

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar durante el embarazo y puerperio

Angélica Díaz R¹, Josefina Lería G², Jorge Iglesias G³, Julio Arriagada R³.

RESUMEN

El tromboembolismo venoso (TEV) se produce en 1-2 de cada 1.000 embarazadas. El embarazo y puerperio incrementan considerablemente el riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar (TEP), por lo que la búsqueda activa de otros factores de riesgo y la indicación oportuna de trombo profilaxis es fundamental, así como la sospecha y confirmación precoz al enfrentarse a un cuadro clínico compatible en una paciente de riesgo. El uso de heparinas, en especial de bajo peso molecular, es seguro y el tratamiento de elección durante el embarazo y lactancia. Durante el puerperio también pueden utilizarse anticoagulantes orales para profilaxis y tratamiento de esta condición.

Palabras clave: Trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, trombo profilaxis, trombofilias, embarazo, puerperio, heparinas.

SUMMARY

Venous thromboembolism occurs in 1-2 in 1000 pregnancies. During pregnancy and puerperium the risk for deep venous thrombosis and pulmonary embolism is increased, so screening for other risk factors is essential, as well as clinical suspicion and early confirmation in a high risk patient with a typical presentation. Treatment with heparin, especially low molecular weight heparins, is safe, and the first line treatment for this condition during pregnancy and breastfeeding. In the postpartum oral anticoagulants may be indicated for thromboprophylaxis and treatment of deep venous thrombosis or pulmonary embolism.

Key words: Deep venous thrombosis, pulmonary embolism, thromboprophylaxis, thrombophilia, pregnancy, puerperium, heparin.

1 Médico Gineco-Obstetra, Unidad Alto Riesgo Obstétrico, Hospital Luis Tisné Brousse.

2 Médico en formación Ginecología y Obstetricia, Universidad de Chile, Hospital Luis Tisné Brousse.

3 Médico Gineco-Obstetra, Unidad de Puerperio, Hospital Luis Tisné Brousse.

Correspondencia a: Josefina Lería G. (jleria@gmail.com)

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda de extremidades inferiores (TVP) corresponde a la oclusión del territorio venoso profundo por un trombo que dificulta el retorno venoso distal, produciendo edema y acumulación de sangre poco oxigenada, lo que se traduce en cianosis y dolor de la extremidad. En algunas ocasiones se produce un desprendimiento parcial de un émbolo, que migra al territorio arterial pulmonar, ocasionando isquemia del parénquima pulmonar. Dependiendo de la magnitud de la arteria ocluida, el TEP puede ser óligo sintomático u ocasionar súbitamente la muerte¹.

Se describe una incidencia de 1 a 2 casos de TVP/TEP por cada 1.000 embarazos y se reconoce que en el embarazo y puerperio existe 4 a 50 veces más riesgo de un evento TEV que en mujeres de la misma edad no embarazadas, dependiendo del subgrupo estudiado². El 80% de los episodios en embarazo y puerperio corresponde a TVP de extremidades inferiores y sólo el 20% a TEP, sin embargo la importancia de éste radica en que posee hasta 30% de letalidad, que se reduce con el tratamiento oportuno³⁻⁵. El 85% de los casos de TVP en el embarazo se producen en la extremidad inferior izquierda, debido a la compresión de la vena ilíaca izquierda por el útero grávido².

En algunos países desarrollados el TEP corresponde a la primera causa de muerte materna directa², lo cual está relacionado al aumento de la edad al momento del embarazo, la prevalencia de obesidad y comorbilidad. En Chile en el decenio 2000-2009 el TEV correspondió a la cuarta causa de muerte materna directa, con una razón de mortalidad materna de 0,9 casos por 100.000 nacidos vivos⁶, similar a la descrita en países desarrollados².

por François Mauriceau en 1668 en una mujer que se presentó con edema de una extremidad inferior durante el puerperio⁷.

Desde el punto de vista fisiopatológico se considera que la formación de un trombo en el lumen venoso se produce por alteración de tres elementos conocidos como tríada de Virchow, que corresponden a estasis venosa, daño endotelial e hipercoagulabilidad. Todos estos procesos pueden estar exacerbados en embarazo y puerperio. Debido a la vasodilatación generalizada propia del embarazo y a la compresión por el útero grávido de las grandes venas de la pelvis se produce una disminución de la velocidad del flujo venoso, que aumenta la estasis. La compresión de las venas de la pelvis, tanto en el parto vaginal, como en la cesárea, generan daño endotelial. Por último existe un estado de hipercoagulabilidad caracterizado por aumento de los depósitos de fibrina, disminución de fibrinólisis, aumento de los factores de la coagulación II, VII, VIII y X, así como reducción de los mecanismos antitrombóticos como una resistencia adquirida a la proteína C activada y disminución de los niveles de proteína S, mecanismos destinados a reducir el riesgo de hemorragia periparto².

Estudios de cohorte reciente han mostrado que existe un riesgo exponencial de presentar un evento tromboembólico a lo largo del embarazo, con una razón de tasas de incidencia respecto a mujeres no embarazadas de 1,5 antes de las 11 semanas, de 21,0 en la semana 40 de gestación, con un *peak* de 21,5 en la primera semana de puerperio y que cae de forma progresiva hasta la 6ª semana posparto⁸. El riesgo de TEV en embarazadas hispanicas y asiáticas es significativamente menor que en blancas, y en mujeres de raza negra el riesgo es mucho mayor⁹.

EL EMBARAZO COMO FACTOR DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

El embarazo y puerperio han sido reconocidos históricamente como factores de riesgo relevante para el desarrollo de trombosis venosa profunda, y de hecho una de las primeras descripciones de ésta fue realizada

FACTORES DE RIESGO ADICIONALES

Al aumento de riesgo propio del embarazo fisiológico se suman otros factores, algunos relacionados con patología obstétrica y otros independientes de ella. Su contribución al riesgo de TVP/TEP se muestra en las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Factores de riesgo no asociados al embarazo^{2,10,11}

Factor de riesgo	OR en embarazo	OR en puerperio
TVP previa	24,8	
Obesidad	4,4 a 9,7	2,8
Edad >35 años	1,3 a 1,5	1,9
Paridad >3	1,0	1,9
Antecedente familiar TVP/TEP	2,0	
Tabaquismo activo	1,1 a 2,1	1,5 a 3,4
Síndrome antifosfolípidos	5,1 a 15,8	

Tabla 2. Trombofilias hereditarias como Factor de riesgo para enfermedad tromboembólica en el embarazo y puerperio^{2,10}

Trombofilia	Riesgo de TVP/TEP sin TVP previa (%)	Riesgo de TVP/TEP con TVP previa (%)	Porcentaje de TVP en embarazo (%)
Factor V Leyden heterocigoto	0,5 a 1,2	10	40
Factor V Leyden homocigoto	4	17	2
Mutación gen protrombina heterocigoto	<0,5	>10	17
Mutación gen protrombina homocigoto	2 a 4	>17	0,5
Actividad de antitrombina III <60%	3 a 7	40	1
Actividad proteína C <50%	0,1 a 0,8	4 a 17	14
Déficit proteína S	0,1	0 a 22	3

Tabla 3. Factores de riesgo propios del embarazo^{2,10}

Factor de riesgo	OR en embarazo	OR en puerperio
Fertilización asistida	4,4 a 10	
Cesárea electiva		1,3 a 2,2
Cesárea de urgencia		4
Cesárea y endometritis puerperal		6,2
Inmovilidad	7,7	10,8
Inmovilidad con IMC ≥ 25	62,3	40,1
Pre eclampsia	0,5	3,1
Pre eclampsia y RCIU	1,0	5,8
Hemorragia ante parto	1,34	1,54
Hemorragia intraparto o puerperio inmediato ≥ 1.000 ml o necesidad de transfusión:		
Parto vaginal		4,1
Cesárea		12,0
Embarazo múltiple	2,7	0,6

El principal factor de riesgo no asociado al embarazo corresponde al antecedente de TVP o TEP y se describe que hasta en 25% de pacientes con eventos tromboembólicos en el embarazo actual tienen este antecedente. El embarazo aumenta el riesgo de recurrencia en 3 a 4 veces, excepto en casos en que se asocia un factor de riesgo transitorio, como cirugía y reposo prolongado², y sin profilaxis hasta en 12,2% de las embarazadas con TVP/TEP previo, presentarán un nuevo episodio en el embarazo actual. Este porcentaje se reduce a menos de 2,4% con tromboprolifaxis¹⁰.

Respecto a las trombofilias hereditarias, algunos autores plantean que pueden estar presentes en 20% a 50% de las pacientes con TVP/TEP que se producen durante el embarazo o puerperio¹⁰. Aquellas trombofilias más prevalentes (Factor V de Leyden y mutación del gen de la protrombina), representan la mayoría de eventos tromboembólicos asociados a trombofilias hereditarias en embarazo y puerperio, sin embargo trombofilias menos frecuentes como el déficit de proteína C, déficit de proteína S y déficit de antitrombina III, confieren mayor riesgo a las portadoras².

El peso materno es un factor de riesgo independiente de trombosis venosa, el cual es mayor al aumentar el IMC². Por otro lado la obesidad aumenta el riesgo de condiciones que favorecen la trombosis venosa como el riesgo de cesárea, transfusión posparto o infecciones puerperales. A mayor edad materna es mayor el riesgo de trombosis, al igual que en población general, siendo significativo en mayores de 35 años, principalmente en el puerperio².

Se ha descrito que ciertas condiciones y complicaciones propias del embarazo aumentan el riesgo de trombosis como el síndrome de hiperestimulación ovárica, la cesárea, en especial si es de urgencia o está asociada a endometritis puerperal, la preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, sobre todo en el puerperio. La metrorragia intraparto o del puerperio inmediato, o la necesidad de transfusión aumentan el riesgo de trombosis en el puerperio hasta en 12 veces si se produjo luego de una cesárea. El embarazo gemelar casi triplica el riesgo de trombosis en el embarazo y este riesgo es mayor en casos de fertilización asistida. La diabetes gestacional incrementa levemente el riesgo tanto en el embarazo,

como en el puerperio. Todos estos factores de riesgo, en especial la obesidad, se ven potenciados por la inmovilización, al igual que en otras poblaciones^{2,10,11}.

Por último la comorbilidad no obstétrica incrementa de forma significativa el riesgo de trombosis en el embarazo y puerperio, por ejemplo la HTA crónica, cardiopatías, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo 1 y 2, neoplasias malignas, enfermedad inflamatoria intestinal, poliartropatías inflamatorias, síndrome nefrótico, el uso de drogas endovenosas y cirugías concomitantes^{9,12}.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DURANTE EL EMBARAZO Y PUERPERIO

Debido al aumento de riesgo de TVP/TEP en el embarazo y puerperio, así como a patologías obstétricas concomitantes, distintas guías internacionales¹²⁻¹⁶ sugieren la búsqueda activa de factores de riesgo al inicio del control prenatal, así como ante cualquier hospitalización y en el período periparto.

No existe acuerdo en la forma de estratificar el riesgo, sin embargo en términos generales se pueden considerar como de muy alto riesgo aquellas pacientes con antecedente de TVP o TEP previos múltiples, y con antecedente de TVP o TEP en trombofilias hereditarias de alto riesgo (Tabla 4) o síndrome antifosfolípidos. Pacientes con trombofilia de alto riesgo o síndrome antifosfolípidos sin historia de TVP, con síndrome de hiperestimulación ovárica, trombofilias de bajo riesgo con antecedente de TVP, y antecedente de TVP en otro contexto, sin trombofilias, se consideran de riesgo alto.

Se consideran de riesgo intermedio las pacientes con comorbilidad médica relevante ya mencionada. Algunas guías también consideran de riesgo intermedio pacientes que tengan 4 o más factores de riesgo durante el embarazo y 2 o más durante el puerperio. Se consideran de riesgo bajo las embarazadas que no cumplen ninguno de estos criterios (Tabla 5)¹²⁻¹⁴.

INDICACIÓN DE TROMBOPROFILAXIS¹²⁻¹⁶

Pacientes con antecedente de TVP o TEP previos múltiples con o sin otros factores de riesgo, deben recibir dosis terapéutica de HBPM durante el embarazo y puerperio (Tabla 6). Probablemente estas pacientes se encontrarán con fármacos anticoagulantes (TACO), tratamiento que debe cambiarse por heparina de bajo peso molecular (HBPM) apenas se diagnostique el embarazo, y que puede reiniciarse en el puerperio.

Pacientes con TVP previo único en trombofilias de alto riesgo o con síndrome antifosfolípidos deben recibir dosis terapéuticas de HBPM en el embarazo y durante el puerperio por al menos 6 semanas, pudiendo cambiarse a TACO durante el puerperio. Pacientes con trombofilias de alto riesgo o síndrome antifosfolípidos sin antecedente TVP, deben recibir dosis profilácticas de HBPM durante el embarazo y el puerperio por 6 semanas.

Pacientes con antecedente de TVP único en trombofilias de bajo riesgo deben recibir HBPM en dosis profiláctica durante el embarazo y durante el puerperio por 6 semanas. Aquellas con trombofilias de bajo riesgo sin antecedente de TVP sólo deben recibir profilaxis en

Tabla 4. Riesgo de trombosis según tipo de trombofilia hereditaria¹²⁻¹⁶

Alto riesgo	Bajo riesgo
Déficit antitrombina III	Factor V de Leiden heterocigoto
Factor V de Leiden homocigoto	Mutación gen protrombina heterocigoto
Mutación gen protrombina homocigoto	Déficit Proteína C
Mutaciones heterocigotas combinadas	Déficit Proteína S

Tabla 5. Categorías de riesgo de trombosis en embarazo

Riesgo muy alto	Riesgo alto	Riesgo intermedio
TVP o TEP múltiples	TVP previa en trombofilia de bajo riesgo	Comorbilidad médica relevante
TVP o TEP único en trombofilia de alto riesgo	Trombofilia de alto riesgo sin TVP o TEP	Cirugía mayor
TVP o TEP único en síndrome antifosfolípidos	Síndrome antifosfolípido con TVP o TEP	4 o más FR en embarazo y 2 o más FR en puerperio
	Síndrome de hiperestimulación ovárica	
	Antecedente de TVP sin trombofilia	

Tabla 6. Indicación de tromboprofilaxis en trombofilias

Con antecedente de TVP/TEP	Embarazo	Puerperio
Trombofilia de alto riesgo	Dosis terapéutica	Dosis terapéutica por 6 semanas
SAAF	Dosis terapéutica	Dosis terapéutica por 6 semanas
Trombofilia de bajo riesgo	Dosis profiláctica	Dosis profiláctica por 6 semanas
Sin antecedente de TVP/TEP	Embarazo	Puerperio
Trombofilia de alto riesgo	Dosis profiláctica	Dosis profiláctica por 6 semanas
SAAF	Dosis profiláctica	Dosis profiláctica por 6 semanas
Trombofilia de bajo riesgo	Vigilancia	Dosis profiláctica durante hospitalización si asocia otros FR

el puerperio con HBPM si asocia otros factores de riesgo, como antecedente familiar directo con TVP.

Pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica asociado a la inducción de la ovulación deben recibir tromboprofilaxis sólo durante el primer trimestre de embarazo.

En pacientes consideradas de riesgo intermedio se debe analizar caso a caso la indicación de tromboprofilaxis con HBPM, ya que existe mayor variación en el manejo descrito en distintas guías. Algunas sugieren el uso de HBPM a partir de las 28 semanas o si requieren hospitalización, en especial si se asocia reposo absoluto (amenaza de parto prematuro, cirugía, etc.) tanto durante el embarazo, como en el puerperio.

En pacientes de bajo riesgo que requieran hospitalización se debe realizar tromboprofilaxis no farmacológica, considerando movilización precoz, evitar deshidratación y uso de medias antiembólicas, tanto en el embarazo, como en el puerperio.

La tromboprofilaxis farmacológica durante el embarazo debe realizarse de preferencia con HBPM y en casos que ésta no esté disponible, con heparina no fraccionada. Las heparinas no cruzan la placenta ni son secretadas durante la lactancia y en general se prefieren las de bajo peso molecular por una menor frecuencia de complicaciones, como trombocitopenia inducida por heparina, sangrado significativo, reacciones alérgicas y osteopenia, que se producen en menos de 1% de pacientes^{14,15}. Por su parte los antagonistas de vitamina K, como warfarina, son teratogénicos, produciendo embriopatía y complicaciones en el tercer trimestre del embarazo como hemorragia fetal y defectos del sistema nervioso central, por lo que están contraindicados.

DOSIS DE HEPARINAS

La dosis de heparinas varía dependiendo de la indicación de tromboprofilaxis o tratamiento y del peso de la paciente. La dosis profiláctica de enoxaparina (Clexane®) corresponde a 0,5 mg/kg/día o 40 mg/día subcutánea (sc)

en una dosis y de heparina no fraccionada desde 5.000 a 7.500 unidades cada 12 horas sc. La dosis terapéutica corresponde para enoxaparina a 1 mg/kg cada 12 horas sc y a heparina no fraccionada a 150-200 U/kg cada 12 horas sc o a la infusión endovenosa en bolo de 80 U/kg (máximo 5.000 unidades) y luego 18 U/kg/hora, ajustando según TTPK. Se habla de dosis intermedia, a la correspondiente al 75% de la dosis de tratamiento, que puede estar indicada para profilaxis en pacientes de alto riesgo^{12,15,16}.

SUSPENSIÓN DE TROMBOPROFILAXIS PREVIO AL PARTO

La tromboprofilaxis con heparinas debe suspenderse al inicio del trabajo de parto, considerando que al menos deben transcurrir 12 horas después de la última dosis de HBPM para indicar analgesia neuraxial. En el caso de heparina no fraccionada no existe contraindicación de la analgesia neuraxial cuando se utilizan dosis menor o igual a 10.000 unidades al día. En pacientes con indicación de HBPM en dosis terapéuticas ésta debe suspenderse al menos 24 horas antes de la anestesia, y en el caso de heparina no fraccionada en dosis terapéutica el margen debe ser de al menos 6 horas. Deben aplicarse los mismos criterios en el caso de cesárea electiva^{12,15}.

Pueden reiniciarse heparinas de bajo peso molecular 6 horas posparto vaginal y 12 horas poscesárea, y no deben indicarse si se mantiene instalado catéter epidural, o si ha existido metrorragia posparto, hasta que esta situación se haya controlado¹⁵.

DIAGNÓSTICO DE TVP/TEP

Los síntomas y signos de trombosis venosa profunda de extremidades inferiores y de TEP tienen baja especificidad y sensibilidad, e incluso pueden confundirse con síntomas propios de un embarazo normal, por lo que el alto índice de

sospecha en pacientes con factores de riesgo es fundamental¹⁷. Los síntomas clásicos de TVP de extremidades inferiores son el dolor y aumento de volumen de la extremidad, al examen físico se objetiva edema y en algunos casos cianosis o palidez de la extremidad. El TEP se debe sospechar en toda embarazada con factores de riesgo que presente disnea súbita, dolor pleurítico o hemoptisis, así como también en pacientes con brusco compromiso de conciencia o hemodinámico. Otros síntomas más sutiles son la taquipnea, taquicardia, con o sin crépitos a la auscultación pulmonar.

Ante la sospecha clínica de TVP debe solicitarse como examen de primera línea una ecografía doppler venosa de ambas extremidades inferiores, la cual puede repetirse en 3 a 7 días si resulta negativa y existe alta sospecha clínica^{15,16,18}. Ante la sospecha de TEP debe solicitarse un angio TAC de tórax^{15,16,18}. En pacientes estables, en que la sospecha clínica sea baja y con el fin de descartar otras patologías de similar cuadro clínico se recomienda realizar un electrocardiograma y radiografía de tórax previamente. En toda paciente con TEP confirmado y estable debe solicitarse una ecografía doppler de extremidades inferiores, independiente de si existe sospecha clínica de TVP¹⁸.

MANEJO DE TVP/TEP CONFIRMADOS

Ante la confirmación de TEP, la paciente debe ser manejada en una unidad médica de mayor complejidad. A la

espera del traslado debe iniciarse tratamiento con heparina de bajo peso molecular como enoxaparina (Clexane®) 1 mg/kg cada 12 horas subcutáneo, y en caso de que no esté disponible, heparina no fraccionada en dosis de 150-200 U/kg cada 12 horas subcutánea. En pacientes con TEP masivo o con compromiso hemodinámico es de elección la heparina no fraccionada endovenosa, con un bolo de 80 U/kg y luego a 18 U/kg/hora, ajustando según niveles de TTPK^{15,18}. En pacientes con TVP confirmada, el tratamiento de elección son las HBPM en la misma dosis que indicada para TEP.

Se debe considerar la indicación de filtro de vena cava en pacientes con TVP que se produce 2-4 semanas previo al parto, por la necesidad de suspender el tratamiento con heparinas periparto y el riesgo de TEP de no tratarla, en pacientes con historia de eventos tromboembólicos recurrentes a pesar de anticoagulación adecuada y en aquellas con contraindicación de anticoagulación^{15,18}.

La duración del tratamiento en el caso de TVP o TEP durante el embarazo debe ser por todo el embarazo y 6 semanas posparto, o al menos al completar 3 meses de tratamiento si el evento se produjo al final del embarazo o durante el puerperio¹⁸. Se recomienda el paso de HBPM a anticoagulante oral (acenocumarol) durante la hospitalización, a contar del quinto día posparto o más en pacientes con alto riesgo de hemorragia¹⁸, considerando que los antagonistas de vitamina K son seguros durante la lactancia^{15,16,18}.

BIBLIOGRAFÍA

1. FURIE B. Mechanism of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359: 938-49.
2. GUIMICHEVA B. The Prevention of pregnancy-related venous thromboembolism. *British Journal of Haematology* 2015; 168: 163-74.
3. CARSON JL. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326(19): 1240-5.
4. VIRKUS RA. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106(2): 304-9.
5. SULTAN AA. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012; 156(3): 366-73.
6. DONOSO E. El cambio del perfil epidemiológico de la mortalidad materna en Chile dificultará el cumplimiento del 5º objetivo del Milenio. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1253-62.
7. BAGOT CN. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008; 143(2): 180-90.
8. VIRKUS RA. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106(2): 304-9.
9. JAMES A. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(5): 1311-5.
10. JACOBSEN AF. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008; 905-12.
11. JAMES A. Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* FALTA AÑO; 29: 326-331.
12. RCOG Green Top Guideline No.37a. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium, 2015.
13. Guía Perinatal, Ministerio de Salud, Chile, 2015.
14. GREER I. Low molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106(2): 401-7.
15. ACOG Practice Bulletin. Thromboembolism in pregnancy. No 123, September 2011.
16. SOCG Clinical Practice Guideline. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. No 308, June 2014.
17. GRAY C. Thromboembolic disorders in obstetrics. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 26 (2012) 53-64.
18. RCOG Green Top Guideline No.37b. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management, 2015.