera técnica de exploración que se debe practicar en una mujer gestante con sospecha de ETEV sin signos de inestabilidad hemodinámica es la ecografía de compresión de las extremidades inferiores.

Bibliografía

Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al; RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost 2007; 97: 186-90.

Chan WS, Ginsberg JS. Diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy: a study in extrapolation or a science in evolution? Expert Rev Cardiovasc Ther 2009; 7: 1479-82.

Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFt" field? Ann Intern Med 2009; 151: 85-92.

Chunilal SD, Bates S. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management. Thromb Haemost 2009; 101: 428-38.

Nijkeuter M, Ginsgerb JS, Huisman MV. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review. J Thromb Haemost 2006; 4: 496-500.

¿Cuánto debe durar el tratamiento en caso de una enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo o puerperio?

Actualmente no disponemos de estudios prospectivos que determinen la duración del tratamiento anticoagulante en una enfermedad tromboembólica desarrollada durante la gestación. En general, en un primer evento de trombosis venosa en el embarazo, se recomienda una duración del tratamiento anticoagulante de al menos 6 meses, que debe abarcar hasta las 6 semanas posparto. Algunos autores aconsejan prolongar esta terapia hasta los 3 meses posparto, ya que el riesgo de recurrencia es muy alto en este periodo. Determinados casos son candidatos a un tratamiento prolongado e incluso indefinido, como las mujeres que han desarrollado una trombosis venosa o un tromboembolismo pulmonar durante el embarazo y presentan criterios de síndrome antifosfolípido, o aquellas con una enfermedad tromboembólica venosa recurrente. No existen recomendaciones específicas para las mujeres que presentan una recurrencia de la trombosis en la gestación desencadenada por un factor de riesgo transitorio añadido, como la inmovilización o la cirugía.

Puntos a destacar

- La duración del tratamiento de una ETEV en una gestante debe ser al menos de 6 meses y tiene que incluir el puerperio.

Bibliografía

Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 844S-886S.

Bauersachs R. Threatment of venous thromboembolism during pregnancy. Thromb Res 2009; 123 (Suppl 2): S45-50.

Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. Lancet 2010; 375: 500-12.

Che Yaakob CA, Dzarr AA, Ismail AA, et al. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2010; 6: CD007801.

¿Cuál es el manejo anteparto de las pacientes con antivitamina K?

En general, el uso de antivitaminas K durante el embarazo debe de ser evitado por el riesgo de producir embriopatía en los fetos expuestos, sobre todo durante el primer trimestre. Pero en determinadas mujeres portadoras de prótesis valvulares cardiacas del alto riesgo de trombosis o embolización, o en aquellas que ya han sufrido una de estas complicaciones, se puede valorar el tratamiento anticoagulante oral durante el embarazo. Sin embargo, la anticoagulación oral puede asociarse a hemorragias fetales, ya que el hígado del feto es inmaduro y sus niveles de factores vitamina K dependientes son bajos. Este peligro aumenta considerablemente durante el traumatismo que supone el parto. Por este motivo, en estas gestantes que han desarrollado el embarazo bajo el tratamiento con antivitaminas K se debe sustituir este tipo de anticoagulación por heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes y bien ajustadas, unas 3 semanas antes de la fecha prevista del parto.

En los casos en los que se presenta el parto y la mujer está en tratamiento con anticoagulación oral, se sugiere contrarrestar el efecto del anticoagulante oral y realizar una cesárea, ya que el riesgo de hemorragia cerebral en el feto durante un parto vaginal en una mujer anticoagulada es muy alto.

Una vez finalizado el parto y controlada la hemorragia secundaria al mismo se debe de reiniciar el tratamiento anticoagulante con antivitaminas K.

Puntos a destacar

- En los casos excepcionales de mujeres que reciben anticoagulantes orales durante el embarazo, se debe sustituir AVK por HNF o por HBPM con un buen ajuste de dosis 3 semanas antes de la fecha prevista de parto.

Bibliografía

Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6 Suppl): 844S-886S.

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). J Am Coll Cardiol 2008; 52: e1-142.

Iung B. The valve patient and pregnancy. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6: 1249-58.

¿Cuáles son las indicaciones de la heparina no fraccionada en la gestante?

La heparina no fraccionada no atraviesa la barrera placentaria y es segura para el feto. Sin embargo, su uso no es de elección en la mujer gestante, ya que el embarazo altera sus propiedades farmacocinéticas, reduciendo su biodisponibilidad, aumentando la variabilidad de la respuesta a la misma y dificultando el ajuste del tratamiento mediante el control del TTPA. Además, presenta un mayor riesgo de trombopenia y de fracturas por osteoporosis que las heparinas de bajo peso molecular. Su uso está indicado en la gestante con enfermedad tromboembólica venosa cuando no se pueden utilizar las HBPM, como en las mujeres con insuficiencia renal aguda, o cuando existe una necesidad urgente de revertir el efecto anticoagulante de las heparinas en un corto plazo de tiempo, como en los casos de alto riesgo de sangrado o cirugía inminente. Ésta es la situación de las gestantes que desarrollan una trombosis venosa proximal o un tromboembolismo pulmonar durante las 4 semanas antes del la fecha prevista del parto. En estos casos, la retirada del tratamiento anticoagulante durante un tiempo prolongado, como serían las 24 horas antes del parto, puede conllevar un alto peligro de recurrencia de la TVP o del TEP. Por este motivo, estaría indicado el tratamiento con heparina no fraccionada

por vía intravenosa en los días previos al parto, ya que permitiría su supresión 4-6 horas antes del alumbramiento, iniciándola en cuanto se controle la hemorragia posparto, con lo que la duración del tiempo sin anticoagulación se reduce de forma importante.

Puntos a destacar

- La heparina no fraccionada puede estar indicada en las mujeres embarazadas con ETEV y alto riesgo de embolismo pulmonar que impida la supresión del tratamiento anticoagulante durante al menos 24 horas.

Bibliografía

Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 844S-886S.

Bauersachs R. Threatment of venous thromboembolism during pregnancy. Tromb Res 2009; 123 (suppl 2): S45-S50.

Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. Lancet 2010; 375: 500-12.

Miller MA, Chalhoub M, Bourjeliy G. Peripartum pulmonary embolism. Clin Chest Med 2011; 32: 147-64.

¿Está indicada la colocación de filtros de vena cava en periparto en gestantes con embolismo pulmonar?

No existe indicación, excepto en los casos ya extrapolables de otros pacientes, en los que sea imposible anticoagular a la paciente por motivos de riesgo de sangrado, alergias, etc., teniendo en cuenta su escasa utilidad fuera del periodo agudo, del riesgo de la intervención en una paciente ya inestable y el riesgo de migración por la congestión uterina, en ese embarazo y próximos embarazos.

Hay otras posibilidades que se han utilizado, como los filtros renales, ya que no están en contacto con el útero gravídico, pero aunque existe una serie publicada con buenos resultados, se da la posibilidad

de trombosis del filtro a ese nivel, con todos los problemas que ello conllevaría para la mujer embarazada.

Puntos a destacar

- Las indicaciones de los filtros de cava en las gestantes serían las mismas que en la población general: contraindicación o fracaso de la anticoagulación.
- En los casos en los que la retirada del tratamiento anticoagulante en la proximidad del parto suponga un alto riesgo de embolia pulmonar se puede valorar la colocación de un filtro de cava transitorio y su retirada días después.
- No existe indicación, excepto en los casos ya extrapolables de otros pacientes, de que sea imposible anticoagular a la paciente por motivos de riesgo de sangrado, alergias, etc.

Bibliografía

Bates SM, Chair MS, Greer IA, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. Chest 2008; 133: 844S-886S.

Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis: Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med 1998; 338: 409-15.

Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011; 123 (16): 1788-830.

Milford W, Chadha Y, Lust K. Use of a retrievable inferior vena cava filter in term pregnancy: case report and review of literature. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2009; 49 (3): 331.

O'Keeffe SA, McGrath A, Ryan JM, Byrne B. Management of a massive pulmonary embolism in a pregnant patient with mechanical fragmentation followed by delayed catheter-directed thrombolysis in the early postpartum period. J Matern Fetal Neonatal Med 2008; 21: 591-4.

Thomas LA, Summers RR, Cardwell MS. Use of Greenfield filters in pregnant women at risk for pulmonary embolism. South Med J 1997; 90 (2): 215.

¿Qué pautas de anticoagulación se recomiendan en gestantes con válvulas protésicas?

Uno de los más importantes problemas que presenta la mujer portadora de una válvula cardiaca metálica cuando queda embarazada es la necesidad de continuar con el tratamiento anticoagulante durante toda la gestación. Además, el estado de hipercoagulabilidad que se desarrolla a lo largo del embarazo aumenta la posibilidad de los eventos tromboembólicos originados en la prótesis.

Las antivitamina K son la opción en las portadoras de válvulas protésicas no embarazadas. Sin embargo, estos fármacos atraviesan la barrera placentaria y conllevan un riesgo de un 5% de embriopatía, sobre todo si se usan durante la 6.ª-12.ª semanas de gestación, y de anomalías en el sistema nervioso central de los fetos expuestos en el segundo y tercer trimestre. Por otra parte, pueden ocasionar hemorragias en el feto y hemorragias intracraneales en el mismo durante el parto vaginal, sobre todo si se hace necesaria la utilización de fórceps. Sin embargo, el riesgo de embriopatía relevante es bajo cuando se usan menos de 5 mg de warfarina al día.

Las heparinas no atraviesan la barrera la barrera placentaria y son seguras para el feto. Pero algunos estudios han mostrado que tanto la HNF como las HBPM se pueden asociar a un alto riesgo de trombosis de la válvula o de embolias periféricas en las mujeres embarazadas, sobre todo si se usan sin un ajuste de dosis estricto mediante el TTPA (dos veces su valor normal) en el caso de la heparina no fraccionada o mediante monitorización de la actividad anti-Xa para las heparinas de bajo peso molecular.

La elección del régimen de anticoagulación en una embarazada portadora de una prótesis metálica valvular es difícil. La mujer debe de ser informada antes de la gestación de los riesgos que ésta comporta para su vida y de los posibles efectos adversos del tratamiento para el feto. Se debe evaluar el riesgo trombótico de cada paciente en relación con el tipo de prótesis, los requerimientos de dosis de

antivitaminas K, la buena adherencia de la mujer al tratamiento y los antecedentes de tromboembolismo previo. Hay que tener en cuenta que las prótesis de generaciones antiguas o en posición mitral comportan mayor riesgo de trombosis/embolismo. Además, la gestación modifica la respuesta a la heparina del TTPA, y un ratio de 1,4 puede ser escaso para mantener un buen nivel de anticoagulación con HNF, siendo preferible alcanzar un ratio de 2.

Los regímenes propuestos por las guías son.

• Antivitaminas K durante todo el embarazo con INR entre 2,5-3,5, excepto durante las semanas 6.ª a la 12.ª en las que se sustituirán por HNF o HBPM y en los días previos al parto.

• HNF durante todo el embarazo con dosis ajustadas de forma estricta con TTPA dos veces el control.

• HBPM en dos dosis ajustadas cada 12 h para alcanzar una actividad anti-Xa entre 0,7-1,2 a las 4 h de la administración.

• En los casos de mujeres con muy alto riesgo de fenómenos trombóticos/embólicos, como aquellas portadoras de prótesis metálicas de generaciones antiguas o en posición mitral o con historia de trombosis/embolismo previo, se sugiere el tratamiento con antivitaminas K durante todo el embarazo, a pesar del riesgo de embriopatías y reemplazar éste por HNF o HBPM en los días cercanos al parto.

• En las mujeres con válvulas protésicas con alto riesgo de trombosis/embolismo se recomienda añadir ácido acetilsalicílico a dosis bajas (100 mg/día).

Puntos a destacar

- Cuando una mujer portadora de una prótesis valvular cardiaca queda embarazada, hay que evaluar el riesgo tromboembólico individual, dependiendo del tipo de prótesis, del antecedente de tromboembolismo previo y de la adherencia al tratamiento. Una vez evaluado el riesgo, se optará por el régimen terapéutico más acorde a sus peculiaridades, consensuándolo con la paciente.

Bibliografía

Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 844S-886S.

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). J Am Coll Cardiol 2008; 52: e1-142.

Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. Arch Intern Med 2000; 160: 191-6.

Iung B. The valve patient and pregnancy. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6: 1249-58.

¿Cuáles son los principales síntomas clínicos de la enfermedad tromboembólica venosa en la mujer embarazada?

La enfermedad tromboembólica venosa incluye la TVP y el TEP (este último constituye una de las principales causas de mortalidad materna en los países desarrollados). Su incidencia oscila entre 0,6 a 1,3 episodios por 1000 partos, lo que supone un aumento de riesgo entre 5 y 10 diez veces al que presentan las mujeres de edad comparable no gestantes. Globalmente, los episodios más frecuentes son los de TVP y con mucha menor frecuencia el TEP. Los primeros suelen aparecer anteparto (con igual frecuencia en cada uno de los trimestres), mientras que el EP presenta una predominancia posparto (entre un 40% y un 60% de los ETEV en las 6 primeras semanas posparto son EP).

La gran mayoría de las TVP acontecen en el lado izquierdo (90%) y tienen localización proximal (iliofemoral, 72%). Mucho menos frecuentes son las TVP poplíteas (9%). Las primeras predisponen con mayor frecuencia que las segundas al desarrollo de EP.

La mayoría de los síntomas son inespecíficos y similares a los que acontecen en la paciente no gestante. Dolor, tumefacción, edema y diferencia de diámetro en la extremidad afecta respecto a la contralateral son las manifestaciones clínicas más comunes de la TVP, mientras que la disnea, taquicardia, palpitaciones, leucocitosis constituyen las más comunes del TEP.

Otras manifestaciones menos frecuentes, propias de las trombosis pélvica, son el dolor hipogástrico (debido al establecimiento de circulación colateral y periovárica) junto a la febrícula y leucocitosis que acompañan con frecuencia a la trombosis. Su asociación obliga al diagnóstico diferencial con las infecciones urinarias y la apendicitis.

La gran similitud entre las manifestaciones de la ETEV y los síntomas propios del embarazo –sobre todo en sus fases avanzadas– son en parte responsables de la dificultad diagnóstica existente y de que un porcentaje no despreciable de los episodios de ETEV gestacionales tarden en ser diagnosticados.

Tener siempre presente la posibilidad de esta entidad, evaluar en cada paciente los factores de riesgo trombótico individuales (algunos de los cuales son fácilmente reconocibles: edad > 35 años, obesidad, cesárea, multiparidad, hábito tabáquico, reposo en cama durante más de 4 días, hemorragia, infección sistémica, etc.) y una actitud activa ante la sospecha diagnóstica (tanto desde el punto de vista de iniciar procedimientos diagnósticos como terapéuticos) son elementos necesarios, si queremos disminuir la mortalidad por esta entidad, que hasta hace poco era la principal causa de muerte en la gestante en los países industrializados (Reino Unido). La dificultad diagnóstica se agrava si tenemos en cuenta que el test de Wells no se halla validado en la gestación.

Puntos a destacar

- Se requiere un alto índice de sospecha para el diagnóstico de la TVP durante el embarazo.

- Los síntomas de la entidad mimetizan los propios de la gestación. Dolor, tumefacción y edema en la extremidad afecta son los más frecuentemente observados.

Bibliografía

Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. Lancet 1999; 353: 1258-65.

Lindhagen A, Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbook T. Late venous function in the leg after deep venous thrombosis occurring in relation to pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 348-52.

Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. Scot Med J 1996; 41: 83-6.

Mc Coll M, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. Thromb Haemost 1997; 78: 1183-8.

¿Cuál es la incidencia y principales localizaciones del tromboembolismo venoso en la mujer embarazada?

El embarazo supone un incremento de riesgo trombótico tanto arterial (accidente vascular cerebral y ataques cardiacos) como venoso (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar).

Dicho incremento es más importante para la ETEV: entre 4 a 8 veces durante el periodo anteparto frente a 3-4 veces en la arterial. En el periodo posparto, el riesgo es aún mayor (20 veces para la ETEV) y con un aumento similar en la trombosis arterial.

La prevalencia total de la enfermedad tromboembólica durante el embarazo (arterial y venosa) es de 2/1.000; la mayoría de los episodios son venosos (80%) y sólo un 20% arteriales.

Esta incidencia es distinta en pacientes con antecedentes de TVP previa. Aunque es posible dibujar distintos escenarios de acuerdo a diversas características, la frecuencia global oscila entre un 0% a un 12%.

La incidencia de ETEV en la embarazada (desde la concepción hasta el parto) obtenida de estudios retrospectivos de cohorte, se estima entre 5 a 12 episodios por 10.000 embarazos. Estos datos su-

ponen una frecuencia entre 7 a 10 veces superior a la que presentan controles de la misma edad y sexo no gestantes.

En el puerperio (desde el parto y en las primeras 6 semanas) la incidencia de ETEV es de 3 a 7 episodios / 10.000 partos, aproximadamente 15 veces superior a los controles.

La mayoría de los episodios de ETEV anteparto consisten en TVP (aproximadamente un 70%), mientras que sólo un 30% son episodios de EP. Esta distribución varía en el puerperio, en el que los episodios de EP aumentan hasta llegar a la mitad (40-60%) del total de episodios (40-60%).

En la gestante la mayoría de los episodios de TVP (85-90%) tienen lugar en el lado izquierdo frente a sólo un 55% en la no embarazada. Aunque con exactitud no se conoce el mecanismo íntimo de esta preponderancia, existen razones anatómicas que, al parecer, justifican esta lateralidad.

Las TVP tienden a ser (72%) de localización proximal (iliofemoral) y de carácter masivo. Sólo un 9% de las TVP tienen lugar en las venas de la pantorrilla (Greer, 1999).

La TVP pélvica aislada es también más frecuente en el embarazo. En un estudio prospectivo multicéntrico en el que se comparó su frecuencia en el embarazo con un grupo control, resultó ser notablemente superior en el grupo de embarazo: 11% 6/53 frente a un 1% (17/5.451) el de no gestantes.

Puntos a destacar

- La incidencia de ETEV en el embarazo es de alrededor de un 1/1.000.
- La mayoría de los episodios de TVP son de localizacion iliofemoral y en el lado izquierdo.

Bibliografía

Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5451 patients with ultrasound-confirmed deep venous thrombosis. Am J Cardiol 2004; 93: 259-62.

Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. Lancet 1999; 353: 1258-65.

Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30 year population based study. Ann Intern Med 2005; 143: 697-706.

James AH , Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the psotprtum period: incidence, risk factors and mortality. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 1311-5.

James AH, Jamison MG, Biswas MS, et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. Circulation 2006; 113: 1564-71.

James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy an the puerperium: Obstet Gynecol 2005; 106: 509-16.

¿Cuándo debe suspenderse y reinstaurarse la HBPM tras la realización de una anestesia peridural en el parto?

Las guías y expertos recomiendan que exista un intervalo entre la última dosis de HBPM y la práctica de anestesia regional. Dicho intervalo se establece en función de asegurar una hemostasia normal en el momento de la punción y colocación del catéter. La complicación más temible de la anestesia peridural es el desarrollo de un hematoma espinal, de extrema gravedad para la paciente.

La frecuencia de esta complicación con el uso concomitante de anestesia peridural y HBPM parece ser muy baja. En una revisión extensa publicada en los años 1992 y 1993 por Bergquist, se registró un sólo caso en 19.003 procedimientos realizados en Europa.

Su frecuencia en la paciente obstétrica es extremadamente baja y, probablemente, se sitúe, como señala Moen, en torno a 1/200.000 procedimientos. Esta incidencia resulta notablemente inferior a la observada en pacientes de mayor edad con AVK. Hasta el 2010, en que se publicó la tercera edición de las recomendaciones de la American Society Regional Anesthesia (ASRA), no se habían recogido casos de hematoma espinal como complicación de técnicas de anestesia peridural en pacientes obstétricas que estuvieran en tratamiento con HBPM.

En ausencia de series suficientemente largas, la ASRA admite que las recomendaciones para la paciente gestante que requiera anestesia en el parto sean las mismas que las existentes para la población general (nivel de evidencia 2C).

Se recomienda que la colocación del catéter tenga lugar como mínimo 12 horas después de la última dosis de HBPM profiláctica. En aquellas pacientes que reciban dosis terapéuticas, la práctica de anestesia peridural debe posponerse hasta al menos 24 horas de la última dosis. Es importante recordar que dicho intervalo debe respetarse independientemente de que la HBPM se administre en una o en dos dosis. Estas recomendaciones coinciden con las efectuadas por otras entidades científicas, como la Sociedad Alemana de Anestesia Locorregional y Medicina Intensiva, la Asociación Belga de Anestesia Regional, la Asociación Europea de Anestesia Regional y Medicina del Dolor y el American College of Chest Physicians.

Tras el parto, la conducta habitual es la retirada inmediata del catéter de peridural. En este contexto, la siguiente dosis profiláctica puede administrarse al cabo de 4-6 horas y siempre teniendo en cuenta el riesgo hemorrágico asociado al tipo de parto. En los casos en que convenga mantener por más tiempo el catéter, la cánula no debe extraerse hasta 12 horas después de la última inyección de HBPM.

La **Tabla 4** recoge algunos de los factores de riesgo conocidos de hematoma espinal.

Un dato que resulta de interés es conocer que los niveles de anti-Xa no deben utilizarse como predictivos del riesgo de hematoma o sangrado (grado 1A).

Puntos a destacar

- En pacientes en tratamiento con HBPM, la práctica de anestesia peridural debe tener lugar, como mínimo, 12 horas después de la última dosis profiláctica y 24 horas tras la última dosis terapéutica.

Tabla 4. Variables asociadas a hematoma espinal
Factores dependientes del paciente
• Sexo femenino
• Edad avanzada
• Espondilitis anquilopoyética o estenosis espinal
• Insuficiencia renal
Factores anestésicos
• Punción o colocación del catéter traumáticas
• Técnica epidural (comparada con la espinal)
Factores dependientes de la HBPM
• Administración preoperatoria o intraoperatoria
• Administración HBPM en el postoperatorio precoz
• Administración concomitante de fármacos anticoagulantes o antiplaquetares
• Administración de HBPM en dos dosis al día

HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

- La reanudación del tratamiento con HBPM tras la retirada del catéter puede realizarse (a dosis tromboprofilácticas) al cabo de unas 6 horas.

Bibliografía

Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural/spinal anaesthesia V is there a risk? Acta Anaesthesiol Scand 1992; 36: 605-9.

Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Risk of combining low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural or spinal anesthesia. Semin Thromb Hemost 1993; 19 (suppl 1): 147-51.

Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). Reg Anesth Pain Med 2010; 35 (1): 64-101.

Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. Anesthesiology 2004; 101: 950-9.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2010.

Implicaciones de la hemostasia en mujeres con complicaciones vasculares gestacionales

Amparo Santamaría[1], Óscar Martínez Pérez[2], Manel Casellas[3]

[1] Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [2] Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. [3] Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

¿Está justificado hoy en día el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular en mujeres con trombofilia hereditaria y complicaciones vasculares gestacionales?

Sí, ya que en un principio estamos tratando de prevenir la enfermedad tromboembólica durante el embarazo y puerperio. En cuanto a las complicaciones vasculares gestacionales, no existen actualmente estudios con nivel de evidencia A o B que estén bien diseñados como para justificar el uso o el no uso de heparinas de bajo peso molecular para evitar que se produzcan abortos, entre otros. Lo que sí existen son estudios *in vitro* del papel beneficioso de la HBPM en la implantación, placentación y mantenimiento del embarazo en mujeres con defectos trombofílicos. Con esa base biológica a favor de la HBPM y estudios en los que se aumenta la probabilidad de llevar a término el embarazo de un 50% hasta un 70-80% de los casos, se aconsejaría profilaxis siempre que la paciente se incluya en el proceso de decisión terapéutica **(Tabla 1)**.

Puntos a destacar

- En las mujeres con trombofilia y malos antecedentes obstétricos, en la actualidad está indicado el tratamiento, ya que en un principio estamos tratando de prevenir la enfermedad tromboembólica durante el embarazo y puerperio.

Tabla 1. Efecto de la heparina en mujeres con complicaciones vasculares gestacionales asociadas a trombofilia

Estudio	Tratamiento	Población a estudio	Resultados
Rai *et al.*, 1997	BDA *vs*. BDA más HNF	90 mujeres con abortos de repetición y AAF positivos	Las BDA y HNF se asociaron a un aumento significativo de niños vivos
Brenner *et al.*, 2000	Enoxaparina 40 mg (un solo déficit trombofílico) *vs*. enoxaparina 80-120 mg (defectos combinados)	50 mujeres con trombofilia y pérdidas fetales	Enoxaparina era segura y eficaz en la prevención de pérdidas fetales
Kupferminc *et al.,* 2001	HBPM a partir de la 8-12 sem. gestacional hasta 6 sem. posparto más BDA desde la semana hasta las semanas 37-38	33 mujeres portadoras de trombofilia con una CVG previa	Mejoría significativa en el peso al nacer y edad gestacional en los embarazos con HBPM
Carp *et al.*, 2003	Enoxaparina *vs*. no tratamiento	85 mujeres con trombofilia y abortos de repetición	70,2% de las mujeres tratadas tuvieron niños comparado con 43,8% en las no tratadas, pero sin alcanzar significación estadística
Grandone *et al*, 2002	HNF o enoxaparina *vs*. AAS	25 mujeres con FVL y/o factor II mutación y CVG	HBPM a dosis de bajo riesgo ayudaron a prevenir las CVG
Gris *et al*, 2004	HBPM *vs*. AAS solo desde la semana gestacional 8 o amenorrea tras un test positivo de embarazo	160 mujeres con solo episodio de aborto desde la semana 10 asociado con FVL, FII mutación y déficit de proteína S	Mejoría importante en el número de nacidos vivos en las mujeres tratadas
Paidas, 2004	Enoxaparina, dalteparina o HNF	41 pacientes con trombofilia y CVG	80% reducción del riesgo de tener una CVG comparado con embarazos no tratados
Mello *et al*, 2005	41 pacientes tratados con dalteparina desde test de embarazo positivo y 39 no tratadas	80 mujeres con historia de preeclampsia con el genotipo de la enzima ACE	HBPM redujo la recurrencia de preeclampsia y mejoraba el flujo maternofetal y la presión sanguínea de las mujeres
Leduc *et al*, 2007	Dalteparina, AAS más dalteparina y AAS solo	43 mujeres con al menos un embarazo con CVG y trombofilia hereditaria	AAS solo y dalteparina sola prevenían de manera similar la aparición de CVG. AAS y dalteparina reducían significativamente entre 20-30% el riesgo de CVG

ASS: ácido acetilsalicílico; ACE: enzima convertidora de la angiotensina; BDA: dosis bajas de ácido acetilsalicílico; CVG: complicaciones vasculares gestacionales; FVL: factor V Leiden; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

- En cuanto a las complicaciones vasculares gestacionales, no existen actualmente estudios con nivel de evidencia A o B que estén bien diseñados como para justificar el uso o el no uso de HBPM para evitar que se produzcan abortos, entre otros.

Bibliografía

Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. Thromb Haemost 2000; 83 (5): 693-7.

Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. J Thromb Haemost 2003; 1 (3): 433-8.

D'Ippolito S, Santamaría A, Veglia M, et al. Low molecular weight heparin in obstetric care. A review of the literature. Reprod Sci 2011; 18 (7): 602-13.

Dendrinos S, Kalogirou I, Makrakis E, et al. Safety and effectiveness of tinzaparin sodium in the management of recurrent pregnancy loss. Clin Exp Obstet Gynecol 2007; 34 (3): 143-5.

Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. Cochrane Database Syst Rev 2010 Jun 16; (6): CD006780.

Dodd JM, Sahi K, McLeod A, et al. Heparin therapy for complications of placental dysfunction: a systematic review of the literature. Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87 (8): 804-11.

Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D, et al. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. Fertil Steril 2002; 78 (2): 371-5.

Gris JC, Mercier E, Quéré I, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. Blood 2004; 103 (10): 3695-9.

Hirsh J, Bates SM, Greer IA, et al. Evidence-based clinical practice guidelines American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: venous thromboembolism, thrombophilia. Chest 2008; 133: 844-86.

Kupferminc MJ, Fait G, Many A, et al. Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. Hypertens Pregnancy 2001; 20 (1): 35-44.

Leduc L, Dubois E, Takser L, et al. Dalteparin and low-dose aspirin in the prevention of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. J Obstet Gynaecol Can 2007; 29 (10): 787-93.

Mello G, Parretti E, Marozio L, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. Hypertension 2005; 46 (6): 1270-4.

Paidas M, Ku DH, Triche E, Lockwood C, Arkel Y. Does heparin therapy improve pregnancy outcome in patients with thrombophilias? J Thromb Haemost 2004; 2 (7): 1194-5.

Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). BMJ 1997; 314 (7076): 253-7.

¿Está justificado hoy en día el tratamiento empírico con heparina de bajo peso molecular en mujeres con complicaciones vasculares gestacionales, pero sin trombofilia conocida?

No, no existe justificación en cuanto a evidencia científica basada en ensayos aleatorizados, a doble ciego con suficientes mujeres incluidas, y con criterios de inclusión uniformes. Además, otro dato importante, es que cuando decimos que no existe trombofilia conocida, hablamos de los estudios de trombofilia que se realizan a personas con trombosis venosa, y que estamos extrapolando un estudio específico de esta patología venosa a mujeres en las que no se ha desarrollado esta enfermedad. Tenemos, por tanto, dos problemas importantísimos: el primero que, según estos estudios de trombofilia, hasta un 60-70% de mujeres podrían tener trombofilia pero no lo sabemos con los conocimientos de trombofilia actuales; y el segundo, si tenemos en cuenta que la tendencia actual es a considerar las complicaciones vasculares gestacionales como una cara de la enfermedad cardiovascular o un factor de riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en el futuro, quizá es hora de hacer estudios más específicos o personalizados de la patología a la que nos estamos enfrentando, es decir, de una enfermedad cardiovascular. Y por ello, no debemos decir a la ligera que "no tiene trombofilia".

Sin embargo, la respuesta puede ser "sí", si tenemos en cuenta que actualmente conocemos mejor el mecanismo de acción, como agente pleiotrópico, no sólo antitrombótico, de la HBPM en el emba-

Tabla 2. Efecto de la heparina en las complicaciones vasculares gestacionales no asociadas a trombofilia

Autores	Tratamiento	Población a estudio	Resultados
Fawzy *et al.*, 2008	Enoxaparina sola, tratamiento combinado de prednisone más AAS y progesterona o placebo	160 mujeres con tres o más pérdidas fetales	Ambos regímenes se asociaron con buenos resultados.
Rey *et al.*, 2009	Dalteparina profiláctica diaria *vs.* no tratamiento	110 pacientes antes de la semana 16 sin trombofilia conocida y CVG previa	Dalteparina se asoció a un menor número de aparición de CVG (5,5% *vs.* 23,6%)
Kaandorp *et al.*, 2010	AAS más nadroparina *vs.* AAS solo *vs.* placebo	310 pacientes con historia de pérdidas fetales recurrentes	El número de nacidos vivos no cambió significativamente entre grupos
Kupferminc *et al.*, 2011	HBPM *vs.* no tratamiento	72 mujeres con compromiso previo CVG sin trombofilia	HBPM mostraban una reducción de recurrencias de CVG

ASS: ácido acetilsalicílico; CVG: complicaciones vasculares gestacionales; HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

razo en todas las fases críticas, como la placentación o implante. Es el mecanismo de acción "anticoagulotóxico", que es un término que se emplea en algunas publicaciones de expertos, intentando explicar los efectos beneficiosos de la HBPM. Y, por tanto, en el caso de que la mujer sea bien informada de los riesgos y beneficios de la HBPM, con su consentimiento informado firmado, se puede ofrecer a la paciente esta terapia "anticoagulotóxica" **(Tabla 2)**.

Puntos a destacar

- La investigación básica nos demuestra que la HBPM tiene efectos beneficiosos como agente pleiotrópico, no sólo antitrombótico, de la HBPM en el embarazo en todas las fases críticas, como la placentación o el implante.

- La utilización de HBPM en estos casos se basa en estudios sin el nivel de evidencia clínico necesario, su utilización será siempre individualizada y con el consentimiento de la paciente. En el caso de que la mujer sea bien informada de los riesgos beneficios de la HBPM, con su consentimiento informado firmado, se puede ofrecer a la paciente esta terapia "anticoagulotóxica".

Bibliografía

D'Ippolito S, Santamaría A, Veglia M, et al. Low molecular weight heparin in obstetric care. A review of the literature. Reprod Sci 2011; 18 (7): 602-13.

Di Simone N, Marana R, Castellani R, et al. Decreased expression of heparin-binding epidermal growth factor–like growth factor as a newly identified pathogenic mechanism of antiphospholipid-mediated defective placentation. Arthritis Rheum 2010; 62: 1504-12.

Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, et al. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. Arch Gynecol Obstet 2008; 278 (1): 33-8.

Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. N Engl J Med 2010; 362 (17): 1586-96.

Kupferminc M, Rimon E, Many A, et al. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. Blood Coagul Fibrinolysis 2011; 22 (2): 123-6.

Rey E, Garneau P, David M, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. J Thromb Haemost 2009; 7 (1): 58-64.

Tersigni C, Di Simone N, Santamaría A, et al. In vitro evidences of heparin effects in embryo implantation and trophoblast development. Reproduction Science 2011 (in press).

¿Cuál es el mejor tratamiento antitrombótico en mujeres con complicaciones vasculares gestacionales? ¿Sólo HBPM? ¿Heparina de bajo peso molecular más ácido acetilsalicílico?

La HBPM es el mejor tratamiento, por sus efectos *in vitro* y porque se han realizado ya varios estudios que demuestran su efecto en la

placenta humana. El hecho de que todavía no tengamos estudios o ensayos clínicos significativos nos lleva a pensar que quizá se deban realizar diseños más realistas y que existen seguramente muchas mujeres cuya causa de CVG, como los abortos de repetición, no se han descartado otras causas como la incompatibilidad feto-madre, por ejemplo.

En algunos casos, se debe considerar de manera sinérgica la utilización de AAS conjuntamente, como el síndrome antifosfolípido con abortos de repetición. En las mujeres con preeclampsia, las recomendaciones actuales hablan de utilizar sólo AAS; aunque, si vemos los últimos estudios *in vitro* de la HBPM como factor antiinflamatorio y su efecto en la angiogénesis, se puede ofrecer a la paciente ambas terapias, sobre todo tendiendo en cuenta que, en muchos casos, la preeclampsia se asocia a crecimiento intrauterino retardado.

En la actualidad, y como pincelada futurista, se están realizando estudios del efecto de las estatinas en la preeclampsia.

Controversia

Algunos colegas responderían que, salvo en las mujeres con síndrome antifosfolípido, el mejor tratamiento antitrombótico en mujeres con complicaciones vasculares gestacionales es el que no se utiliza. Todo es razonable, desde el punto de vista científico, pero siempre, la paciente debe conocer las opciones terapéuticas actuales y estar incluida en el proceso de decisión terapéutica.

Puntos a destacar

- A pesar deque los estudios clínicos son contradictorios, la evidencia del efecto beneficioso a nivel biológico de las HBPM se debe informar a la paciente de la posibilidad de realizar dicha terapia durante el embarazo.
- En cuanto a la utilización de AAS, se debe de tener en cuenta si existe preeclampsia previa o abortos de repetición.

Bibliografía

Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007; 335 (7627): 974.

Dendrinos S, Kalogirou I, Makrakis E, et al. Safety and effectiveness of tinzaparin sodium in the management of recurrent pregnancy loss. Clin Exp Obstet Gynecol 2007; 34 (3): 143-5.

D'Ippolito S, Santamaría A, Veglia M, et al. Low molecular weight heparin in obstetric care. A review of the literature. Reprod Sci 2011; 18 (7): 602-13.

Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. Cochrane Database Syst Rev 2010 Jun 16; (6): CD006780.

Dodd JM, Sahi K, McLeod A, et al. Heparin therapy for complications of placental dysfunction: a systematic review of the literature. Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87 (8): 804-11.

Girardi G. Role of tissue factor in pregnancy complications: crosstalk between coagulation and inflammation. Thromb Res 2011; 127 (Suppl 3): S43-6.

Hirsh J, Bates SM, Greer IA, et al. Evidence-based clinical practice guidelines American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: venous thromboembolism, thrombophilia. Chest 2008; 133: 844-86.

Redecha P, van Rooijen N, Torry D, Girardi G. Pravastatin prevents miscarriages in mice: role of tissue factor in placental and fetal injury. Blood 2009; 113 (17): 4101-9.

¿Qué pacientes con antecedentes de patología obstétrica probablemente relacionadas con trombofilia deben ser candidatas a este estudio?

Las mujeres con antecedentes de complicaciones vasculares gestacionales: abortos de repetición, feto muerto intraútero, CIR, preeclampsia y *abruptio placentae*.

Las complicaciones obstétricas empiezan a ser consideradas como enfermedades cardiovasculares. Hay estudios que demuestran que mujeres con antecedentes de preeclampsia o abortos, a lo largo de su vida, tienen más riesgo de padecer lo que se considera enfermedad cardiovascular convencional como infartos de miocar-

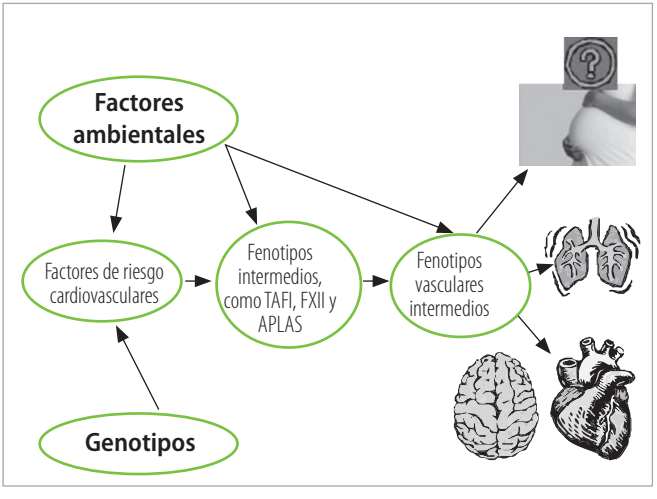

Figura 1. *Enfermedad cardiovascular (o trombosis en general) y las complicaciones vasculares gestacionales.*

dios, infartos cerebrales, etc. Por ello, en los próximos años se deberá incluir de forma asistencial el estudio de posibles factores de riesgo de trombofilia (arterial o venosa) en estas mujeres. En la **Figura 1** se muestra, mediante un esquema, la posibilidad de que las complicaciones vasculares gestacionales sean una nueva cara de la trombosis o enfermedad cardiovascular y, por ello, en los próximos años deberemos tomar más en serio estas complicaciones obstétricas, ya que pueden ser el preludio de enfermedades cardiovasculares y que nos indiquen que estas mujeres tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que otras. Por ello, hay que estudiar posibles fenotipo o genotipos asociados a ambas complicaciones.

Puntos a destacar

- Actualmente es aconsejable realizar el estudio de trombofilia a las mujeres con antecedentes de complicaciones vasculares

gestacionales: abortos de repetición, feto muerto intraútero, CIR, preeclampsia y *abruptio placentae*.

- Los estudios de trombofilia son la extrapolación de los estudios de trombofilia venosa, por ello las conclusiones deben ser cautelosas y en el futuro habrá que plantear realizar estudios más específicos a estas mujeres.

Bibliografía

Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007; 335 (7627): 974.

Hirsh J, Bates SM, Greer IA, et al. Evidence-based clinical practice guidelines American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: venous thromboembolism, thrombophilia. Chest 2008; 133: 844-86.

Santamaría A. Patología trombótica relacionada con la gestación. Profilaxis y tratamiento. Haematologica 2009.

Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. Rhe Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess 2006; 10: 1-110.

¿Qué pacientes con trombofilia y con antecedentes de patología obstétrica probablemente relacionados con trombofilia deben ser candidatas a profilaxis antitrombótica?

1. Pacientes con síndrome antifosfolípido con los siguientes antecedentes:

• Pérdida fetal recurrente definida como la pérdida de más de tres gestaciones de menos de 10 semanas de gestación en el que el estudio de la madre a nivel hormonal y anatómico y el estudio de ambos progenitores a nivel cromosómico sea normal.

• Uno más pérdidas gestacionales de más de 10 semanas con estudio fetal normal anatómico documentado por anatomía patológica o por ecografía prenatal. Recomendamos añadir estudio genético.

• Uno o más partos muy prematuros (antes de la semana 34) con un neonato normal y que se asocia a eclampsia, preeclampsia severa o insuficiencia placentaria contrastada.

2. Pacientes con trombofilia hereditaria y malos resultados perinatales que cumplan unos criterios bien definidos y en el seno de ensayos clínicos, protocolos de investigación o de protocolos de medicamento de uso compasivo conocidos por las pacientes suficientemente referenciados, monitorizados, autorizados y evaluados.

3. Pacientes con alto riesgo de preeclampsia grave. Ácido acetilsalicílico a bajas dosis.

Puntos a destacar

- En las mujeres con síndrome antifosfolípido o trombofilia conocida como déficit de AT o déficits combinados, es recomnedable realizar tromboporfilaxis y, de paso, disminuir el riesgo de aparción de CVG, como los abortos.
- En el resto de trombofilias, se debe considerar el riesgo de trombosis y valorar tratamiento antitrombótico, teniendo en cuenta que, además, podemos mejorar los malos antecedentes obstétricos de estas mujeres.

Bibliografía

Bates S, Greer IA, Pabinger I, et al. ACCP evidence-base clinical practice guidelines (8th Ed). Venous thromboembolism, thrombophilia, antitrombotic therapy and pregnancy. Chest 2008; 133: 844S-866S.

Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007; 335 (7627): 974.

D'Ippolito S, Santamaría A, Veglia M, et al. Low molecular weight heparin in obstetric care. A review of the literature. Reprod Sci 2011; 18 (7): 602-13.

Dendrinos S, Kalogirou I, Makrakis E, et al. Safety and effectiveness of tinzaparin sodium in the management of recurrent pregnancy loss. Clin Exp Obstet Gynecol 2007; 34 (3): 143-5.

Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. Cochrane Database Syst Rev 2010 Jun 16; (6): CD006780.

Dodd JM, Sahi K, McLeod A, et al. Heparin therapy for complications of placental dysfunction: a systematic review of the literature. Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87 (8): 804-11.

Hirsh J, Bates SM, Greer IA, et al. Evidence-based clinical practice guidelines American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: venous thromboembolism, thrombophilia. Chest 2008; 133: 844-86.

Midelldop S. Low molecular weight heparins have no place in recurrent miscarriage. Thrombosis Research 2011; 127 (supl 3): S105-S109.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi Y. International consensus statement on an update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2006: 4: 295-306.

Rodger MA. Anticoagulant prophylaxis for placenta mediated pregnancy complications. Thromb Res 2011; 127 (Suppl 3): S76-80.

En mujeres con trombofilia hereditaria o síndrome antifosfolípido, ¿la profilaxis con HBPM o AAS reduce las complicaciones obstétricas?

Trombofilias hereditarias

La asociación entre trombofilias hereditarias y complicaciones obstétricas debe definirse antes de contestar a esta pregunta. No todas las trombofilias hereditarias están asociadas a complicaciones obstétricas y es preciso conocer a qué complicaciones obstétricas nos estamos refiriendo.

La pérdida fetal recurrente se ha considerado como un mal resultado perinatal, sin tener en cuenta que los abortos de repetición tienen etiologías muy diversas y que éstas son generalmente atribuibles a alteraciones cromosómicas si ocurren antes de la 10 semanas de gestación. Por ello es difícil establecer grupos homogéneos de estudio y comparar trabajos que no tienen una homogeneidad en los casos incluidos. Un 55% de los restos de un aborto en el primer trimestre tienen alteraciones cromosómicas. Cuando evaluamos el tratamiento de un fármaco para evitar un aborto debemos conocer que, en condiciones normales, la mayoría (75%) de los pacientes con

Tabla 3. Riesgo de preeclampsia en mujeres con trombofilia (sección 9.1)*

Tipo de trombofilia	Trombofilia	N.º con trombofilia	RR (IC 95%)
Factor V Leiden (homocigóticas)	4/5	608/1.143	1,87 (0,44-7,88)
Factor V Leiden (heterocigóticas)	161/249	1.790/3.673	219 (1,46-3,27)
Mutación en el gen de la protrombina (heterocigóticas)	42/71	937/2.028	2,54 (1,52-4,23)
MTHFR C677T (homocigóticas)	221/481	1.234/3.205	1,37 (1,07-1,76)
Deficiencia de antitrombina	1/1	57/131	3,89 (0,16-97,19)
Deficiencia de proteína C	3/3	60/104	5,15 (0,26-102,22)
Deficiencia de proteína S	14/20	158/402	2,83 (0,76-102,22)
Anticuerpos anticardiolipina	130/217	803/2.428	2,73 (1,65-4,51)
Anticoagulantes lúpicos (inhibidor inespecífico)	63/89	426/981	1,45 (0,70-4,61)
Hiperhomocisteinemia	37/41	257/364	3,49 (1,21-10,11)

** Los datos se exponen como n/N total. Datos derivados de Rodger* et al.

Tabla 4. Riesgo de desprendimiento placentario en mujeres con trombofilia (sección 9.1)*

Tipo de trombofilia	Trombofilia	N.º con trombofilia	RR (IC 95%)
Factor V Leiden (homocigóticas)	3/3	24/53	8,43 (0,41-171,20)
Factor V Leiden (heterocigóticas)	13/28	64/332	4,70 (1,13-19,59)
Mutación en el gen de la protrombina (heterocigóticas)	10/20	44/400	7,71 (3,01-19,76)
MTHFR C677T (homocigóticas)	3/14	401/183	1,47 (0,40-5,35)
Deficiencia de antitrombina	1/2	26/54	1,08 (0,06-18,12)
Deficiencia de proteína C	1/1	22/66	5,93 (0,23-151,58)
Deficiencia de proteína S	4/8	19/39	2,11 (0,47-9,34)
Anticuerpos anticardiolipina	6/12	44/111	1,42 (0,42-4,77)
Hiperhomocisteinemia	32/42	96/195	2,40 (0,36-15,89)

** Los datos se exponen como n/N total. Datos derivados de Rodger* et al.

Tabla 5. Riesgo de CIR en mujeres con trombofilia (sección 9.2)*

Tipo de trombofilia	Trombofilia	N.º con trombofilia	RR (IC 95%)
Factor V Leiden (homocigóticas)	1/1	60/153	4,64 (0,19-115,68)
Factor V Leiden (heterocigóticas)	25/49	512/1.147	2,68 (0,59-12,13)
Mutación en el gen de la protrombina (heterocigóticas)	25/44	583/1.375	2,92 (0,62-13,70)
MTHFR C677T (homocigóticas)	62/121	460/961	1,24 (0,84-1,82)
Anticuerpos anticardiolipina	7/60	15/800	6,91 (2,70-17,68)

** Los datos se exponen como n/N total. Datos derivados de Rodger* et al.
CIR: crecimiento intrauterino retardado.

dos o tres abortos tendrán un recién nacido vivo sin ninguna intervención.

En pacientes con trombofilia hereditaria hay numerosos trabajos no aleatorizados que sugieren el beneficio del tratamiento con heparinas sobre la pérdida fetal recurrente y, sobre ellos, se vierten críticas por la heterogenicidad de sus casos. El estudio más citado es el que compara dos dosis de enoxaparina (40 mg *vs*. 80 mg) en la prevención de la pérdida fetal. Estos trabajos han sido criticados por el escaso tamaño muestral, la heterogenicidad de las pacientes y la falta de un grupo control. Aunque no hay diferencias entre las dos dosis se establece que el número de complicaciones obstétricas es inferior al esperado.

Otras complicaciones obstétricas

Se denominan en la reciente literatura anglosajona complicaciones vasculares obstétricas a aquellas patologías obstétricas en las que la placenta desempeña un papel relevante y en las que en su fisiopatología hay fenómenos de trombosis o hemorragia **(Tablas 3, 4 y 5)**.

Estos cuadros ocurren frecuentemente en mujeres sin trombofilia y tienen diferente gravedad. Además, pueden aparecer en distintos momentos de la gestación y muchas de las gestaciones con preeclampsia leve finalizan antes de que se pueda instaurar un tratamiento. En otros casos más severos, la preeclampsia coexiste con el CIR o

el *abruptio* sin que podamos diferenciar si estos dos procesos en una paciente con trombofilia son entidades independientes.

Los trabajos mezclan las complicaciones obstétricas con los abortos de repetición y la ausencia de trabajos aleatorizados ha llevado a la mayoría de los autores y guías clínicas a establecer que en las trombofilias hereditarias no hay razones para indicar una profilaxis de estas complicaciones obstétricas con heparina de bajo peso molecular (Guías de la ACCP 2008).

En pacientes con alto riesgo de preeclampsia se admite la profilaxis con AAS a bajas dosis desde edades gestacionales tempranas (recomendación 1B).

Síndrome antifosfolípido

El diagnóstico del síndrome antifosfolípido se basa, fundamentalmente, en el laboratorio y los antecedentes. Por tanto, el tratamiento del síndrome antifosfolípido en la gestación debe tener en cuenta estas cuestiones que son relevantes. Respecto a los criterios de diagnóstico de SAF, se incluyen la pérdida fetal recurrente, aunque existe una serie de patologías obstétricas, como el CIR o el síndrome de HELLP, que se han incluido por algunos autores como criterios de mal resultado perinatal e indicativo de SAF en presencia de los criterios de *laborator* (Rand, 2011). De hecho, las guías de la ACCP recomiendan cribado de SAF en pacientes con tres o más pérdidas gestacionales inexplicables (recomendación 1A) y en pacientes con preeclampsia severa o recurrente o CIR (recomendación 2C).

En pacientes con o sin malos antecedentes obstétricos, pero con antecedentes de trombosis, que reciben un tratamiento anticoagulante oral deben instaurarse protocolos de heparina de bajo peso molecular a las dosis debidas de forma preconcepcional para evitar teratogénesis. En pacientes con SAF pero que no estén en tratamiento con anticoagulantes orales sugerimos profilaxis de la enfermedad tromboembólica con HBPM a dosis profilácticas o intermedias anteparto y posparto (recomendación 2C de la ACCP).

En las pacientes gestantes con síndrome antifosfolípido que presenten, además, malos antecedentes obstétricos existe un consenso en que el uso de heparinas no fraccionada a bajas dosis más dosis bajas de AAS durante la gestación era superior al uso de AAS a bajas dosis sólo para prevenir una nueva pérdida fetal. Un estudio aleatorizado estimó un incremento de la posibilidad de un recién nacido vivo de entre un 41% y un 72% con la combinación de heparina no fraccionada a baja dosis y AAS. Otros trabajos con heparinas no fraccionadas y aspirina también mostraron beneficios. Los dos estudios realizados con HBPM y AAS no encontraron beneficios con la terapia combinada. No conocemos si esta diferencia puede deberse a la heterogeneidad de los pacientes con relación al diagnóstico de SAF, las mezclas de los grupos, la edad gestacional al inicio del tratamiento o el tipo de fármaco (Midelldop, 2011).

En un revisión de 13 estudios con 849 pacientes con pérdida fetal recurrente en el seno de un SAF tratadas con esta combinación, se puso de manifiesto también los numerosos sesgos de localización de los pacientes en las ramas de tratamiento y la redundancia de casos en varios estudios (Empson *et al*., 2005).

Dos pequeños estudios han mostrado que no hay diferencias entre las HBPM y las HNF en esta indicación. Ahora es difícil diseñar y llevar a cabo un estudio con placebo frente a AAS en estas pacientes y por ello muchos clínicos utilizan las HBPM. Las guías de la ACCP recomiendan tratar a estas mujeres con SAF y pérdida fetal recurrente con una combinación de HBPM o HNF y AAS a bajas dosis (81 mg) y, pese a algunas críticas, consideran que esta combinación es de rango 1B (recomendación fuerte). Otros autores sugieren que son precisos más estudios.

La mayoría de los trabajos recomienda el uso de AAS preconcepcional y añadir heparina cuando se confirme el embarazo continuando durante toda la gestación hasta que periparto puedan cambiar o no a heparina no fraccionada. La profilaxis de la trombosis venosa posparto se realiza con anticoagulantes orales o heparina de baja dosis 6 semanas.

En los pacientes con triple positividad en los anticuerpos o con fallos de tratamiento previo hay una alta probabilidad de pérdida gestacional asociada a SAF. En estos pacientes, se puede plantear el uso de inmunoglobulinas intravenosas o inmunoabsorción (Pergo, 2001).

Puntos a destacar

- En las pacientes gestantes con síndrome antifosfolípido que presenten, además, malos antecedentes obstétricos existe un consenso que el uso de HNF a baja dosis más dosis bajas de AAS durante la gestación era superior al uso de AAS a bajas dosis sólo para prevenir una nueva pérdida fetal.
- No existe suficiente evidencia en la literatura que apoye el uso de heparinas en la prevención de complicaciones obstétricas de origen vascular, estén asociadas o no a trombofilia, salvo que se encuadren en un cuadro reconocido de síndrome antifosfolípido.

Bibliografía

Bates S, Greer IA, Pabinger I, et al. ACCP evidence-base clinical practice guidelines (8th Ed). Venous thromboembolism, thrombophilia, antitrombotic therapy and pregnancy. Chest 2008; 133: 844S–866S.

Breener B, Hoffman R, Carp H. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss. Th LIVE ENOX study. J Thromb Haemost 2005: 3: 227-9.

Brenner B, Bar J, Ellis M. Effects of enoxaparin on late pregnancy complicationsand neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live Enox study. Fertil Steril 2005; 84: 770-3.

Empson M, Iassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphopholipid antibody or lupus anticoagulant. Cocharne Databasa Syst Rev 2005: CD002859.

Midelldop S. Low molecular weight heparins have no place in recurrent miscarriage. Thrombosis Research 2011; 127 (supl 3): S105-S109.

Pergo V. APS controversies in diagnosis and managment, critical overview of current guidelines. Thrombosis Research 2011; 127 (supl 3): S51-S52.

Rand J. The antiphospholips syndrome. Hematology 2007: 136-41.

Rodger MA. Anticoagulant prophylaxis for placenta mediated pregnancy complications. Thromb Res 2011; 127 (Suppl 3): S76-80.

¿Qué vínculo existe entre preeclampsia y trombofilia hereditaria?

La preeclampsia es una causa importante de morbimortalidad materna y fetal. La trombofilia hereditaria, tal como se ha sugerido en los últimos años, puede actuar tanto incrementando el riesgo de desarrollarla como también el de acelerar el proceso fisiopatológico de la misma. En los últimos 20 años, multitud de estudios y metaanálisis han ofrecido resultados contradictorios respecto la asociación existente entre trombofilia hereditaria y preeclampsia (y más específicamente alguna de sus formas severas, como el denominado síndrome de HELLP). Los estudios publicados hasta el año 2002 informaban de un aumento de prevalencia de trombofilia hereditaria entre las mujeres con preeclampsia. En la mayoría de ellos, dicho incremento era discreto con *odds ratio* entre 2 y 4. Estudios ulteriores han negado esta asociación. La razón de esta aparente contradicción debe buscarse, sin duda, en diferencias metodológicas entre los estudios que se concretan en distintas definiciones de la entidad, diferentes orígenes genéticos de las poblaciones estudiadas (que comportan diferencias en las tasas de trombofilia hereditaria), grado de severidad de la propia enfermedad estudiada y metodología utilizada para la investigación de trombofilia.

Hasta la fecha, la evidencia sugiere que sólo la preeclampsia severa de inicio precoz muestra un vínculo significativo con la trombofilia hereditaria además de la adquirida (básicamente el síndrome antifosfolípido). Aquellas pacientes que presentan formas leves de la enfermedad y con aparición tardía en el curso de la gestación no parecen mostrar dicha asociación.

Las pacientes con preeclampsia severa y trombofilia positiva presentan, además, mayor riesgo de recurrencia en sucesivas gestacio-

nes, así como de morbimortalidad materna comparadas con aquellas pacientes con preeclampsia pero con estudio de trombofilia negativo.

Todas las evidencias existentes sugieren, pues, en estos momentos un vínculo entre ambas entidades. Queda por establecer si el tratamiento con HBPM (sola o asociada a AAS a bajas dosis) es capaz de mejorar los resultados maternos y perinatales en sucesivas gestaciones.

Puntos a destacar

- El riesgo de padecer una preeclampsia severa precoz parece estar aumentado entre pacientes con trombofilia hereditaria. La magnitud de este incremento parece discreto.
- La administración de HBPM no ha demostrado de forma inequívoca su eficacia en la prevención secundaria de la preeclampsia. Aunque los resultados de los estudios existentes son alentadores, su administración debe aún considerarse como experimental.

Bibliografía

Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. Thromb Res 2009; 123 (Suppl 3): S16-21.

Rath W. Pre-eclampsia and inherited thrombophilia: a reappraisal. Semin Thromb Hamost 2011; 37 (2): 118-24.

Rodger MA. Anticoagulant prophylaxis ofr placenta mediated pregnancy complications. Thromb Res 2011; 127 (Suppl 3): S76-80.

¿Cuáles son los mecanismos de actuación de la heparina en la prevención de las complicaciones obstétricas?

La heparina constituye hoy (asociada al AAS) el tratamiento estándar del síndrome antifosfolípido. Durante mucho tiempo se creyó que la trombosis placentaria y la vasculopatía decidual eran los mecanis-

mos básicos por los que podían explicarse la mayor parte de las manifestaciones obstétricas del síndrome antifosfolípido y, en concreto, su expresión más específica, como es la pérdida fetal recurrente. Los estudios clínicos iniciales mostraban cómo el tratamiento antitrombótico era capaz de mejorar los resultados en este grupo de pacientes. No obstante, en el transcurso de los años se han conocido vías alternativas de actuación de los AAF en la unión fetoplacentaria, por mecanismos distintos de los propiamente protrombóticos. Este hecho se ha constatado paralelamente al de que, en estudios relativamente recientes, en el animal de experimentación (ratón) se muestra qué fármacos –como la hirudina o el fondaparinux– no previenen la pérdida gestacional en el síndrome antifosfolípido, a pesar de tener capacidades anticoagulantes similares a las de la HBPM.

Estos hechos han estimulado la puesta en marcha de multitud de estudios (la mayoría *in vitro* y en el animal de experimentación) que ponen de manifiesto que la actuación de los anticuerpos antifosfolípidos en el síndrome del mismo nombre tiene lugar a distintos niveles y por diversas acciones a nivel del trofoblasto. Además, y dato más importante, muestran que la heparina es capaz de interferir en muchos de estos mecanismos.

Así, se ha constatado que la HBPM interfiere de modo directo en la unión de los AAF a las células trofoblásticas, restaurando tanto su normal capacidad de invasión como su grado de diferenciación, capacidades ambas que se ven mermadas por acción de los AAF. Es posible que, dada la gran afinidad de la β_2-GPI por la heparina, tales acciones tengan lugar merced a un mecanismo competitivo entre la heparina y el trofoblasto por la β_2-GPI.

Más aún, se ha sugerido una disregulación tanto de la proliferación como de la apoptosis. Bose ha puesto de evidencia que la HNF es capaz de modular la actividad del trofoblasto de modo no trombótico. Los mismos autores han demostrado que la combinación de heparina y AAS regula la apoptosis de las células trofoblásticas y la expresión proteica. Células BeWo cultivadas en un medio con suero proce-

dente de mujeres con antecedentes de fallos en procedimientos de fecundación *in vitro* mostraron aumento de la apoptosis celular. La combinación de AAS y heparina fue capaz de revertir el proceso. Incluso, en preparaciones placentarias, la heparina es capaz además de aumentar los niveles de Bcl-2 (una proteína antiapoptótica), aumentando de este modo los mecanismos protectores celulares.

Desde hace tiempo se conoce que la heparina posee una actividad anticomplemento que se ejerce a diversos niveles.

La activación del complemento parece esencial y causal en la pérdida gestacional, y el retraso de crecimiento en el modelo murino en el que la rata gestante es tratada con AAF mono- o policlonales. Girardi *et al*. han podido demostrar que el bloqueo de la activación del complemento (por diversas vías) impide la pérdida gestacional inducida por AAF. Esta acción se desarrolla tanto por la HBPM como por la HNF.

En otro orden de actuación, y aunque hasta la fecha no se conocen en profundidad los mecanismos de invasión placentaria, sí se sabe que las metaloproteinasas (MMP2-MMP9, un grupo de colagenasas tipo IV y sus inhibidores tisulares –TIMP–) se relacionan con la invasión trofoblástica en el endometrio. Los estudios de Simone muestran un significativo aumento en la producción de MMPS y de su actividad en las células trofoblásticas tras el tratamiento con HBPM. Incluso se ha demostrado que la producción de TIMP resulta inhibida por la adición de HBPM en un modo dosisdependiente. La misma autora ha demostrado que la HBPM promueve la invasión trofoblástica a través de la regulación de su capacidad degradativa al actuar sobre las MMP a tres niveles: transcripción, conversión de la proenzima en su forma activa y síntesis de inhibidores específicos de TIMP.

Recientemente, se ha puesto de manifiesto también que los AAF ocasionan disminución *in vitro* de la síntesis y secreción de HB-EGF. Esta sustancia representa un papel importante en la implantación del blastocisto y su secreción se halla reducida en los estados hipertensivos del embarazo asociados a invasión defectuosa del trofoblasto. En

el mismo experimento, Di Simone *et al*. muestran que la disminución de la producción es reversible por acción de la HBPM.

Estudios más recientes muestran que, tanto la HNF como la HBPM, promueven la angiogénesis *in vitro* en preparaciones palcentarias de primer y segundo trimestre obtenidas de biopsias de gestaciones en individuos sanos.

Puntos a destacar

- Diversos estudios en pacientes con AAF y complicaciones obstétricas sugieren que un mecanismo trombótico primario no parece ser la principal vía fisiopatológica para explicar la génesis de las complicaciones gestacionales. En el animal de experimentación y en estudios *in vitro*, la HBPM y/o la HNF parece que desempeñan un papel importante en la prevencion de dichas complicaciones.
- En pacientes con trombofilia hereditaria y complicación gestacional no existe información básica suficiente que permita explicar los mecanismos de actuación de la HBPM y/o la HNF.

Bibliografía

Bose P, Black S, Kadyrov M, et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. Am J Obstet Gynecol 2005; 192 (1): 23-30.

Di Simone N, Caliandro D, Castellani R, et al. Low-molecular weight heparin restores in-vitro trophoblast invasiveness and differentiation in presence of immunoglobulin G fractions obtained from patients with antiphospholipid syndrome. Hum Reprod 1999; 14 (2): 489-95.

Di Simone N, Castellani R, Raschi E, et al. Anti-beta-2 glycoprotein I antibodies affect Bcl-2 and Bax trophoblast expression without evidence of apoptosis. Ann N Y Acad Sci 2006; 1069: 364-76.

Di Simone N, Di Nicuolo F, Sanguinetti M, et al. Low-molecular weight heparin induces in vitro trophoblast invasiveness: role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors. Placenta 2007; 28 (4): 298-304.

Di Simone N, Ferrazzani S, Castellani R, et al. Heparin and low-dose aspirin restore placental human chorionic gonadotrophin secretion abolished by antiphospholipid antibody-containing sera. Hum Reprod 1997; 12 (9): 2061-5.

Di Simone N, Marana R, Castellani R, et al. Decreased expression of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor as a newly identified pathogenic mechanism of antiphospholipid –mediated defective placentation. Arthritis Rheum 2010; 62 (5): 1504-12.

Di Simone N, Meroni PL, D'Asta M, et al. Pathogenic role of anti-beta2-glycoprotein I antibodies on human placenta: functional effects related to implantation and roles of heparin. Hum Reprod Update 2007; 13 (2): 189-96.

Ecker E, Gross P. Anticpmplementary power of heparin. J Infect Dis 1929; 44: 250.

Ecker E, Pillemer L. Anticoagulants and complementary activity: an experimenatl study. J Immunol 1941; 40: 73.

Franklin RD, Kutteh HW. Effects of UFH and LMWH on antiphospholipid antibody binding in vitro. Obstet Gynecol 2003; 101: 455-62.

Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. J Clin Invest 2003; 112 (11): 1644-54.

Isaka K, Usuda S, Ito H, et al. Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. Placenta 2003; 24 (1): 53-64.

Kazatchkine MD, Fearon DT, Metcalfe DD, et al. Structural determinants of the capacity of heparin to inhibit the formation of the human amplification C3 convertase. J Clin Invest 1981; 67 (1): 223-8.

Loos M, Volanakis JE, Stroud RM. Mode of interaction of different polyanions with the first (C1, C1), the second (C2) and the fourth (C4) component of complement--III. Inhibition of C4 and C2 binding site(s) on C1s by polyanions. Immunochemistry 1976; 13 (9): 789-91.

Sobel ML, Kingdom J, Drewlo S. Angiogenic response of placenatl villi to heparin. Obstet Gynecol 2011; 117 (6): 1375-83.

¿Se conoce cuál es el mecanismo por el que las trombofilias favorecen las pérdidas gestacionales?

Antes de responder específicamente a la cuestión, resultan necesarias algunas aclaraciones respecto al concepto de pérdida gestacional y al de trombofilia.

La definición de pérdida gestacional es objeto de controversia. Este término incluye tanto el aborto como la muerte fetal intrauterina. El primero de ellos es, con mucho, la más común. En la actualidad, más

que de aborto se prefiere hablar de pérdidas gestacionales precoces, que incluyen las preembrionarias (aquellas acontecidas hasta la sexta semana de embarazo) y las embrionarias que definen aquellas que tienen lugar entre las semanas sexta a novena y 6 días. Al hablar de pérdida fetal se incluyen aquellas que se producen después de la décima semana. El concepto de pérdida gestacional recurrente requiere de 3 o más pérdidas consecutivas (excluidos el huevo huero y el embarazo ectópico) en el caso de las precoces y de sólo dos o más en los casos de gestaciones de 10 o más semanas. En todos los casos, la pérdida gestacional puede ser secundaria o primaria (dependiendo de que existan o no embarazos previos con hijo vivo).

En segundo lugar, al hablar de trombofilia se engloban una serie de entidades distintas. Por un lado, la trombofilia adquirida, cuyo máximo exponente es el síndrome antifosfolípido, entidad de etiología autoinmune caracterizada por la presencia de una serie de autoanticuerpos asociados a la presencia de manifestaciones clínicas que incluyen la existencia de trombosis (arterial o venosa) y/o de manifestaciones obstétricas, de las cuales la más específica es la pérdida fetal recurrente; aunque se reconocen asociadas el aborto recurrente, la preeclampsia grave precoz, el RCIU severo precoz o el desprendimiento precoz de placenta normoinserta. Característicamente las trombosis acontecen a nivel arterial o venoso (este último más frecuentemente [70%]), pudiendo afectar cualquier vaso del organismo (de cualquier tamaño) y presentándose de modo agudo, subagudo o crónico.

A diferencia, la trombofilia hereditaria se caracteriza por su asociación a trombosis venosa (no arterial), generalmente de carácter agudo y en vasos de mediano y gran tamaño. Parece asociarse también a las complicaciones obstétricas citadas al hablar del síndrome antifosfolípido, aunque la fuerza de tal asociación es menor; particularmente, en el caso de las pérdidas gestacionales precoces.

Entrando en el enunciado de la pregunta acerca de los mecanismos de la pérdida gestacional en las pacientes con trombofilia, sin

Tabla 6. Mecanismos de trombosis en el síndrome antifosfolípido obstétrico	
Equilibrio PGI2/TXA2	Inhibición producción PGI2 por células endoteliales Aumento de la producción placentaria de TXA2
Antitrombina	Inhibición de la acción de AT dependiente de sulfato de heparán (reactividad cruzada entre anticuerpos antifosfolípidos y GAG) o heparina
Proteína C y S	Inhibición de la activación de proteína C y S dependiente de FL 1. Inhibición activación por trombina-trombomodulina de la proteína C 2. Impidiendo degradación factor Va por proteína C-S
Plaquetas Células endoteliales	Aumento de la agregación y activación plaquetar Aumento de la secreción de TXA2 plaquetar Aumento de la molécula de adhesión plaquetar a células endoteliales (PECAM-1) Activación células endoteliales con aumento de la expresión endotelial de moléculas de adhesión (PECAM-1, ICAM-1, VCAM-1)
PAP 1 o anexina V B2 glicoproteína 1	Disminución de la síntesis por el trofoblasto de anexina V Inhibición función anexina V por su unión a anticuerpos antifosfolípidos Interferencia con propiedades anticoagulantes

AT: antitrombina; AFL: antifosfatidilserina; FL: fosfolípido; GAG: glucoaminoglicanos.

duda, el escenario mejor explorado desde el punto de vista fisiopatológico, tanto en la experimentación *in vitro* como *in vivo*, y en el animal de experimentación como en el ser humano es el síndrome antifosfolípido y a él nos referiremos primordialmente.

Desde el inicio del conocimiento de esta entidad, se supuso una etiología trombótica como responsable de la mayoría de las complicaciones obstétricas, incluyendo la pérdida gestacional. Para explicar su producción, se invocaron diversos mecanismos que se recogen en la **Tabla 6**. Como se observa, los mecanismos han sido múltiples, debido a que ninguno ellos de forma aislada permite explicar la génesis de las complicaciones trombóticas en todos los pacientes. Además, es más que probable que en un mismo individuo coexistan más de uno.

Una génesis basada exclusivamente en un mecanismo trombótico no permite explicar, sin embargo, dos aspectos capitales en la pérdida gestacional:

• La génesis de las pérdidas gestacionales precoces que acontecen antes de las 10-12 semanas de gestación. La circulación uteroplacentaria (y con ello la posibilidad de trombosis) no se establece hasta llegar a ese periodo, por lo que dicho mecanismo no permitiría explicar satisfactoriamente este tipo de pérdidas.

• El hecho, relativamente frecuente, de que en el examen anatomopatológico placentario en los casos de óbito fetal la extensión y severidad de la trombosis no justifica el resultado perinatal.

Otros datos procedentes de la investigación en el animal de experimentación sugieren también la existencia de otros mecanismos. Así, el tratamiento con fondaparinux o hirudina, fármacos con acción puramente anticoagulante, no es capaz de impedir la pérdida gestacional en la rata, aun administrándose a dosis equivalentes a las empleadas con la HBPM.

Por todo ello, se han invocado otra serie de mecanismos fisiopatológicos alternativos o complementarios en los que los AAF actuarían, no primordialmente de modo protrombótico, sino por un mecanismo proinflamatorio y/o afectando, a nivel de la unión materno-fetal, tanto el grado de invasión como de diferenciación del trofoblasto necesarios para una satisfactoria placentación y evolución gestacional.

En este sentido, existe información –como se ha citado– de experimentación humana y animal *in vivo* e *in vitro*. Di Simone muestra en dos estudios muy interesantes cómo los AAF afectan directamente a las células trofoblásticas, reduciendo la capacidad de invasión del trofoblasto, su diferenciación, la formación de sincitios y la producción de β-HCG. En el mismo sentido, estaría la publicación más reciente de Quenby. Asimismo, la activación del complemento parece ser una vía necesaria de actuación de los AAF con importantes consecuencias en la aparición de la pérdida gestacional. En efecto, su activación

parece ser causal y esencial en la pérdida gestacional inducida por AAF en el ratón gestante tratado con AAF mono- o policlonales. Más aún, el bloqueo de su activación (por diversos mecanismos) es capaz de prevenir la pérdida gestacional ocasionada por los AAF en el animal de experimentación (ratón).

Recientemente se ha puesto de manifiesto también que los AAF ocasionan disminución *in vitro* de la síntesis y secreción de HB-EGF. Esta sustancia desempeña un papel importante en la implantación del blastocisto y su secreción se halla reducida en los estados hipertensivos del embarazo asociados a invasión defectuosa del trofoblasto. En el mismo experimento, Di Simone mostró que la disminución de la producción es reversible por acción de la HBPM.

Con todo ello puede establecerse la hipótesis de que los AAF podrían actuar tanto por mecanismos protrombóticos como proinflamatorios y sobre la capacidad del trofoblasto precoz para establecer una placentación adecuada con una participación distinta en cada uno de los tipos de pérdidas gestacionales. Así, la vía no trombótica podría tener una importancia capital en las pérdidas gestacionales precoces, mientras que, en caso de la pérdida gestacional tardía (muerte fetal intraútero), es posible que al componente anterior se añada con mayor o menor protagonismo un mecanismo trombótico adicional instaurado en el curso de la gestación. La anormal placentación (que está en la base de la denominada enfermedad vascular placentaria) se encontraría también en la génesis de otras manifestaciones del síndrome frecuentemente observadas, complicando gestaciones con síndrome antifosfolípido tales como el RCIU, la preeclampsia precoz o el DPPNI.

En el caso de la trombofilia hereditaria, no existen en la actualidad modelos experimentales que estudien la diferenciación trofoblástica y la placentación precoz, al menos en el caso de las trombofilias más comunes. Sí existe información en el animal de experimentación. El ratón deficiente en trombomodulina (que carece de la potente vía anticoagulante natural de la proteína C), es

incapaz de mantener la gestación mas allá de la semana 8/5 días de embarazo y tras la pérdida embrionaria, el producto se reabsorbe por lo general en 24 horas. Experimentos recientes muestran que la pérdida gestacional está provocada por una activación de la coagulación a nivel de la interfaz materno-fetal, dependiente de un factor tisular. La activación de los factores de la coagulación conducen a la muerte celular y la inhibición del crecimiento de las células trofoblásticas.

De todo lo citado se deduce que la mera hipercoagulabilidad es improbable que sea el mecanismo exclusivo por el cual la trombofilia aumente el riesgo de pérdida gestacional, circunstancia particularmente cierta en el caso de las pérdidas embrionarias. Es muy probable, como se ha citado, que efectos en la diferenciación trofoblástica y en la placentación precoz estén implicados a través de mecanismos aún no plenamente conocidos, pero en los que, a tenor de la información actual, la HBPM y la HNF puedan desempeñar un papel.

Puntos a destacar

- El territorio más investigado es el del síndrome antifosfolípido. En este escenario, la trombosis no parece ser el único ni el más importante mecanismo. La afectación de la invasión y diferenciación trofoblástica en fases inciales de la gestación, así como la inducción de fenómenos proinflamatorios es más que probable que desempeñen un papel trascendente.

Bibliografía

Di Simone N, Caliandro D, Castellani R, et al. Low-molecular weight heparin restores in-vitro trophoblast invasiveness and differentiation in presence of immunoglobulin G fractions obtained from patients with antiphospholipid syndrome. Hum Reprod 1999; 14 (2): 489-95.

Di Simone N, Ferrazzani S, Castellani R, et al. Heparin and low-dose aspirin restore placental human chorionic gonadotrophin secretion abolished by antiphospholipid antibody-containing sera. Hum Reprod 1997; 12 (9): 2061-5.

Di Simone N, Marana R, Castellani R, et al. Decreased expression of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor as a newly identified pathogenic mechanism of antiphospholipid –mediated defective placentation. Arthritis Rheum 2010; 62 (5): 1504-12.

Di Simone N, Meroni PL, D'Asta M, et al. Pathogenic role of anti-beta2-glycoprotein I antibodies on human placenta: functional effects related to implantation and roles of heparin. Hum Reprod Update 2007; 13 (2): 189-96.

Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. Nat Med 2004; 10 (11): 1222-6.

Holers VM, Girardi G, Mo L, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. J Exp Med 2002; 195 (2): 211-20.

Iserman B, Sood R, Pawlinski R, et al. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. Nat Med 2003; 9 (3): 331-7.

Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, et al. Antiphsopholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation. Fertil Steril 2005; 83 (3): 691-8.

Fertilización *in vitro*

Pilar Llamas, Óscar Martínez Pérez[2]

[1] *Servicio de Hematología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*
[2] *Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

¿En qué casos de hiperestimulación ovárica y embarazo posterior debe mantenerse la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular durante todo el embarazo?

El factor que más se asocia a la trombosis venosa en mujeres con y sin trombofilia que se someten a fertilización *in vitro* es la presencia de un síndrome de hiperestimulación ovárica o de un embarazo y, sobre todo, la combinación de ambos.

Los casos de trombosis venosa asociados a los tratamientos de fertilidad han ocurrido, principalmente, después de la punción y muchos al conseguirse un embarazo múltiple.

En mujeres sometidas a fertilización *in vitro* y que consiguen gestación es conveniente recordar que es preciso evaluar precozmente los riesgos de enfermedad tromboembólica, ya que la incidencia de enfermedad tromboembólica en el primer trimestre es elevada (40% de los casos).

La gestación gemelar, la edad, la presencia de una hiperestimulación ovárica o el sobrepeso son factores a tener en cuenta en la primera visita del embarazo, ya que es entonces donde se debe valorar la instauración de una pauta de profilaxis con heparina. Siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas más habituales, la duración de la profilaxis dependerá de la adición de factores y de su persistencia **(Figura 1)**.

Puntos a destacar

- En mujeres con un síndrome de hiperestimulación ovárica y que después se quedan embarazadas es fundamental evaluar

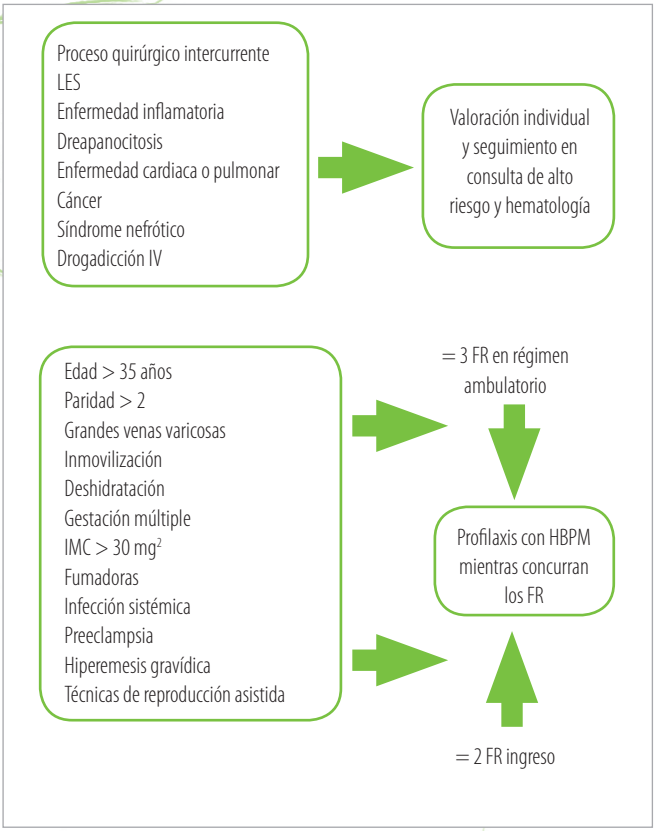

Figura 1. *Gestantes con factores de riesgo prenatal. FR: factores de riesgo; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; IMC: índice de masa corporal; LES: lupus eritematoso sistémico. Adaptada de ROCG, 2009.*

periódicamente su riesgo de enfermedad tromboembólica, entendiendo que la profilaxis con heparina se prefiere a las medidas mecánicas que son de dudosa eficacia, dada la ocurrencia de trombosis en localizaciones poco habituales.

- Estas pacientes, en las que el reposo es una medida terapéutica, deben recibir profilaxis mientras coexistan este y otros factores de riesgo.

Bibliografía

Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al; RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry Thromb Haemost 2007; 97 (2): 186-90.

Chan WS, Dixon ME. The "ART" of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. Thromb Res 2008; 121 (6): 713-26.

Conard J, Plu-Bureau G, Horellou MH, et al. Trombosis and assisted reproductive techniques (ART). J Mal Vasc 2011; 36 (3): 145-54.

Cupisti S, Emran J, Mueller A, et al. Course of ovarian hyperstimulation syndrome in 19 intact twin pregnancies after assisted reproduction techniques, with a case report of severe thromboembolism. Twin Res Hum Genet 2006; 9 (5): 691-6.

RCOG. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-Top Guidelines. November, 2009.

En mujeres no afectas de trombofilia y sometidas a fertilización *in vitro*, ¿está indicada la profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa con HBPM?

El factor que más se asocia a la trombosis venosa en mujeres sin trombofilia que se someten a fertilización *in vitro* es la presencia de un síndrome de hiperestimulación ovárica o de un embarazo y, sobre todo, la combinación de ambos.

En ausencia de esta complicación, no existe evidencia de que las pacientes sometidas a fertilización *in vitro* deban tener una profilaxis tromboembólica diferente a las pacientes sometidas a otras terapias hormonales en ginecología. Caso aparte son los casos de mujeres con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa desencadenada por un tratamiento hormonal previo (anticonceptivos hormonales) y que posteriormente se han de someter a

un tratamiento de fertilidad con altas dosis de hormonas. En estos casos, se considerara que la paciente, independientemente de si presenta o no una trombofilia, se considera como que está ya embarazada y aplicando las guías del American College of Chest Physicians con respecto a estos casos se puede establecer una profilaxis con heparinas de bajo peso molecular.

El momento de la instauración de la profilaxis puede ser controvertido, ya que la paciente va a ser sometida a una punción ovárica ecoguiada para la retirada de los oocitos, por lo que podríamos suspender la profilaxis antes de la punción como de si un procedimiento quirúrgico se tratase para reiniciarlo después. Normalmente, el SHO ocurre tras la administración de gonadotropina coriónica humana, una vez que se ha producido ya la punción ovárica.

Los casos de trombosis venosa asociados a los tratamientos de fertilidad han ocurrido sobre todo después de la punción y muchos al conseguirse un embarazo múltiple

Puntos a destacar

- En mujeres sometidas a fertilización *in vitro* y que consiguen gestación es conveniente recordar que es preciso evaluar precozmente los riesgos de enfermedad tromboembólica, ya que la incidencia de enfermedad tromboembólica en el primer trimestre es elevada (40% de los casos).
- La gestación gemelar, la edad, la presencia de una hiperestimulación ovárica o el sobrepeso son factores a tener en cuenta en la primera visita del embarazo, ya que es entonces donde se debe valorar la instauración de una pauta de profilaxis con heparina.

Bibliografía

Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al; RIETE Investigators: Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE. Registry Thromb Haemost 2007; 97 (2): 186-90.

Chan WS, Dixon ME. The "ART" of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. Thromb Res 2008; 121 (6): 713-26.

Conard J, Plu-Bureau G, Horellou MH, et al. Trombosis and assisted reproductive techniques (ART). J Mal Vasc 2011; 36 (3): 145-54.

Cupisti S, Emran J, Mueller A, et al. Course of ovarian hyperstimulation syndrome in 19 intact twin pregnancies after assisted reproduction techniques, with a case report of severe thromboembolism. Twin Res Hum Genet 2006; 9 (5): 691-6.

Green Top Guidelines. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Noviembre 2009

¿Hay que hacer estudio de trombofilia antes de un tratamiento para fertilización? ¿Qué tipo de estudio?

Las pacientes pueden someterse a un tratamiento de fertilización *in vitro* por numerosas indicaciones, entre las que se encuentran los factores masculinos, las parejas serodiscordantes o que se trate de parejas homosexuales. En estos y otros casos similares no hay ninguna evidencia de que sea necesario el estudio de trombofilia.

Aquellas mujeres que se someten a un proceso de fertilización *in vitro* y que tienen antecedentes personales o familiares en primer grado de trombosis venosa profunda deben someterse a un estudio de trombofilia para descartar una alteración hereditaria que pudiese desencadenar una enfermedad tromboembólica con el tratamiento.

Las pacientes con malos antecedentes obstétricos o con complicaciones obstétricas de origen vascular que pudiesen tener relación con trombofilias hereditarias deben ser estudiadas para descartar una trombofilia hereditaria y un síndrome antifosfolípido primario o secundario.

Puntos a destacar

- No hay evidencia que apoye el estudio de trombofilia en pacientes que se van a someter a un tratamiento de reproducción asistida.

¿Está totalmente contraindicada la FIV en mujeres con trombofilia o se puede realizar con cobertura antitrombótica?

No existe contraindicación para el tratamiento inductor de la ovulación en pacientes con trombofilia.

Las pacientes con trombofilia conocida y que deseen someterse a un tratamiento de fertilidad con inducción de la ovulación podemos diferenciarlas en tres grupos:

1. Aquellas con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa que deben mantener una profilaxis con heparina desde el inicio del tratamiento y durante el embarazo. En estas pacientes de alto riesgo (incluidos los síndromes antifosfolípido), el tratamiento de inducción de la ovulación se comporta como un factor de riesgo añadido, como si de una cirugía, traumatismo con reposo o embarazo se tratase.

2. Un número creciente de mujeres sin ningún antecedente personal relevante está siendo diagnosticadas de trombofilias hereditarias en el seno de estudios previos a anticoncepción o en el marco de protocolos de estudio de fertilidad. Seguramente en estas pacientes que no tienen ningún otro factor de riesgo (peso, edad) y con trombofilias hereditarias heterocigotas (distintas al déficit de antitrombina) no son precisas medidas profilácticas cuando se someten a la inducción de la ovulación; sin embargo, la ausencia de estudios contrastados, los escasos efectos secundarios de las heparinas de bajo peso molecular y la imprevisibilidad del síndrome de hiperestimulación ovárica conducen a que, en la mayoría de las ocasiones, indiquemos profilaxis con heparina.

3. Las pacientes con trombofilia hereditaria y antecedentes de malos resultados obstétricos (sin enfermedad tromboembólica) en ausencia de criterios de síndrome antifosfolípido y que se someten a un tratamiento de inducción de la ovulación pertenecen a un grupo de riesgo intermedio y en ellas se suele indicar heparina profiláctica.

La duración de la profilaxis dependerá de los antecedentes y de la ocurrencia de hiperestimulación ovárica, además de la consecución o no de embarazo.

Puntos a destacar

- No hay contraindicación para el uso de técnicas de reproducción asistida en pacientes con trombofilia.
- La profilaxis tromboembólica dependerá de los antecedentes personales y del tipo de trombofilia, y será individualizada.
- La ausencia de estudios genera una amplia variabilidad de intervenciones.

En mujeres con trombofilia sometidas a fertilización *in vitro*, ¿cuándo debe instaurarse una profilaxis con HBPM?

Las técnicas de FIV suponen una estimulación farmacológica de los folículos ováricos, usando GnRH y gonadotropinas exógenas. Es un hecho evidente que en mujeres con trombofilia existe un aumento de riesgo de trombosis asociado al uso de tratamientos hormonales orales, por ejemplo, los anticonceptivos hormonales combinados. Por tanto, es lógico pensar que en mujeres con trombofilia conocida con historia previa o no de trombosis, pudiera existir un aumento del riesgo de trombosis asociado a la FIV.

El riesgo de trombosis ligado al embarazo de la población general se multiplica aproximadamente por 6-10 respecto a las mujeres no embarazadas y sin anticoncepción. Este riesgo es muy bajo entre los 15-50 años (<0,5 trombosis por 1.000). Sin embargo, aumenta en caso de FIV (OR 4,3; IC 95%: 2-9,4). Por otro lado, en mujeres que desarrollan complicaciones trombóticas en el curso de la FIV, con frecuencia, están presente factores de riesgo trombótico (trombofilia hereditaria en 40%, edad superior a 35 años en 95%, etc.) **(Tabla 1)**.

Tabla 1. Propuesta de profilaxis antitrombótica durante la reproducción asistida

Situación clínica	Propuesta terapéutica
Un único antecedente de TVP con FR transitorio (no embarazo, ni AO). No existe otro FR (p. ej., obesidad)	Vigilancia o HBPM a dosis profilácticas: enoxaparina 40 mg o dalteparina 5.000 UI/día +/– medias de compresión elástica
Antecedente de TVP idiopática o 1 antecedente + trombofilia o 1 antecedente + FR (p. ej., IMC > 35)	• HBPM a dosis profilácticas a partir del inicio de la estimulación y durante el embarazo. +/– medias de compresión elástica • Déficit de AT: HBPM a dosis terapéuticas: enoxaparina de 0,5 a 1 mg/kg o dalteparina 50 a 100 UI/kg cada 12 horas
Más de un episodio de TVP sin trombofilia No antivitaminas K	HBPM a dosis profilácticas + medias de compresión a partir del comienzo de la estimulación y durante todo el embarazo
Varios episodios de TVP, tratamiento con antivitamina k de largo tiempo de evolución (p. ej., trombofilia)	Enoxaparina 0,5 a 1 mg/kg o dalteparina 50 a 100 UI/kg cada 12 horas + medias de compresión elástica
Trombofilia sin antecedente de TVP	• Vigilancia o HBPM a dosis profilácticas, enoxaparina 40 mg o dalteparina 5.000 UI/día +/– medias de compresión elástica • Déficit de AT: HBPM a dosis intermedias o terapéuticas: enoxaparina de 0,5 a 1 mg/kg o dalteparina 50 a 100 UI/kg cada 12 horas
FR para TVP antes de la estimulación ovárica, sin trombofilia ni antecedente de TVP	Si varios FR: IMC alto, inmovilidad o preeclampsia, considerar HBPM a dosis profilácticas
SHO sin trombosis	HBPM mientras exista SHO. Continuar durante el primer trimestre en caso de embarazo. +/– medias compresión elástica
Trombosis durante la reproducción asistida	HBPM a dosis terapéuticas, duración a discutir con el especialista. Por lo menos 6 meses durante el tratamiento o el embarazo y por lo menos 6 semanas posparto

** Modificada de Nelson. AO: anticonceptivos orales; AT: antitrombina; FR: factor de riesgo; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IMC: índice de masa corporal; TVP: trombosis venosa profunda; SHO: síndrome de hiperestimulación ovárica severa.*

Las mujeres con antecedente de trombofilias hereditarias, tienen un riesgo trombótico aún mayor cuando se desarrolla un SHO. Por este motivo, muchos ginecólogos realizan un estudio de trombofilia antes de empezar el tratamiento hormonal para la estimulación ovárica previo a la FIV, especialmente cuando existe historia familiar o personal de trombosis.

Por otro lado, otro aspecto a destacar es la implicación de la trombofilia hereditaria en los fallos de implantación, por una posible alteración en la circulación útero-placentaria. Algunos autores han descrito esta complicación asociada al factor V Leiden, a la protrombina 20210A, o a defectos combinados, aunque esto no se ha confirmado en otros estudios. Asimismo, se han encontrado anticuerpos antifosfolípido en mujeres que no se han quedado embarazadas tras varias transferencias de embriones.

¿Cuándo debe instaurarse una profilaxis con HBPM?

La realidad asistencial con respecto al manejo de estas mujeres tiene una amplia variabilidad, sin existir en la actualidad una pauta de manejo basada en la evidencia. En la **Tabla 2** se recogen diferentes escenarios clínicos, en función de los factores de riesgo trombótico presentes, incluyendo la actitud a seguir con la profilaxis antitrombótica en el SHO con y sin trombosis asociada.

En caso de que el tratamiento profiláctico con HBPM estuviera indicado, el fármaco debería iniciarse el primer día de la estimulación ovárica controlada, suspenderse el día de la obtención de ovocitos y reinstaurarse inmediatamente tras la punción folicular.

Como situación especial, mencionar que aquellas pacientes con síndrome antifosfolípido sin antecedentes trombóticos y sometidas a técnicas de FIV (y en ausencia de guías específicas al respecto) deberían recibir HBPM profiláctica. En este caso, al igual que en otros supuestos la heparina debería iniciarse el primer día de la estimulación ovárica, suspenderse el día de la obtención de ovocitos y reinstaurarse en asociación con AAS a bajas dosis tras la punción folicular.

Tabla 2. Factores de riesgo de ETEV en la gestación

Preexistentes	Transitorios o de nueva aparición
• ETEV previa • Trombofilia congénita 1. Déficit de antitrombina 2. Déficit de proteína C 3. Déficit de proteína S 4. Factor V Leiden 5. Mutación gen protrombina • Trombofilia adquirida 1. Síndrome antifosfolípido 2. Anticoagulante lúpico 3. Anticuerpos anticardiolipinas • Edad > 35 años • Obesidad IMC > 30 antes o al inicio del embarazo • Paridad > 4 • Grandes venas varicosas • Paraplejia • Drepanocitosis • Enfermedades inflamatorias • Procesos médicos (cardiopatías, síndrome nefrótico) • Síndromes mieloproliferativos (trombocitemia esencial, policitemia vera)	• Procedimiento quirúrgico en el embarazo y puerperio (aborto, esterilización posparto) • Hiperémesis • Deshidratación • Síndrome de hiperestimulación ovárica • Infección grave (p. ej., pielonefritis) • Inmovilización con más de 4 días de reposo en cama • Preclampsia • Pérdida sanguínea excesiva • Trabajo de parto prolongado • Parto instrumental medio • Inmovilización tras el parto

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice de masa corporal.

Existen situaciones de riesgo trombótico muy alto, como el déficit de antitrombina o el síndrome antifosfolípido, especialmente en mujeres con antecedentes trombóticos, en las que aunque no hay una condraindicación absoluta para realizar un procedimiento de FIV, habrá que individualizar el caso, tomar la decisión dentro de un equipo multidisciplinario e informar a la paciente del riesgo trombótico que conlleva en ellas este procedimiento.

Puntos a destacar

- Existe una amplia variabilidad en la práctica clínica.
- En los casos en los que se indique, es preciso hacerlo desde el primer momento de la estimulación. La duración de la profilaxis dependerá de los antecedentes personales, tipo de trombofilia y de si se complica o no con un síndrome de hiperestimulación ovárica.

Bibliografía

Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women - during assisted reproductive techniques. Thromb Res 2009; 123 (Suppl 3): S8-S15.

Respecto al síndrome de hiperestimulación ovárica, ¿qué factores de riesgo se asocian a esta complicación? ¿Cuándo está indicada profilaxis antitrombótica?

El síndrome de hiperestimulación ovárica es un cuadro complejo y de etiología no totalmente conocida que se entiende como una complicación grave del tratamiento de estimulación folicular. Ocurre entre el 0,5% y 2% de los ciclos.

Esta estimulación folicular y posterior inducción de ovulación se consigue por medio de la administración de hormonas que son precisas para la obtención de un número suficiente de ovocitos para lograr los mejores resultados en la reproducción asistida. La HCG es una de las hormonas implicadas en este cuadro y su administración exógena es uno de los factores etiológicos.

Existen varios protocolos de estimulación ovárica que intentan evitar esta complicación, pero de la misma manera hay pacientes especialmente predispuestas a sufrirla. El equilibrio entre una estimulación ovárica eficaz y la evitación de esta complicación forma parte del trabajo diario en las unidades de reproducción. Como factores de riesgo, se establece la edad menor de 35, el IMC bajo y el síndrome de ovario poliquístico.

El síndrome de hiperestimulación ovárica se caracteriza por un aumento del tamaño de los ovarios, ascitis e incluso derrame pleural, su consiguiente disbalance electrolítico y alteración renal, un estado de hemoconcentración con aumento del hematocrito y un estado de hipercoagulabilidad, que es la consecuencia final de los dos últimos fenómenos y también del efecto directo que los estrógenos tienen sobre la generación de factores de coagulación.

Las trombosis asociadas a este síndrome pueden ser arteriales o venosas y, dentro de estas últimas, además de en extremidad inferior, también en territorios poco habituales como la extremidad superior, las venas yugulares vena cava o venas subclavias.

Para evitar los síndromes de hiperestimulación ovárica se trata de detectar las pacientes con factores de riesgo, instaurar pautas de inducción específicas, monitorizar los ciclos de manera adecuada y proceder a la cancelación del ciclo antes de administrar la HCG o la congelación de embriones, si es preciso.

Una vez detectada la hiperestimulación ovárica, no existe una relación entre el nivel del mismo y el riesgo de trombosis, ya que se han publicado casos con SHO leves sin alteración en el hematocrito. Los factores de riesgo para la trombosis son la gravedad del cuadro, que haya gestación, que ésta sea múltiple y la presencia de trombofilias hereditarias no diagnosticadas.

Por ello, cuando se diagnostica una hipertestimulación ovárica, hay que añadir heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica a las medidas de soporte electrolítico protocolizado. El cuadro suele remitir espontáneamente una vez se reducen los niveles de gonadotropfina coriónica humana. Si hay embarazo, pueden desencadenarse cuadros muy severos que incluso lleven a plantear la interrupción del embarazo.

La duración de dicha profilaxis es controvertida, ya que se han publicado casos de trombosis incluso tras la resolución del síndrome, sobre todo cuando hay embarazo posterior.

Puntos a destacar

- Entre los factores que determinan el riesgo de hiperestimulación ovárica en el seno de un tratamiento de reproducción asistida, se encuentran el tipo de protocolo de estimulación, la edad menor de 35 años, el índice de masa corporal bajo y la coexistencia con un síndrome de ovario poliquístico.
- La profilaxis antitrombótica está indicada en todos los casos.
- La duración de la profilaxis dependerá de la coexistencia o no de gestación, de la naturaleza de la misma y de los antecedentes del paciente.

Bibliografía

Alboulghar M, Mansour RT, Serour GI, Amin YM. Moderate ovarian hyperstimulation syndrome complicated by deep cerebrovascular thrombosis. Hum Reprod 1998; 13: 2088-91.

Budev MM, Arroliga CA, Falcone T. Ovarian hyperstimulation syndrome. Crit Care Med 2005; 33 (10 Suppl):S301-6.

Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention ofovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update 2002; 8: 559-77.

Garcia-Velasco JA, Pellicer A. New concepts in the understanding of the ovarian hyperstimulation syndrome. Curr Opin Obstet Gynecol 2003;15:251-6.

Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. Hum Reprod 1997; 12: 2167-73.

¿Existe un aumento de riesgo trombótico en pacientes sometidas a las técnicas de FIV? ¿Cuáles son las manifestaciones trombóticas?

La fecundación *in vitro* hace referencia a un conjunto de procedimientos destinados a ayudar a las parejas con problemas de fertilidad y producir un embarazo como resultado directo de una intervención. En general, los ovarios se estimulan por una combinación farmacológica que incluye GnRH y gonadotropinas exógenas, con la finalidad de que uno o más ovocitos sean aspirados

de los folículos ováricos. Éstos serán posteriormente fecundados en el laboratorio *(in vitro)*, tras lo cual uno o más embriones serán transferidos dentro de la cavidad uterina. Estos pasos transcurren en un intervalo de dos semanas, lo que es llamado ciclo de fecundación *in vitro*.

El uso creciente de estas técnicas ha puesto de manifiesto la aparición de nuevas complicaciones debidas a la hiperestimulación ovárica, a las que son sometidas estas mujeres, como es el caso del SHO, que complica entre un 2% y un 6% de los ciclos. A su vez, asociado o no a la aparición de este síndrome se han descrito casos de trombosis venosas y arteriales, predominando las trombosis en localización venosa, siendo más frecuentes en miembros superiores, cuello y cabeza.

Cambios en el sistema hemostático en los procedimientos de FIV

Con la estimulación ovárica se producen cambios en el sistema hemostático secundarios a niveles de estrógenos suprafisiológicos. Todo ello conlleva un estado de hipercoagulabilidad que parece ser más manifiesto en los casos que desarrollan SHO. Algunos de los cambios descritos son:

- Aumento de expresión de factor tisular por los monocitos activados.
- Activación del sistema de las quininas.
- Modificaciones del TF, t-PA y del TFPI.
- Aumento de los factores de coagulación (fibrinógeno, factores V, VII, VIII y Von Willebrand).
- Disminución de los inhibidores fisiológicos (antitrombina, proteína S, resistencia adquirida a la proteína C activada).
- Aumento de plaquetas.

Como resultado, se generan modificaciones en la hemostasia comparables a las de la mujer embarazada y que conducen a un estado de hipercoagulabilidad, frecuente en el curso de técnicas de FIV,

pero que, sin embargo, muy ocasionalmente originan trombosis en ausencia de embarazo. A todo lo anterior se une una hemoconcentración y modificación de la permeabilidad vascular, potenciando este estado de hipercoagulabilidad.

Manifestaciones trombóticas asociadas a la fecundación *in vitro*

Las trombosis aparecidas tras la administración de gonadotropinas son venosas en su mayoría (2/3) o arteriales, y pueden aparecer en momentos diferentes de la FIV. Suelen aparecer en localizaciones poco habituales (vasos de cabeza y cuello), en la mayoría de las ocasiones tras la inducción de la ovulación y, más raramente, tras la estimulación. La incidencia de trombosis se estima en 0,08% a 0,11% de los ciclos y no aparecen siempre en el pico de estradiol, sino en el caso de embarazo, momento en que las modificaciones de la hemostasia ligadas a la gestación se añaden a las inducidas por las técnicas de FIV.

Las trombosis venosas pueden ser TVP de las extremidades o TEP, pero con mayor frecuencia son trombosis de las venas yugulares o subclavias. Se desconocen las causas de estas localizaciones inusuales. En el 80% de los casos, se asocian a SHO severa y suelen aparecer a distancia de la hiperestimulación (de 2 días a 11 semanas), momento en que las mujeres están embarazadas en el 70-80% de los casos. Con frecuencia, en las mujeres que desarrollan trombosis en el curso de la FIV suelen estar presentes otros factores de riesgo trombótico (trombofilia hereditaria en el 40%, edad superior a 35 años en el 95%, etc.).

En relación con las trombosis arteriales observadas en la FIV son menos frecuentes que las venosas y aparecen antes (algunos días tras la transferencia del embrión). Es de destacar que, con mucha frecuencia, afectan los miembros inferiores, vasos cerebrales, mesentéricos y carotídeos. En una serie de 35 casos de trombosis arteriales en el seno de FIV, un 60% eran accidentes cerebrovasculares,

17% infartos de miocardio y 11% trombosis arteriales de los miembros. Su aparición en estos territorios podría sugerir un origen embólico.

El mecanismo de las trombosis arteriales asociado a la FIV es desconocido y su desarrollo se asocia con frecuencia a la presencia de factores de riesgo vascular (edad, obesidad, diabetes, dislipemia, tabaquismo e hipertensión arterial).

Tratamiento de las trombosis asociadas a fecundación *in vitro*

En la fase aguda el tratamiento es idéntico al de una embarazada no sometida a FIV. A veces puede existir una cierta resistencia al tratamiento con heparinas, lo que hace necesario vigilar la actividad anti-Xa (como medida de eficacia de la dosis de HBPM administrada).

Puntos a destacar

- Existe un riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y de trombosis arterial en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida.
- Este aumento se explica por los cambios en el sistema de coagulación.
- Las trombosis venosas pueden ser en miembros inferiores pero suelen ocurrir en territorios no habituales, como las venas yugulares o subclavia. Los accidentes vasculares arteriales ocurren en miembros inferiores, vasos cerebrales, mesentéricos y carotídeos.

Bibliografía

Chan WS, Dixon ME. The "ART" of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology ant thromboembolic complications. Theom Res 2008; 121: 713-26.

Conard J, Plu-Bureau G, Horellou MH, et al. Thrombose et assistance médicale à la procrèation (AMP). J Mal Vasc 2011; 36 (3): 145-54.

Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women - during assisted reproductive techniques. Thromb Res 2009; 123 (Suppl 3): S8-S15.

¿Tiene algún papel el ácido acetilsalicílico en la prevención de trombosis arteriales asociadas a la FIV?

El uso del AAS en la prevención de trombosis arteriales en pacientes sometidas a FIV no ha sido evaluado. Algunos grupos utilizan el AAS a dosis bajas después de la transferencia del embrión. El beneficio potencial es que puede mejorar la circulación sanguínea placentaria. Sin embargo, este efecto no ha sido confirmado en un artículo prospectivo aleatorizado de publicación reciente. Habrá que evaluar individualmente el uso beneficioso del AAS en este contexto, por ejemplo en pacientes con síndrome antifosfolípido.

Bibliografía

Conard J, Plu-Bureau G, Horellou MH, et al. Thrombose et assistance médicale à la procrèation (AMP). J Mal Vasc 2011; 36 (3): 145-54.

Lambers MJ, Hoozemand DA, Schats R, et al. Low-dose aspirin in non-tubal IVF patients with previous fled conception: a prospective randomized double. Blind placebo-controlled trial. Fertil Steril 2009; 92: 923-9.

Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women - during assisted reproductive techniques. Thromb Res 2009; 123 (Suppl 3): S8-S15.

Qubaln HS, Eid SS, Ababneh A. Acquired and inherites thrombophilia: implication in recurret IVF abd embo transfer failure. Hum Reprod 2006; 21: 2694-8.

Anticoncepción y enfermedad tromboembólica venosa

Ángeles Blanco[1], Isabel Ramírez[2], Javier Rodríguez Martorell[3]

[1] Servicio de Medicina Interna. Hospital Reina Sofía. Córdoba. [2] Servicio de Salud Reproductiva. Unidad de Gestión Clínica Cayetano Roldán. San Fernando (Cádiz). [3] Departamento de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

En mujeres que reciben anticonceptivos, ¿cuándo y cómo debe instaurarse una profilaxis antitrombótica?

La mujer que consume anticonceptivos hormonales debería recibir profilaxis farmacológica para prevenir la enfermedad tromboembólica venosa cuando presenta un factor de riesgo transitorio añadido, como la cirugía o la inmovilidad. En cada caso, se debe evaluar el riesgo de ETEV, valorando el riesgo/beneficio de la tromboprofilaxis.

Los anticonceptivos hormonales son utilizados por un gran número de mujeres en el mundo, pero sólo un grupo de ellas sufrirán una ETEV. Debido a que la mayoría (75%) de las ETEV relacionadas con los anticonceptivos hormonales son "idiopáticas", sin otro factor de riesgo añadido, no podemos identificar previamente a este grupo. Pero en 1 de cada 4 casos existe otro factor asociado que desencadena la trombosis, por lo que al menos en éstos deberíamos valorar la necesidad de medidas de tromboprofilaxis.

Las recomendaciones de profilaxis farmacológica son claras en los casos en que son sometidas a cirugía y no se ha podido suspender el tratamiento hormonal, o en las mujeres consumidoras de anticonceptivos combinados que realizan un viaje prolongado. Sin embargo, no existen recomendaciones para las que presentan otras situaciones, como inmovilización por trauma menor, hospitalización por infección aguda, etc. La indicación de profilaxis en estos casos debe ser individualizada, teniendo en cuenta la suma de factores de riesgo permanentes como la edad y la obesidad, y los transitorios, como el anticonceptivo o la inmovilización.

Puntos a destacar

- La profilaxis de ETEV se debe realizar en las mujeres consumidoras de anticonceptivos combinados que van a ser sometidas a cirugía o sufren una inmovilización.
- En el resto de las situaciones de riesgo para ETEV se debe de individualizar la indicación.

Bibliografía

Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, et al; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost 2009; 101: 478-82.

Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al.; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 381S-453S.

RCOG. Venous thromboembolism and hormonal contraception. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline nº 40; 2010.

¿Los anticonceptivos aumentan el riesgo de ETEV en mujeres con trombofilia?

El uso de anticoncepción hormonal combinada aumenta el riesgo de ETEV en las mujeres y, de forma muy importante, en las portadoras de una trombofilia. Este incremento es diferente para cada tipo de trombofilia. Una de las trombofilias que se asocia a mayor riesgo de ETEV relacionada con los anticonceptivos es el factor V Leiden, que es de las más prevalentes. El riesgo de ETEV en las heterocigotas para factor V Leiden que usan anticonceptivos aumenta de forma exponencial (*odds ratio:* 15,6) en relación con las que no los consumen, quizá por un fenómeno multiplicativo debido a la combinación de ambos factores. Las portadoras de la mutación 20210 de la protrombina que usan anticonceptivos incrementan su riesgo en 6 veces, comparado con las que no los consumen. Los déficits de antitrombina III, proteína S y proteína C son trombofilias

Tabla 1. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa asociada con tromboflia y anticonceptivos orales

	Con anticonceptivos
Sin trombofilia	3,1
Factor V Leiden	15,62
20210 Protrombina	6,09
Factor V Leiden más 2010 protrombina	7,85
Déficit proteína S	4,88
Déficit proteína C	6,33
Déficit antitrombina III	12,6

de alto riesgo de ETEV cuando se asocia a los anticonceptivos (*odds ratio:* 12,6, 4,88 y 6,33, respectivamente). La posibilidad de sufrir un tromboembolismo venoso aumenta mucho cuando se poseen varios defectos trombofílicos. Algunos autores consideran que las mujeres con trombofilia desarrollan la ETEV más precozmente cuando usan los anticonceptivos que las que no tienen defectos de la coagulación, sin embargo este hecho no ha sido confirmado en otras series **(Tabla 1)**.

Puntos a destacar

- Los anticonceptivos hormonales combinados aumentan de forma muy importante el riesgo de tromboembolismo venoso en las mujeres con trombofilias.

Bibliografía

Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, et al.; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost 2009; 101: 478-82.

Blickstein D, Blickstein I. Oral contraception and thrombophilia. Curr Opin Obstet Gynecol 2007; 19: 370-6.

Walter ID. Exogenous sex hormones and thrombophilia. Obstet Gynecol Clin N Am 2006; 33: 467-79.

De los diferentes tipos de tratamientos hormonales anticonceptivos, ¿cuáles son los que se asocian a un mayor riesgo de ETEV y cuáles son los que se asocian a un menor riesgo?

Actualmente, los anticonceptivos hormonales pueden dividirse en combinados (estrógenos + progestágeno) o sólo progestágenos. Los anticonceptivos combinados contienen etinilestradiol a dosis variables y diferentes progestágenos. El estado de hipercoagulabilidad que producen se atribuye, fundamentalmente, al componente estrogénico, mientras que el progestágeno parece contrarrestar ese efecto. El riesgo de enfermedad tromboembólica venosa depende de la dosis de estrógeno, del tipo de progestágeno y de la duración del uso del anticonceptivo, descendiendo a lo largo del tiempo. La dosis del estrógeno se ha reducido desde los 100 mcg en los años sesenta hasta los 30-40 mcg de etinilestradiol de los anticonceptivos más modernos, disminuyendo de esa forma el riesgo de ETEV. Junto a la reducción de la dosis de estrógenos, también se ha modificado el progestágeno. Los anticonceptivos derivados de la testosterona se dividen en primera, segunda y tercera generación. Los anticonceptivos de segunda generación contienen levonorgestrel y, con menor frecuencia, norgestrel. Los de tercera generación contienen desogestrel o gestodeno. Además, existen los que contienen drospirenona y ciproterona. Aunque los progestágenos de tercera generación muestran un menor efecto androgénico y un mayor efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, su capacidad para contrarrestar la actividad protrombótica del estrógeno es menor. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo de ETEV mayor con los anticonceptivos que contienen desogestrel, gestodeno, drospirenona y ciproterona que en los que llevan levonorgestrel.

No parecen existir diferencias en la incidencia de ETEV entre los anticonceptivos monofásicos que contienen una dosis constante de etinilestradiol y progestágenos comparados con los multifásicos,

que llevan dosis variables de estos componentes a lo largo del ciclo menstrual.

Los parches transdérmicos contienen etinilestradiol y norgestimato y, en un principio, se alertó sobre la posibilidad de exponer a una mayor concentración de estrógenos frente al uso de este tipo de contracepción por vía oral. Sin embargo, en otro estudio se ha demostrado que el riesgo de ETEV no fatal es muy similar al de los anticonceptivos con norgestimato por vía oral. Existen pocos datos sobre el riesgo de tromboembolismo venoso relacionado con los anillos vaginales (etinilestradiol + etonorgestrel).

Dado que el efecto protrombótico es consecuencia del estrógeno, las preparaciones que contienen sólo progestágenos podrían ser una buena alternativa para la contracepción en mujeres que presenten una contraindicación para el uso de estrógenos, como aquellas con alto riesgo de ETEV.

Puntos a destacar

- Los anticonceptivos hormonales combinados, compuestos por estrógenos y progestágenos, son los que confieren mayor riesgo de ETEV.
- Para una misma dosis de estrógeno y similar tiempo de uso, los anticonceptivos combinados con desogestrel, gestodeno, drospirenona o ciproterona aumentan más el riesgo que aquellos que contienen levonorgestrel.

Bilbliografía

Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromoboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. Arch Intern Med 2004; 164: 1965-76.

Jick S, Kaye JA, Li L, Jick H. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared with users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. Contraception 2007; 76: 4-7.

Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. Br Med J 2009; 339: b2890.

Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. Br Med J 2009; 339: b2921.

¿Son totalmente seguros los anticonceptivos con sólo gestágenos para las mujeres con trombofilia asintomática? ¿Y en las mujeres que tienen un antecedente previo de ETEV sin trombofilia?

El efecto protrombótico de los anticonceptivos combinados es consecuencia del estrógeno, por lo que las preparaciones que contienen sólo gestágenos podrían ser una opción segura en las mujeres con contraindicación para el uso de estrógenos, como las portadoras de una trombofilia asintomática o las que han sufrido una ETEV previa. El mayor inconveniente que presentan es el sangrado irregular, que puede conllevar al abandono, a menos que se informe convenientemente a la mujer sobre el mismo. Sólo existen algunos estudios que analizan el riesgo de ETEV asociado con el uso de este tipo de anticonceptivos. En la mayoría no se objetiva un aumento del riesgo de sufrir una ETEV o, si existe, este incremento no tiene significación estadística.

La limitación importante que presentan todos estos trabajos es el pequeño número de casos y controles expuestos a progestágenos. En un metaanálisis en el que se incluyeron varios de estos estudios se detecta un riesgo total no significativo de 1,45 (IC 95%: 0,92-2,26). Los autores concluyen que los resultados deben ser interpretados con precaución, ya que puede existir un sesgo importante en el momento de la prescripción de los progestágenos, al poder ser indicados en mujeres con mayor probabilidad de sufrir una ETEV, en las que estarían contraindicados los estrógenos.

En un reciente estudio de cohortes que analiza el riesgo de ETEV asociado al uso de diferentes anticonceptivos no se detectó un in-

cremento del riesgo en las mujeres que usaron progestágenos solos conteniendo levonorgestrel, noretisterona, desogestrel o dispositivos intrauterinos liberadores de hormonas, comparándolo con el de no consumidoras. Aunque los autores también discuten sobre el pequeño número de mujeres expuestas a este tipo de anticoncepción.

La Organización Mundial de la Salud al redactar los criterios de elegibilidad para el uso de anticonceptivos, clasifica a los que contienen sólo gestágenos en la categoría 2 (el beneficio supera el riesgo), para las mujeres portadoras de una trombofilia asintomática y aquellas con antecedente de ETEV previa, por lo que, en teoría, se podrían usar de forma aceptablemente segura.

Barsoum *et al*. han publicado en los últimos meses un trabajo donde se pone de manifiesto que los progestágenos solos o asociados a estrógenos aumentan el riesgo de sufrir un primer evento de trombosis venosa en las mujeres que los consumen. También recientemente, Hylckama *et al*. han demostrado un mayor riesgo de una primera ETEV con el uso de medroxiprogesterona inyectada, mientras que esto no ocurre con los dispositivos intrauterinos con levonorgestrel.

En resumen, algunos de los estudios de los que disponemos en la actualidad sobre la anticoncepción sólo con gestágenos no demuestran un incremento significativo del riesgo de ETEV, pero hay que tener en cuenta que son escasos en número y con pocas mujeres expuestas a este tipo de tratamiento. Sin embargo, otros trabajos sí parecen indicar un aumento del riesgo con el uso de algunos de los anticonceptivos con sólo progestágenos.

Puntos a destacar

- Aunque los estudios que analizan la seguridad de los anticonceptivos con sólo gestágenos son escasos, la OMS considera que el beneficio de su uso en mujeres con trombofilia asintomática y en aquellas con antecedente de ETEV previa supera el riesgo de desarrollar un tromboembolismo venoso.

Bibliografía

Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, et al. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. Thromb Res 2010; 126: 373-8.

Bergendal A, Odlind V, Persson I, Kieler H. Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 261-6.

Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009; 339: b2890.

Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30: 2297-300.

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2009.

¿Qué tiempo debe transcurrir tras una ETEV aguda para que una mujer pueda utilizar un anticonceptivo hormonal?

Los anticonceptivos combinados no pueden usarse en las mujeres con antecedente de ETEV o en aquellas con ETEV actual en tratamiento anticoagulante (categoría 4, riesgo inadmisible), según los criterios de elegibilidad de la OMS.

Sin embargo, los ASG son de categoría 2 (el beneficio supera el riesgo) en las mujeres con ETEV previa o actual. Las evidencias que apoyan la seguridad de los progestágenos solos en las enfermas con tromboembolismo y que reciben anticoagulación por ese motivo son escasas, pero existen algunas. Por lo que, una vez pasadas las primeras semanas de la fase aguda y estabilizada la enfermedad, se podría plantear el tratamiento con ASG tras informar a la mujer de los riesgos y beneficios y de la escasez de evidencias disponibles.

Puntos a destacar

- Los anticonceptivos hormonales con sólo gestágenos se podrían usar en una mujer con enfermedad tromboembólica ve-

nosa aguda, una vez pasadas las primeras 2-3 semanas y estabilizada la enfermedad.

Bibliografía

Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. United Kingdom Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use Update. London: FRSH; 2009.

RCOG. Venous thromboembolism and hormonal contraception. Green Top guideline, 40. Royal Colege of Obstetricians and Gynecologysts; 2010.

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2009.

¿A quién hay que hacer un estudio de trombofilia antes de prescribir un anticonceptivo hormonal? ¿Qué hay que solicitar?

El tromboembolismo venoso es una enfermedad multifactorial y su expresión depende de la interacción entre severos defectos genéticos y factores ambientales.

El genotipo de trombofilia puede carecer de expresión fenotípica en ausencia de exposición a situaciones de riesgo, como los tratamientos hormonales.

El riesgo de TEV en mujeres en edad reproductiva es bajo: se incrementa al usar anticoncepción hormonal combinada, sobre todo en los 6-12 primeros meses. Aunque el riesgo absoluto es bajo, el uso prolongado de AHC, sin embargo, no está asociado a un aumento en la mortalidad, incluso se ha demostrado un claro beneficio, con una reducción absoluta de muertes por cualquier causa en usuarias de anticoncepción hormonal.

Aunque la trombofilia se asocia con un incremento de riesgo relativo de ETEV, dada la prevalencia de ésta, el riesgo absoluto es bajo y éste se incrementa si se asocia a AHC. Para riesgo de TEV hay un efecto sinérgico en la asociación AHC-TF.

• El mayor riesgo se observa al asociar AHC y factor V Leiden, OR 15,62 (IC 95% 8,66-28,15); 5 veces mayor que el observado para los factores aislados.

• Se estima que se producirán tres episodios de TEV/año por cada 10.000 mujeres que tengan FVL y tomen AHC.

• Se necesitaría identificar 92.000 mujeres con FVL y prohibirles AHC para prevenir un TEV con muerte atribuible al uso de AHC.

Por otro lado, la historia familiar de ETEV debe alertarnos de la posibilidad de una trombofilia familiar, con el incremento de riesgo que supone si toma AHC. En este caso y si la mujer no acepta otras alternativas anticonceptivas, deberemos plantearnos la necesidad de realizar un *screening* de trombofilia, aunque los estudios en este sentido nos alertan de que el valor predictivo y la sensibilidad que tiene la historia familiar de TEV en la identificación de mujeres con trombofilia son bajos. Los test negativos no excluyen riesgos de trombofilias heredadas no conocidas.

En el caso de pacientes que han tenido un TEV, sólo tiene sentido el *screning* de trombofilia cuando el futuro de la paciente está influenciado por el resultado, es decir, si el método elegido, porque otros son inaceptables, lo requiere por el incremento de riesgo que supondría.

Puntos a destacar

- En base a la evidencia analizada, no es necesario realizar un despistaje de trombofilia en las mujeres que vayan a iniciar tratamiento con anticonceptivos hormonales, no sería coste-efectivo.
- Estaría justificado seleccionando a las mujeres basándonos en antecedentes familiares, es más coste-efectivo que el anterior, pero previene pocas complicaciones clínicas.
- En el caso de pacientes que han tenido un TEV, sólo tiene sentido el *screning* de trombofilia cuando el futuro de la paciente está influenciado por el resultado.

- El estudio a realizar en casos necesarios incluiría: antitrombina III, PC, PS, RPCa, mutación del gen de la protrombina G20210A (GP), mutación FVL y anticuerpos antifosfolípidos.

Bibliografía

Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, et al. Role of famili history in ientifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. Arch Intern Med 2003; 163: 1105-9.

Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. BMJ 2010; 340: c927.

Lindhoff-Last E, Luxenbourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. Vasa 2008; 37: 19-30.

Olivia W, Greer IA. Is screening for thrombophilia cost-effective? Current Opinion in Hematology 2007; 14: 14500-3.

Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess 2006; 10 (11): 1-110.

¿Qué AHC de menor riesgo tromboembólico es el más recomendado como primera opción en una mujer sana?

Los anticonceptivos hormonales, en general, favorecen la salud de las mujeres y los riesgos deben ser considerados comparándolos con los riesgos de un embarazo no deseado: *Cada minuto muere una mujer por riesgo de embarazo o parto: en países subdesarrollados 1/16 y en países desarrollados 1/2.800.*

La enfermedad cardiovascular en general y el TEV en particular es infrecuente entre las mujeres en edad reproductiva (0,5-1 por 10.000 mujeres por año). Se estima que hay un aumento de 2 a 3 veces del riesgo de TEV asociado al uso de AHC, aunque el riesgo absoluto es bajo. El riesgo es mayor durante el primer año y durante la toma del AHC, pero no va mucho mas allá del cese de la toma del mismo, según la OMS.

En un principio se asoció el aumento del riesgo con la dosis de estrógeno (E), aunque la progresiva disminución de ésta no lo ha

eliminado totalmente. Más tarde se asoció a este riesgo el tipo de gestágenos (G) usado, de tal modo que hay combinaciones de E+G que se consideran más tromboembólicas que otras porque unos G contrarrestan mejor que otros el efecto del E.

Por ello se crearon nuevas fórmulas con gestágenos menos androgénicos y con mejor perfil lipídico.

Actualmente los AHC comercializados contienen E (etinil-estradiol o valerato de estradiol) a diferentes dosis y uno de los siguientes gestágenos: noretisterona, LNG, DSG, etonorgestrel, GSD, ACP, NGT, ACM, DNG o DRSP, en diferentes presentaciones (en forma de píldora, anillo vaginal o parche).

Hasta ahora los resultados han mostrado un riesgo de TEV diferente para las usuarias de AHC conteniendo levonorgestrel comparado con el de usuarias de AHC conteniendo otros gestágenos de tercera generación: DSG, GSD. Las diferencias podían deberse a los distintos efectos de las diferentes combinaciones sobre los factores de coagulación y proteínas de síntesis hepática o podrían explicarse por la existencia de sesgos que hacen que se incremente el riesgo de forma artificial, como ocurre en los estudios de Lidegaard *et al*. y Van Hylkama *et al*.

Los últimos estudios poblacionales que comparan AHC con G de segunda y tercera generación, encuentran un riesgo relativo parecido. Diferentes estudios de cohortes y caso control publicados en los últimos años, en los que se ha tratado de eliminar los sesgos, con diferentes gestágenos (NGT, DNG, DRSP), comparándolos con LNG, concluyen con que encuentran un RR superponible.

Tanto la Agencia Española del Medicamento en 2001 como la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia en 2005 nos aconsejaban comenzar con preparados de segunda generación.

Hoy en día, gracias a estos estudios sabemos que en usuarias de AHC, el riesgo relativo de TEV está aumentado, pero que el riesgo absoluto es bajo, siempre mucho menor que un embarazo. Estos hallazgos han contribuido a identificar mejor los factores de riesgo

de TEV y tenerlos en cuenta en la elección de los AHC y realizar el despistaje de trombofilias, en los casos necesarios.

Si analizamos la evidencia y teniendo en cuenta que todos los estudios se basan en modificaciones de los valores plasmático de parámetros de la coagulación, sin asociación clínica con eventos tromboembólicos, obtenemos que el riesgo relativo de las mujeres que toman AHC está incrementado si lo comparamos con las no lo toman, pero sin diferencias significativas entre los distintos ACH analizados.

Puntos a destacar

- Para una mujer sana, sin riesgos de ETE añadida, a la luz de los estudios consultados y sabiendo que las decisiones deben basarse en una elección informada, podemos aconsejar cualquier AHC de baja dosis de estrógeno (menor a 35 µg de etinil-estradiol) o un anticonceptivo hormonal con sólo gestágenos.
- Aún siguen vigentes las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento de 2001, en las que se dice que es mejor comenzar con gestágenos de segunda generación que con los de tercera generación, pero en ellas no se tienen en cuenta otros gestágenos.

Bibliografía

Dinger J, Assmann A, Möhner S, Do Minh T. Risk of venous thromboembolism and the use of dinogest-and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. J Fam Plann Repord Health Care 2010; 36: 123-9.

Hannaford PC. Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. Thromb Res 2011; 127 (3): 530-4.

Heinemann LA, Dinger JC, Assmann A, Minh TD. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third-generation "pill scare". Contraception 2010; 81 (5): 401-7.

Jick SS, Hagberg KW, Hernandez RK, Kaye JA. Postmarketing study of ORTHO EVRA® and levonorgestrel contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 mcg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism. Contraception 2010; 81: 16-21.

Kemmeren IM, Algra A, Grobee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. BMJ 2001; 323: 1-7.

Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009; 339: b2890.

Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives , effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009; 339: b2921.

¿Qué anticonceptivo hormonal podemos recomendar en caso de trombofilia?

Definimos como trombofilia las situaciones, congénitas o adquiridas que conllevan un aumento del riesgo de ETEV en el sujeto. Las más relevantes son:

- Déficit de anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C o proteína S).
- Mutaciones protrombóticas (factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina).
- Síndrome antifosfolípido.

Las mujeres portadoras de una trombofilia tienen un mayor riesgo de padecer una ETEV, por ello no debemos aumentar este riesgo con medicaciones que lo favorezcan, como los anticonceptivos hormonales combinados, que tienen un efecto sinérgico.

- Las mujeres con trombofilia tienen mayor riesgo de TEV que las no portadoras de mutaciones (OR 3,78).
- Las mujeres con trombofilia más AHC tienen mayor riesgo de TEV que las que tienen una trombofilia y no usan AHC (OR 15,62).

Por tanto las mujeres con trombofilia, con antecedentes o no de TEV, tienen alto riesgo de desarrollar un evento tromboembólico si las tratamos con AHC. Las usuarias de AHC con trombofilia conocida presentaron un riesgo entre 2 y 20 veces más alto que aquellas que no los usaban.

Las guías asistenciales y/o de consenso están de acuerdo en que el uso de AHC en mujeres con trombofilia conocida está absolutamente contraindicada.

Con respecto a la ASG, en el momento actual no hay evidencias de que los gestágenos por sí solos tengan un efecto directo y negativo sobre los parámetros trombóticos:

• No se han registrado eventos trombóticos relacionados con anticonceptivos de sólo gestágenos.

• Se ha usado acetato de medroxiprogesterona en mujeres obesas, sin aumento de eventos tromboembólicos.

• El uso de gestágenos en mujeres con cáncer no ha aumentado los eventos tromboembólicos.

• Los gestágenos no aumentan la producción de SHBG en el hígado, ni se acompañan de aumento de los factores procoagulantes.

Puntos a destacar

- En las mujeres con trombofilia y sin antecedentes personales o manifestación actual de ETEV, pueden usarse:

– Minipíldora (píldora de sólo gestágenos).
– Acetato de medroxiprogesterona.
– Implantes subcutáneos.
– DIU-LNG (DIU de levonorgestrel).

Están contraindicados: AHC, categoría 4 de la OMS.

- En mujeres con trombofilia y TEV/EP actual, las alternativas serán:

– ASG si están anticoaguladas.

Están contraindicados: AHC, categoría 4 de la OMS.

- En mujeres con AAF positivos:

– ASG en caso de bajo riesgo y sin TEV previo.

Bibliografía

Bergendal A, Odlind V, Persson I, et al. Limited knowledge on progestogen-only contracetion and risk of vnous thromboembolism. Acta Obstetricia et Gynnecologica 2009; 88: 261-6.

Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review. Contraception 2006; 73: 166-78.

Sociedad Española de Contracepción (SEC). Actualización del manejo clínico de los anticonceptivos hormonales. Conferencia de consenso; 2005.

World Health Organization (WHO). Improving Access to Quality Care in Family Planning-Medical Eligibility Criteria of contraceptive use; 2009.

Wu O, Robertson L, Langhorne P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) Study. Thromb Haemost 2005; 94: 17-25.

En caso de antecedente personal de TEV, ¿podemos dar anticoncepción hormonal? ¿De qué tipo?

Las mujeres con antecedentes de TEV tienen una alta prevalencia de alteraciones trombofílicas heredadas (50%) y los test negativos no excluyen riesgos de trombofilias heredadas no conocidas. Estas mujeres, por tanto, tienen mayor riesgo de sufrir un nuevo episodio de TEV (Martinelli, 2009).

Para detectar a la población de riesgo, lo haremos a través de una completa historia clínica y sólo realizaremos un estudio analítico seleccionando a las mujeres según sus antecedentes y, si es necesario, para la toma de decisión sobre el anticonceptivo a utilizar.

En este grupo de pacientes, la elección de un método anticonceptivo tiene en común la certeza de que los estrógenos deben ser evitados por su actividad protrombótica. Los métodos hormonales con sólo gestágeno serían de elección, junto al DIU de cobre, aunque son pocos los trabajos que permitan discriminar sobre el tipo de gestágeno a usar o su vía de administración.

En el caso que la paciente tuviera un episodio reciente de trombosis venosa o de embolismo pulmonar (en el último año) deberían suspenderse todos los anticonceptivos hormonales. Esta situación

cambia si la mujer con el episodio de TEV está anticoagulada, en cuyo caso las ventajas superan a los riesgos para la ASG (OMS, 2010; RCOG, 2010).

No hay suficiente evidencia directa sobre el uso de anticonceptivos con sólo gestágenos en las mujeres con TVP/TEP en tratamiento anticoagulante. Aunque la evidencia sobre el riesgo de trombosis venosa con el uso de ASG es poco significativa en las mujeres sanas y el incremento de riesgo en mujeres con episodio de TEV/EP previo sería sustancialmente menor que con la anticoncepción hormonal combinada.

La evidencia disponible nos dice que la inserción del DIU de levonorgestrel o la inyección local de AMP no plantea mayores sangrados por el hecho de estar anticoaguladas.

Puntos a destacar

- En las mujeres con antecedentes de ETEV (TVP/EP), los anticonceptivos con una relación favorable riesgo/beneficio son los que contienen sólo gestágenos en sus diferentes formas de administración (píldora sólo gestágenos), inyectables trimestrales o implantes subdérmicos o intrauterinos.
- En caso de una ETEV actual, las mujeres anticoaguladas podrán utilizar ASG en cualquiera de sus presentaciones, incluso durante el primer año siguiente a dicho evento.

Bibliografía

Culwell KR, Curtis KM. Use of contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy: a systematic review. Contraception 2009; 80: 337-45.

Martinelli I. Conselling women about hormonal therapy. Thromb Res 2009; 123 (suppl 2): 574-8.

WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. World Health Organization; 2010.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Venous thromboembolism and hormonal contraception. Green-top Guideline, 40; July 2010.

Schaedel ZE, Dolan G, Powell MC. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. Am J Obst Gynecol 2005; 193: 1361-3.

En caso de antecedente familiar de TEV, ¿podemos administrar anticoncepción hormonal? ¿De qué tipo?

En caso de antecedente familiar de ETEV, igual que en los casos de antecedentes personales, tenemos que pensar que estas mujeres tienen una alta prevalencia de alteraciones trombofílicas heredadas (50%) y los test negativos no excluyen riesgos de trombofilias heredadas no conocidas, por tanto, tienen un riesgo aumentado de desarrollar una trombosis.

Por otra parte, no podemos olvidar que hay un 50% de mujeres a las que estos test le saldrán negativos a pesar de los antecedentes y sabemos que el uso de AHC incrementará el riesgo de ETEV, riesgo que con alteraciones de la coagulación no se suma, sino que se potencia.

Por tanto, antes de indicar un AHC en una mujer con antecedentes familiares en primer grado de TEV, estaría indicado un estudio de hipercoagulabilidad y, si éste es negativo, analizar detenidamente las características del/los episodio/s familiares a tener en cuenta:

- La edad a la que tuvo lugar la trombosis en el familiar.
- La localización de la trombosis.
- Si existió una causa desencadenante evidente: enfermedad de base, cirugía e inmovilización.
- Si había dos o más familiares afectos, independientemente de la edad de éstos.

Autores como Lindhoff-Last *et al*. concluyen en sus trabajos que, si una mujer ha usado AHC sin complicaciones durante años, no está justificado interrumpirlos basándonos en una historia familiar. Y la OMS, en su publicación sobre los criterios de elegibilidad de un anticonceptivo, nos dice que, en caso de historia familiar, los beneficios superan a los riesgos en el empleo de AHC y ASG.

Por tanto, el tener una historia familiar no es una contraindicación para el uso de AHC, pero tenemos que tener en cuenta la posibilidad de una alteración trombofílica de base. Por otra parte, tendremos que considerar las características de los antecedentes familiares.

Puntos a destacar

- Las mujeres con antecedentes familiares de TEV y sin trombofilia pueden usar AHC. No obstante, la decisión debe ser individualizada, teniendo en cuenta las características de los episodios de TEV en sus familiares.

Bibliografía

Lindhoff-Last E, Luxenbourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. Vasa 2008; 37: 19-30.

WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. World Health Organization; 2010.

WHO. Improving access to quality care in family planning- medical eligibility criteria of contraceptive use. World Health Organization; 2009.

Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess 2006; 10 (11): 1-110.

¿Qué debemos hacer en el caso de una mujer que lleva más de un año tomando anticoncepción hormonal y se le diagnostica que es portadora de una trombofilia hereditaria?

La anticoncepción hormonal comprende un grupo de métodos anticonceptivos que, utilizados de forma adecuada, son muy eficaces, proporcionando protección frente al embarazo no deseado. Los efectos secundarios cardiovasculares son muy poco frecuentes en mujeres en edad reproductiva, aunque graves. Se estima que hay un aumento de 2 a 4 veces del riesgo de TEV asociado al uso de AHC, aunque el riesgo absoluto es bajo. El riesgo es mayor durante el primer año de uso, pero no va mucho mas allá del cese de la toma del mismo, según la OMS.

El genotipo de trombofilia puede carecer de expresión fenotípica en ausencia de exposición a situaciones de riesgo, como los tratamientos hormonales.

Las mujeres con trombofilia tienen mayor riesgo de TEV que las no portadoras de mutaciones (OR 3,78) y este riesgo se multiplica si toman AHC (OR 15,62). La AHC y la trombofilia ejercen un efecto sinérgico.

Las dos causas más comunes de trombofilia hereditaria son FVL y el G20210A de la protrombina (GenP) y se dan en el 6-10% de la población blanca caucásica. Para las portadoras heterozigotas del FVL y del GenP, el riesgo de TEV se incrementa 30 y 16 veces, respectivamente, con el uso de AHC.

Se estima que se necesitaría identificar a 92.000 mujeres con FVL y prohibirles AHC para prevenir un TEV con muerte atribuible al uso de AHC.

La AHC está contraindicada, según los criterios de legibilidad de la OMS, en mujeres con trombofilia.

La ASG sería la alternativa como anticonceptivo hormonal para estas mujeres.

Puntos a destacar

- Dado el escaso número de tromboembolismos graves que prevendríamos en mujeres con trombofilia y anticoncepción hormonal combinada, y dado que el riesgo es mayor en el primer año de uso principalmente, hay autores que piensan que no es eficiente retirarles la AHC. Sí cambiarla a un preparado que contenga baja dosis de estrógeno y un gestágeno de segunda generación.
- La OMS, nos dice que en casos de trombofilia, si usamos AH ésta debe ser ASG y nos aclara que no son apropiadas las exploraciones de rutina, dada la poca frecuencia de las afecciones y el alto coste de los exámenes.

Bibliografía

Martinelli I. Conselling women about hormonal therapy. Thromb Res 2009; 123 (suppl 2): 574-8.

Olivia W, Greer IA. Is screening for thrombophilia cost-effective? Current Opinion in Hematology 2007; 14: 14500-3.

WHO. Improving access to quality care in family planning- medical eligibility criteria of contraceptive use. World Health Organization; 2009.

Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess 2006; 10 (11): 1-110.

En caso de trombosis actual, sólo se recomienda anticoncepción hormonal en caso de anticoagulación. ¿Qué tipo de AH y qué tipo de anticoagulación?

La existencia de un antecedente clínico reciente de trombosis (en el último año), tanto a nivel arterial (coronario, vascular cerebral, etc.) como venoso, se ha considerado clásicamente una contraindicación para instaurar una anticoncepción hormonal combinada. La razón para ello es la evidencia del aumento entre 2 y 4 veces del riesgo trombótico que inducen los anticonceptivos hormonales combinados y el alto riesgo de recurrencia de un evento tromboembólico que causan en mujeres con antecedentes personales de trombosis. Por dicha razón, tanto la OMS como la Sociedad Española de Contracepción aplican un criterio de elegibilidad 4 (no debe usarse por riesgo inaceptable) en este escenario clínico.

Sin embargo, cada vez es más frecuente la demanda de un método de contracepción reversible eficaz y seguro por mujeres jóvenes con antecedentes clínicos recientes de trombosis, arterial o venosa. En estos casos es necesario ponderar los beneficios y riesgos de cada método frente al riesgo de un embarazo no planificado que empeore la situación clínica previa. Por dicha razón, tanto la OMS como el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists evalúan la seguridad del uso de anticonceptivos hormonales en mujeres con antecedentes clínicos recientes de trombosis, arterial o venosa que estén recibiendo anticoagulación. Ambas coinciden en aplicar un criterio de elegibilidad 2 (los beneficios esperados superan a los

riesgos) para el uso de anticonceptivos hormonales del tipo sólo gestágenos por diferentes vías de administración (oral, implante, DIU liberador) en este escenario clínico. Concretamente, no hay evidencia de un aumento de la tasa de recurrencia del evento trombótico con la administración de anticonceptivos hormonales del tipo sólo gestágenos en mujeres anticoaguladas de manera estable con antivitaminas K, incluso durante el primer año tras el evento trombótico. Por otra parte, no hay evidencia de un aumento del riesgo de hematoma en el sitio del implante ni de hemorragia vaginal tras la inserción del DIU liberador de levonogestrel en pacientes anticoaguladas.

Por todo ello, los anticonceptivos hormonales con un perfil beneficio/riesgo favorable en estas pacientes son los del tipo sólo gestágenos en sus diferentes modalidades de administración (oral, implante, DIU liberador). Respecto al tipo de anticoagulación, se han evaluado pacientes sometidas a anticoagulación oral con antivitaminas K.

Puntos a destacar

- La existencia de una trombosis arterial o venosa en el último año ha sido una contraindicación clásica para el uso de anticoncepción hormonal.
- Hoy en día el uso de anticonceptivos del tipo sólo gestágenos se considera seguro en mujeres con una trombosis reciente si están correctamente anticoaguladas.

Bibliografía

Culwell KR, Curtis KM. Use of contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy: a systematic review. Contraception 2009; 80: 337-45.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Venous thromboembolism and hormonal contraception. Green-top Guideline, 40; July 2010.

Sociedad Española de Contracepción. Manejo clínico de los anticonceptivos hormonales. Confer-encia de consenso 2005.

WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. World Health Organization; 2010.

¿Está aumentada la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico? ¿Y en la endometriosis?

El síndrome de ovario poliquístico afecta a un 5-10% de las mujeres en edad fértil. El hiperandrogenismo desempeña un papel fundamental en su fisiopatología y clínicamente cursa con reglas irregulares, hirsutismo, infertilidad, obesidad y acné. Frecuentemente, se asocian comorbilidades como hipertensión, dislipemia, intolerancia o la glucosa o diabetes mellitus tipo-2 y síndrome metabólico. Estas comorbilidades explican su mayor propensión a desarrollar enfermedades cardiovasculares y están en relación con los datos biológicos de disfunción endotelial, como la elevación de PAI-1 o de ADMA. Asimismo, se han encontrado en mujeres con SOP elevados ciertos biomarcadores de enfermedad cardiovascular, como la PCR-ultrasensible o la homocisteína. Los niveles de adiponectina han sido contradictorios. A nivel de la hemostasia, se ha encontrado una alteración de la fibrinolisis, con elevación de PAI-1, TAFI y un descenso de la "capacidad fibrinolítica global", sin modificaciones de factores o anticoagulantes naturales. Como ya hemos comentado, las mujeres con SOP tienen unas 11 veces más riesgo de desarrollar síndrome metabólico y éste aumenta en 2 veces el riesgo de ETEV. Por esta razón, y aunque los datos en la literatura sobre el riesgo basal de ETEV en mujeres con SOP son limitados, se debería identificar el subgrupo de éstas con un mayor riesgo de ETEV, especialmente antes de indicarles un tratamiento con anticonceptivos orales para inducir el reposo ovárico.

La endometriosis es una enfermedad ginecológica benigna caracterizada por la presencia de tejido endometrial fuera del útero. Aunque la etiología exacta se desconoce, parece claro que la angiogénesis es esencial para la supervivencia del endometrio explantado. De igual manera, los estrógenos son imprescindibles para su mantenimiento, como demuestra la efectividad del tratamiento con

análogos de la GnRH; sin embargo, no se ha invocado un hiperestrogenismo sistémico en su génesis. El factor tisular es una proteína transmembrana con funciones tanto hemostáticas como angiogénicas y su expresión se ha encontrado claramente elevada en las células epiteliales glandulares del endometrio (tanto eutópico como ectópico) de mujeres con endometriosis. Igualmente, se ha encontrado elevado su receptor PAR-2 y podría mediar tanto respuesta angiogénica como inflamatoria. Por otra parte, el sistema activador del plasminógeno también podría estar implicado en esta enfermedad, ya que se ha descrito una expresión alterada de varios componentes del sistema fibrinolítico, tanto en endometrio eutópico y ectópico como en el fluido peritoneal en mujeres con esta patología. De hecho, la plasmina y los activadores del plasminógeno están implicados en la proliferación y adhesión celular, pueden degradar proteolíticamente la matriz extracelular y regular la activación de factores de crecimiento y metaloproteasas. El PAI-1 también representa un papel relevante en la traducción de señales y la adhesión y migración celular. Todos los cambios descritos de la hemostasia ocurren localmente en el endometrio y zonas de implante ectópico del mismo, sin haberse descrito alteraciones a nivel sistémico de la misma.

Respecto a la posible trombogenicidad de la endometriosis, no existen series publicadas en la literatura que la analicen pero, de manera indirecta, no se ha comunicado un aumento del riesgo de complicaciones trombóembólicas tras cirugía laparoscópica por endometriosis, por lo que no se considera que sea un factor de riesgo para ETEV.

Puntos a destacar

- El síndrome de ovario poliquístico se asocia a comorbilidades que favorecen la enfermedad cardiovascular y con alteraciones de la fibrinólisis. Se debería identificar el subgrupo con mayor riesgo de ETEV antes de indicar anticonceptivos.

- En la endometriosis existen alteraciones en la fibrinolisis local, pero no parece que favorezcan las complicaciones trombóticas.

Bibliografía

Ageno W, Manfredi E, Dentali F, et al. The incidence of venous thromboembolism following gynecologic laparoscopy: a multicenter, prospective cohort study. J Thromb Hemost 2007; 5: 503-6.

Krikun G, Lockwood CJ, Paidas MJ. Tissue factor and the endometrium: from physiology to pathology. Thromb Res 2009; 124: 393-6.

Mak W, Dokras A. Polycystic ovarian syndrome and the risk of cardiovascular disease and thrombosis. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 613-20.

Zorio E, Gilabert-Estellés J, España F, et al. Fibrinolysis: the key to new pathogenic mechanisms. Curr Med Chem 2008; 15: 923-9.

¿Existe algún test de laboratorio que pueda predecir el riesgo trombótico en una mujer que está tomando anticonceptivos?

Los anticonceptivos hormonales combinados inducen una serie de cambios en varias moléculas de la hemostasia, cuya intensidad depende de la dosis del estrógeno y el tipo de progestágenos. Estos cambios consisten en un aumento de algunos factores de la coagulación plasmática (factores II, VII, VIII, X y fibrinógeno) y el factor Von Willebrand; un descenso de anticoagulantes naturales (proteína S libre, antitrombina, TFPI-libre), con inducción de resistencia a la proteína C activada adquirida, y alteraciones en la fibrinólisis. El resultado global es un estado procoagulante, dependiendo del tipo de gestágeno y dosis de estrógeno. Todos estos cambios, pero conservando los valores habitualmente dentro del rango de la normalidad, favorecen un aumento de la generación de trombina que se ha implicado como el responsable de su trombogenicidad.

Una cuestión que ha suscitado un importante interés es si alguna de las alteraciones de laboratorio descritas podría predecir en una mujer concreta el riesgo de sufrir una complicación trombótica. Las dos pruebas más evaluadas han sido el test de generación de trombina y la RPCa basada en el potencial endógeno de trombina.

En estudios de laboratorio la aparición de RPCa en el test basado en EPT correlaciona con los niveles de PS-libre y TFPI-libre de las mujeres con anticoncepción hormonal y globalmente las alteraciones son más importantes en las mujeres usuarias de los anticonceptivos con mayor aumento del riesgo trombótico en los estudios epidemiológicos.

Las mismas conclusiones se establecen al evaluar el test de generación de trombina, cuyos resultados correlacionan con el parámetro anterior y que depende del nivel de protrombina, PS-libre y TFPI-libre. Sin embargo, y a día de hoy, ningún test de laboratorio es capaz de identificar a nivel individual las mujeres que van a sufrir una complicación tromboembólica al instaurar un tratamiento anticonceptivo.

Puntos a destacar

- Los anticonceptivos hormonales combinados inducen cambios en parámetros de la hemostasia, sobre todo una resistencia adquirida a la proteína C activada.
- A nivel individual, ningún test de laboratorio es capaz de identificar las mujeres en riesgo de tener un evento trombótico.

Bibliografía

Battaglioli T, Martinelli I. Hormone therapy and thromboembolic disease. Curr Opin Hematol 2007; 14: 488-93.

Sandset PM, Hoibraaten E, Eilertsen AL, Dahm A. Mechanisms of thrombosis related to hormone therapy. Thromb Res 2009; 123 (Suppl 2): S70-3.

Tans G, Van Hylckama Vlieg A, Thomassen MC, et al. Activated protein C: resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women. Br J Haematol 2003; 122: 465-70.

Tchaikovski SN, Rosimg J. Mechanisms of estrogen-induced venous thrombo-embolism. Thromb Res 2010; 126: 5-11.

Tchaikovski SN, Van Vliet HA, Thomassen MC, et al. Effect of oral contraceptives on thrombin generation measured via calibrated automated thrombography. Thromb Haemost 2007; 98: 1350-6.

Van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thrombo-embolism: where are we now? J Thromb Haemost 2011; 9 (2): 257-66.

Van Vliet HA, Bertina RM, Dahm AE, et al. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on proteína S and tissue factor pathway inhibitor. J Thromb Haemost 2008; 6: 346-51.

Tratamiento hormonal sustitutivo, moduladores selectivos de los receptores de estrógeno y otras hormonoterapias

Isabel Ramírez[1], Ángeles Blanco[2], Javier Rodríguez Martorell[3]

[1] Servicio de Salud Reproductiva. Unidad de Gestión Clínica Cayetano Roldán. San Fernando (Cádiz). [2] Servicio de Medicina Interna. Hospital Reina Sofía. Córdoba. [3] Departamento de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

¿Pueden administrarse de forma segura los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno en pacientes con antecedentes de trombosis o trombofilia para tratar una osteoporosis?

La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura. Es la enfermedad metabólica ósea más prevalente, afecta a un 35% de mujeres españolas mayores de 50 años.

La causa de la osteoporosis posmenopáusica es la falta de estrógenos, la principal hormona femenina que ayuda a regular el aporte de calcio a los huesos. La OPM está relacionada con un incremento significativo de la morbimortalidad: una de cada 5 mujeres de más de 50 años tiene al menos una fractura vertebral debida a la osteoporosis, que se asocia a deterioro de la calidad de vida y a riesgo aumentado de otras fracturas.

Los SERM son una clase de medicamentos que actúan sobre el receptor estrogénico con propiedades agonistas en el tejido óseo, en el que activan la respuesta del receptor específico.

Estudios experimentales han demostrado su eficacia en la prevención de la pérdida ósea, produciendo un hueso de calidad adecuada, con un remodelado normal y con una buena resistencia biomecánica. Tiene efectos positivos sobre la masa ósea lumbar y femoral, así como sobre el riesgo de fractura vertebral (nivel de evidencia 1b).

Por otra parte, hay una asociación estadísticamente significativa entre tratamiento con raloxifeno y aumento de eventos tromboembólicas (Adomaityte, 2008):

- Tiene efecto protrombótico, de mecanismo poco conocido.
- Incrementa la concentración de FVIII y TTPA.
- Disminuye las concentraciones de PC, PS y TFPI.
- Asociado con disminución de la sensibilidad a PC.

Los niveles de potencial inhibidor de la coagulación en estos tratamientos se reducen a los característicos de personas con trombofilias severas.

Con respecto a la enfermedad cerebrovascular, no hay diferencias entre raloxifeno y grupos control.

En tromboembolismo venoso el riesgo es de 2 a 4 veces mayor (MORE y CORE).

El mayor número de eventos se darían en el primer año de uso. Algunos estudios aseguran que el tamoxifeno incrementa poco el riesgo y la mortandad no se incrementa de forma estadísticamente significativa. El raloxifeno se porta de forma paralela a los estrógenos (Cano, 2007).

Puntos a destacar

- Los SERM incrementan el riesgo de TVP y EP, no alteran la enfermedad coronaria ni el accidente cerebrovascular, pero incrementan el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa por mecanismos aún confusos.
- Los SERM no pueden administrarse de manera segura en pacientes con antecedentes de trombosis o trombofilia para tratar la osteoporosis.

Bibliografía

Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A meta-analysis. Thromb Haemost 2008; 99: 338-42.

Andresen MS, Eilertsen AL, Abildgaard U, Sandset PM. Hormone therapy and raloxifene reduce the coagulation inhibitor potential. Blood Coagul Fibrinolysis 2007; 18 (5): 455-60.

Cano A, Hermenegildo C, Oviedo P, Tarín JJ. The risk for cardiovascular disease in women: from estrogens to selective estrogen reeptor modulators. Front Biosci 2007; 12: 49-68.

Guía de práctica clínica sobre la menopausia y la postmenopausia en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.

¿Inciden los cambios hormonales de la menopausia en un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa?

La menopausia se define como el cese de la menstruación durante 12 meses consecutivos sin otra causa aparente. Su causa natural radica en la reducción de la reserva folicular hasta un nivel crítico estimado en unos 1.000 ovocitos. Esta situación lleva asociada modificaciones endocrinológicas, especialmente déficit de estradiol y aumento de FSH y LH.

La deficiencia estrogénica que caracteriza a la menopausia aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, lo que lleva resaltar el papel protector de los estrógenos frente a la enfermedad cardiovascular. De hecho, la prevalencia de la enfermedad cardiovascular en las mujeres menores de 50 años es la mitad que en el sexo masculino pero es similar por encima de los 70 años.

En relación con el sistema hemostático, se observa un aumento de los factores de coagulación (factor VII y fibrinógeno), así como una hipofibrinólisis debida a un aumento de los niveles de PAI-1; también afectan al flujo sanguíneo y a la pared vascular.

Los tratamientos con terapia hormonal sustitutiva, al contrario de lo que se podía esperar, mostraron un exceso de riesgo de eventos cardiovasculares en el primer año, la ausencia de beneficio cardiovascular a largo plazo y el incremento persistente de ETEV, ictus y cáncer de mama (estudios HERS y WHI).

Por otra parte, sabemos que el riesgo de enfermedad tromboembólica crece exponencialmente con la edad.

La relación entre los estrógenos (E) endógenos y el riesgo de trombosis ha sido escasamente estudiada. Los pocos trabajos que hay al respecto, estudian la relación entre el tiempo de exposición a E endógenos y episodios tromboembólicos, y esto se determina por la edad de la menopausia y el número de hijos de la población en estudio. Los estudios concluyen relacionando la exposición de larga duración a los E con un incremento del riesgo de tromboembolismo (Simon, 2006). Además, sabemos que las alteraciones de la hemostasia están claramente influidas por los niveles de E, ya sean endógenos o exógenos.

Puntos a destacar

- El riesgo de enfermedad tromboembólica venosa crece exponencialmente con la edad. Algunas guías consideran de alto riesgo la edad superior a 75 años.
- El riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en la mujer menopáusica va a depender de la edad de la menopausia y del número de embarazos, es decir, de la exposición a estrógenos endógenos.
- Los cambios menopáusicos están asociados a un aumento de los factores de coagulación y a una hipofibrinólisis.

Bibliografía

Estellés, Gilabert-Estellés J, Zorio E, et al. Fisiopatología del sistema hemostático en la mujer. L Reunión Nacional de la AEHH y XXIV Nacional de la SETH; 2008.

Guía de práctica clínica sobre la menopausia y la posmenopausia en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.

Simon T, Beau Yon de Jonage-Canonico M, Oger E, et al; EStrogen and THromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group. Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2006; 4: 71-6.

¿Son trombogénicos los fitoestrógenos?

Los fitoestrógenos son moléculas de origen vegetal (isoflavonas, moléculas purificadas de la soja) que estimulan los receptores estrogénicos beta, teniendo utilidad en el tratamiento de la sintomatología climatérica.

Sus acciones sobre la hemostasia han sido poco estudiadas, aunque se han publicado algunos trabajos en los que no se recoge ninguna modificación significativa de los niveles de moléculas que aumentan con los estrógenos de origen animal (factor VII, factor Von Willebrand) o marcadores indirectos de activación intravascular de la coagulación (dímero D, F1+2 de la protrombina, monómeros solubles de fibrina, PAI-1), lo que sugiere que, desde el punto de vista biológico, no deben aumentar el riesgo trombótico. Además, en modelo de trombosis experimental en ratón se ha demostrado que la genisteína, una isoflavona, tiene capacidad antitrombótica al inhibir la agregación plaquetaria, mientras que en cultivos de células endoteliales es capaz de favorecer la actividad fibrinolítica al estimular la actividad del tPA.

Desde el punto de vista epidemiológico, no existen estudios publicados que evalúen su trombogenicidad. Las publicaciones científicas recogen la comunicación de algunos casos de eventos trombóticos clínicos en pacientes que estaban recibiendo fitoestrógenos, pero en los que existían también otros factores de riesgo, por lo que no se puede invocar una causalidad.

Puntos a destacar

- Los fitoestrógenos no inducen alteraciones de laboratorio sugestivas de hipercoagulabilidad.
- No existen estudios epidemiológicos que evalúen su trombogenicidad.

Bibliografía

Kondo K, Suzuki Y, Ikeda Y, Umemura K. Genistein, an isoflavone included in soy, inhibits thrombotic vessel occlusion in the mouse femoral artery and in vitro platelet aggregation. Eur J Pharmacol 2002; 455: 53-7.

Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, et al. Dietary soy containing phytoestrogens does not activate the hemostatic system in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1936-41.

Trifiletti A, Gaudio A, Lasco A, et al. Haemostatic effects of phytoestrogen genistein in postmenopausal women. Thromb Res 2008; 123: 231-5.

Yatagai C, Singu T, Maruyama M, Sumi H. Genistein and its analogue enhanced tissue plasminogen activator activity en HeLa S3. Pathophysiol Haemost Thromb 2007; 36: 298-304.

¿Debe efectuarse tratamiento profiláctico en mujeres con trombofilia sometidas a tratamiento hormonal sustitutivo?

Diferentes estudios epidemiológicos coinciden en señalar que el THS aumenta el riesgo de ETEV entre 2 y 3,5 veces respecto al de las mujeres que no lo reciben. El riesgo es mayor con un THS combinado (estrógenos + progestágenos), sobre todo administrado por vía oral, que con THS en la que sólo se administren estrógenos. Un metaanálisis reciente de estudios de casos y controles apunta que el riesgo trombótico del THS sólo ocurre con su administración oral y no por vía transdérmica, sugiriendo el llamado "fenómeno de primer paso hepático" en su génesis. El riesgo es mayor durante el primer año de administración, aunque persiste con menor intensidad mientras se mantenga su uso y desaparece tras la suspensión del mismo.

La coexistencia de otros factores de riesgo (p. ej., trombofilia, obesidad) aumenta el riesgo, igual que la edad avanzada. Se conoce poco respecto al riesgo trombótico con el uso de THS tópico por vía vaginal.

A pesar de todas estas consideraciones, no se han encontrado trabajos publicados que evalúen la prevención farmacológica de

la ETEV en mujeres con THS. Sólo existe una recomendación con nivel-C de evidencia recogida en la Guía del Royal Collage de Obstetricia y Ginecología Británico de 2004 respecto a que "en las mujeres que requieren continuar THS tras sufrir un ETEV, se debe considerar la anticoagulación a largo plazo".

Puntos a destacar

- El riesgo trombótico del THS es mayor con los preparados combinados administrados por vía oral.
- La prevención farmacológica de ETEV en mujeres con THS no ha sido evaluada.

Bibliografía

Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. Br Med J 2008; 336: 1227-31.

Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. Gender Med 2005; 2 (Suppl A): S18-S27.

¿Hay que hacer estudio de trombofilia antes de recomendar THS? ¿Qué hay que estudiar?

Como ya se ha referido, el tratamiento hormonal sustitutivo aumenta el riesgo de ETEV entre 2 y 3,5 veces respecto al de las mujeres que no lo reciben. La existencia de una trombofilia tendría un efecto sinérgico sobre dicho riesgo. El mejor estimado es el originado en portadoras de la mutación factor V Leiden heterocigota en las que el riesgo sería unas 17 veces mayor que el de mujeres de similar edad sin la mutación y que no reciben THS. Este riesgo, en cifras absolutas, se estima entre 0,7% y 1,5% anual, es decir, 1 entre cada 65 a 130 mujeres al año. En otras trombofilias es difícil estimar el riesgo por falta de datos relevantes. En la mutación heterocigota del gen de la

protrombina, no obstante, se cree inferior al 0,7% anual. En mujeres con déficit de anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C, proteína S) no existen datos, pero dado su alta trombogenicidad, el THS tendría muy probablemente un efecto superior al simplemente aditivo. En mujeres con anticuerpos antifosfolípido tampoco existen datos al respecto, pero se realizan las mismas consideraciones que en los anteriores, especialmente si se son secundarios a un lupus eritematoso sistémico.

La estrategia de detección de una posible trombofilia subyacente asintomática en una mujer antes de iniciar THS tampoco está clara. El *screening* universal no es coste-efectivo, ya que se deberían estudiar unas 400.000 mujeres para prevenir una muerte por ETEV. Una aproximación más razonable sería el *screening* selectivo en mujeres con una alta sospecha clínica de trombofilia por antecedentes personales o en los familiares de primer grado de ETEV. Sin embargo, es poco probable que mujeres con un déficit de anticoagulantes naturales se beneficien de esta estrategia, ya que es muy improbable que no se haya detectado el déficit en el núcleo familiar dada su alta penetrancia clínica (hasta el 50%) en la cuarta o quinta décadas de la vida. Así pues, el estudio biológico más eficaz comprendería la detección de mutaciones protrombóticas (factor V Leiden o mutación del gen de la protrombina heterocigotos) o de anticuerpos antifosfolípido.

Puntos a destacar

- Las trombofilias tienen un efecto sinérgico sobre el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa de la terapia hormonal sustitutiva.
- El *screeening* universal no es coste-efectivo.
- El estudio más eficiente comprende la determinación de mutaciones protrombóticas y anticuerpos antifosfolípido en mujeres con antecedentes trombóticos personales o familiares.

Bibliografía

Ueng J, Douketis JD. Prevention and treatment of hormone-associated venous thromboembolism: a patient management approach. Hematol Oncol Clin N Am 2010; 24: 683-94.

En mujeres que reciben tratamiento hormonal sustitutivo, ¿cuándo y cómo debe instaurarse una profilaxis antitrombótica?

El tratamiento hormonal sustitutivo aumenta al doble el riesgo de sufrir una trombosis venosa profunda o un embolismo pulmonar. Pero la mujer que recibe este tratamiento puede ser portadora de otros factores permanentes y, además, sumársele de forma eventual otros transitorios.

Se debe evaluar el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en las mujeres que van a recibir o reciben un tratamiento hormonal sustitutivo y analizar la suma de factores favorecedores de trombosis. Deben recibir profilaxis farmacológica con heparina de bajo peso molecular o fondaparinux cuando, además del tratamiento hormonal, se sume otro factor de riesgo transitorio, como inmovilidad prolongada, infecciones agudas graves, cirugía, traumatismos, descompensación de insuficiencia cardiaca o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En los casos en los que la paciente presente varios factores permanentes, como la edad, la obesidad, insuficiencia venosa, cáncer, parálisis de miembros inferiores, etc., la evaluación debe ser minuciosa y la instauración de la profilaxis debe ser exhaustiva, debido al efecto multiplicativo de los mismos, por la potencial interacción entre ellos. La tromboprofilaxis se debe de mantener mientras persista el factor de riesgo transitorio. En los casos en los que la profilaxis farmacológica esté contraindicada, se pueden usar los medios mecánicos, como las medias de compresión graduada o los sistemas de compresión neumática, si están disponibles.

Puntos a destacar

- Se debe realizar tromboprofilaxis en las mujeres que toman tratamiento hormonal sustitutivo y presentan un factor de riesgo de ETEV transitorio, como la cirugía, la inmovilización prolongada o la hospitalización por infección aguda.

Bibliografía

Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al.; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 381S-453S.

RCOG. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline nº 19. January 2004.

¿Cuál es el riesgo de trombosis arterial o venosa en las mujeres que reciben tratamiento hormonal sustitutivo?

Los trabajos aleatorizados y controlados han demostrado que el riesgo de trombosis venosa aumenta 2 veces en las mujeres con tratamiento hormonal sustitutivo (OR: 2,05; IC 95%: 1,44-2,92) y el riesgo de accidente cerebrovascular en 1,32 veces (OR: 1.32; IC 95%: 1,14-1,53). También se incrementa la severidad del accidente cerebrovascular (OR: 1,31, IC 95%: 1,12-1,54). Sin embargo, este tratamiento no aumenta los eventos coronarios (OR: 1,02, IC 95%: 0,90-1,11). Aunque la mayoría de las mujeres incluidas en estos trabajos son mayores, la edad no afecta de forma significativa este riesgo. El tratamiento hormonal combinado usando estrógenos y progestágenos comporta un mayor riesgo de trombosis venosa que el tratamiento sólo con estrógenos.

En relación con la vía de administración, los estudios caso-control han puesto de manifiesto que los estrógenos por vía transdérmica no confieren un exceso de riesgo para tromboembolismo venoso

en las mujeres que reciben este tratamiento sustitutivo, frente a la vía oral.

Puntos a destacar

- El tratamiento hormonal sustitutivo aumenta al doble el riesgo de tromboembolismo venoso y en 1,32 veces el riesgo de accidente cerebrovascular.

Bibliografía

Olié V, Canonico M, Scarabin P. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. Curr Opin Hematol 2010; 17: 457-63.

Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. Eur Heart J 2008; 29 (16): 2031-41.

Glosario

Anestesia epidural o peridural: Se introduce el anestésico en las proximidades de la médula en el espacio epidural, sin perforar la duramadre. Tiene una instauración menos rápida que la intratecal y los cambios hemodinámicos debidos al bloqueo simpático también se instauran más lentamente.

Anestesia intratecal o intradural: Se perfora la duramadre y la aracnoides, y se introduce el anestésico en el espacio subaracnoideo, mezclándose con el líquido cefalorraquídeo.

Anestesia neuroaxial: Actúa bloqueando el impulso doloroso a nivel de la médula espinal y, a su vez, puede ser epidural o peridural, o bien intratectal o intradural.

Antagonistas de la vitamina K: Son fármacos anticoagulantes que actúan impidiendo el reciclaje de la vitamina K de su forma inactiva oxidada a la forma activa reducida.

Anticoncepción con sólo gestágenos (ASG): Método anticonceptivo hormonal y reversible de alta eficacia que sólo contiene gestágenos. Puede ser suministrado por diferentes vías: oral, subcutánea, inyectable e intrauterina.

Anticoncepción hormonal combinada (AHC): Método anticonceptivo hormonal y reversible de alta eficacia que contiene estrógenos y gestágenos. Puede ser administrada por vía oral, vaginal y transdérmica.

Crecimiento intrauterino retardado (CIUR): Véase "Retraso del crecimiento intrauterino".

Desprendimiento precoz de placenta normoinserta (DPPNI): Separación parcial o total de la placenta de su inserción decidual en el fondo uterino, previa al nacimiento del feto.

Dispositivo intrauterino (DIU): Dispositivos con fines anticonceptivos que se insertan intraútero. Son reversibles y de alta eficacia anticonceptiva. Pueden tener varias formas, la más conocida es la de "T". Si están constituidos sólo por plástico, se denominan inertes y si les asociamos otros elementos, como el cobre, se denominan activos o medicados.

Drepanocitosis: La anemia de células falciformes, drepanocitosis o anemia drepanocítica es una hemoglobinopatía, enfermedad que afecta la hemoglobina, una proteína que forma parte de los glóbulos rojos y se encarga del transporte de oxígeno. Es de origen genético. Se asocia a episodios de trombosis en algunos casos.

Fecundación *in vitro* (FIV): Es una técnica por la cual la fecundación de los ovocitos por los espermatozoides se realiza fuera del cuerpo de la madre. La fecundación *in vitro* es el principal tratamiento para la esterilidad cuando otros métodos de reproducción asistida no han tenido éxito.

Filtros de vena cava: Son dispositivos mecánicos que se colocan en la vena cava inferior para evitar la migración al pulmón de los trombos originados en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores.

Heparina no fraccionada (HNF): Anticoagulante natural, obtenido del intestino del cerdo y del pulmón del buey, compuesto por mezcla de cadenas sulfatadas de glicosaminoglicanos de, al menos, una longitud de 18 unidades de sacáridos cada una, con peso molecular entre 3.000 y 30.000 daltons.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): Fármacos anticoagulantes obtenidos por fragmentación química o enzimática de la HNF, originando moléculas más pequeñas, con pesos moleculares entre 1.000 y 10.000 daltons.

Hiperemesis o hiperemesis gravídica: Náuseas y vómitos presentes en mujeres embarazadas que evolucionan de manera severa, producen deshidratación, una pérdida de peso superior al 5%, cetonuria y desequilibrio metabólico y electrolítico.

Inhibidores de aromatasa: Tipo de medicamentos usados en el tratamiento de cáncer de mama y cáncer de ovario en mujeres posmenopáusicas.

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM): Son una clase de medicamentos que actúan sobre el receptor estrogénico. En algunos tejidos actúan como agonistas y en otros como antagonistas de los estrógenos. En el tejido óseo tienen propiedades agonistas y activan la respuesta del receptor específico.

Paraplejia: Es una enfermedad por la cual la parte inferior del cuerpo queda paralizada y carece de funcionalidad.

Preeclampsia: La preeclampsia es una complicación médica del embarazo también llamada toxemia del embarazo y se asocia a hipertensión inducida durante el embarazo. Está asociada a elevados niveles de proteína en la orina (proteinuria).

Retraso del crecimiento intrauterino (RCIU): Retraso del crecimiento del feto. Su peso estará por debajo del percentil 10 esperado para la respectiva edad gestacional.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO): Es una complicación ocasional en mujeres que se encuentran bajo un tratamiento de fertilidad para el estímulo de la ovulación. Consiste en una respuesta anormalmente elevada de los ovarios ante una estimulación hormonal que persiste y se prolonga. Se caracteriza por distensión abdominal, dolor en abdomen y aumento de peso. En casos más graves o moderados, el líquido acumulado puede llegar a la cavidad pleural, causando los siguientes síntomas: hinchazón y dolor intenso abdominal, disminución de la micción, dificultad para respirar y en algunos casos trombosis. Esta complicación se produce durante la fase lútea del ciclo menstrual y constituye el primer efecto secunda-

rio de este tipo de tratamiento, afectando a un 0,6-14% de las mujeres tratadas en casos leves.

Síndrome de ovario poliquístico (SOP): Entidad con gran número de anormalidades endocrino-metabólicas que se caracteriza por la producción excesiva de andrógenos en el ovario, que a su vez dan lugar a la producción de estrógenos periféricos, responsables de un aumento de la LH y disminución de la FSH. Los ovarios están aumentados de tamaño por la presencia de pequeños quistes.

Terapia hormonal sustitutiva (TSH): Aquella que se prescribe para el tratamiento o la prevención de ciertos síntomas y condiciones asociados con la menopausia, con el objetivo de compensar la pérdida fisiológica de estrógenos que se asocia con esta etapa de la vida de la mujer.

Tratamiento trombolítico: Técnica médica que consiste en la disolución de los trombos del interior de los vasos mediante la introducción en el torrente circulatorio de una sustancia capaz de desencadenar la lisis de la fibrina.

Tromboembolismo pulmonar: Es la obstrucción de una o más arterias pulmonares, principales o periféricas, producida por émbolos, que en la gran mayoría de los casos se originan en los miembros inferiores.

Trombosis venosa profunda: Formación de un trombo en el interior de las venas del sistema profundo de la extremidad inferior que determina la aparición de la tríada de dolor, tumefacción e impotencia funcional.

Siglas

AAF anticuerpos antifosfolípidos
AAS ácido acetilsalicílico
ACE enzima convertidora de la angiotensina
aCL anticuerpos anticardiolipina
ACM acetato de clormadinona
ACO anticonceptivos orales
ACP acetato de ciproterona
ACV accidente cerebrovascular
ADMA dimetilarginina asimétrica
AFL antifosfolípidos
AIT accidente isquémico transitorio
AH anticoncepción hormonal
AHC anticoncepción hormonal combinada
AL anticoagulante lúpico
AMP acetato de medroxiprogesterona
ASG anticoncepción con sólo gestágenos
AT antitrombina
AVC accidente vascular cerebral
BDA dosis bajas de ácido acetilsalicílico
CIP potencial inhibidor de la coagulación
CIR crecimiento intrauterino retardado
CNI compresión neumática intermitente
CVG complicaciones vasculares gestacionales
DIU dispositivo intrauterino
DM diabetes mellitus
DNG norelgestromina dienogest
DPPNI desprendimiento precoz de placenta normoinserta

DRSP drospirenona
EEII extremidades inferiores
EP embolismo pulmonar
EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EPT potencial endógeno de trombina
ETEV enfermedad tromboembólica venosa
FSH hormona folículo-estimulante
DSG desogestrel
FA fibrilación auricular
FIV fertilización *in vitro*
FVL factor V Leiden
GSD gestodeno
HBPM heparina de bajo peso molecular
HB-EGF *heparin binding epidermal growth factor*
HCG gonadotropfina coriónica humana
HNF heparina no fraccionada
HPP hemorragia posparto
IAM infarto agudo de miocardio
ICC insuficiencia cardiaca crónica
IMC índice de masa corporal
LES lupus eritematoso sistémico
LH hormona luteínica
LNG levonorgestrel
MEC medias elásticas compresivas
NGT norgestimato
OPM osteoporosis posmenopáusica
PC proteína C
PS proteína S
Qt quimioterapia
RCIU restricción de crecimiento intrauterino
RPCa resistencia a la proteína C activada
rt-PA activador tisular del plasminógeno recombinante humano
SAF síndrome antifosfolípido

SERM moduladores selectivos de los receptores de estrógeno
SOP síndrome de ovario poliquístico
TA tensión arterial
TAO tratamiento anticoagulante oral
TEP tromboembolismo pulmonar
TEV tromboembolismo venoso
THS tratamiento hormonal sustitutivo
TIH trombocitopenia inducida por heparina
TPVM trombosis de las prótesis valvulares metálicas cardiacas
TTPA tiempo de tromboplastina parcial activada
TVP trombosis venosa profunda

LEO

LEO Pharma

H3INLIB143 - Abril 2012