

# Patología trombótica relacionada con la gestación: profilaxis y tratamiento

A. SANTAMARÍA ORTIZ

Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

## Introducción

La gestación es un “estado adquirido” de riesgo de trombosis<sup>1-6</sup>. El riesgo de trombosis es hasta cinco o seis veces superior si se asocia a trombofilia<sup>3</sup>. Teniendo en cuenta, que en el Reino Unido y EE UU se dan unos 50 casos al día, podemos asegurar que estamos ante un problema serio<sup>4</sup>. Por ello, se ha avanzado en el conocimiento de la incidencia, fisiopatología, prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y arterial. La mayoría de las recomendaciones se basan en guías clínicas que revisan todos los estudios realizados, y establecen las mejores opciones terapéuticas<sup>6</sup>. Dadas las características del embarazo y, en general, por problemas éticos, estas recomendaciones se basan en extrapolaciones de población no embarazada, estudios observacionales y opiniones de expertos<sup>1-9</sup>.

Uno de los grandes avances en la medicina obstétrica, y que ha irrumpido en el mundo de la hematología, es la posible implicación de la trombofilia en el desarrollo de las complicaciones vasculares gestacionales<sup>7,8-14</sup>. Estas complicaciones incluyen la preeclampsia/eclampsia, retraso de crecimiento intraútero, *abruptio placentae* y pérdidas fetales. Las complicaciones vasculares gestacionales (o complicaciones obstétricas asociadas a trombosis) se podrían considerar como parte de la patología trombótica del embarazo. Si la presencia de trombofilia se asocia a estas complicaciones o es la causa de ellas, es motivo de controversia<sup>10</sup>. Y, sin duda, una de las preguntas que deberemos responder en el futuro es si las complicaciones vasculares gestacionales son otra de las caras de la enfermedad cardiovascular.

## Enfermedad tromboembólica venosa y gestación

La incidencia de enfermedad tromboembólica en la gestación se estima entre 0,76 y 1,72 por 1.000 embarazos, que es aproximadamente cuatro veces superior a la población no gestante. Un metaanálisis ha demostrado que dos tercios de los casos se producen durante el periodo anteparto, y el riesgo se distribuye por igual durante los tres trimestres. Sin embargo, en el periodo posparto se presentan la mayoría de los episodios de tromboembolismo pulmonar<sup>4</sup>.

La embolia pulmonar es la primera causa de mortalidad materna en el mundo desarrollado. La incidencia es de 1,1-1,5 muertes por cada 100.000 partos en Estados Unidos y Europa. En la mayoría de los casos, estas muertes podrían estar relacionadas con el retraso en el diagnóstico, tardío o inadecuado tratamiento o trombopprofilaxis<sup>4</sup>.

## Factores de riesgo de tromboembolismo venoso durante la gestación

### Variaciones fisiológicas durante la gestación

Durante el embarazo se produce un estado de hipercoagulabilidad. Se produce un aumento de generación de fibrina y una disminución de la actividad fibrinolítica. Los factores de la coagulación, como los factores II, VII, VIII y X aumentan, mientras que la proteína S libre disminuye, y también aumenta la resistencia a la proteína C activada, el TAFI y el PAI-1, entre otros (Tabla 1). Se produce una activación de la hemostasia con un aumento de los marcadores de la activación de la coagulación, como el fragmento de la protrombina F1+2 y el dímero D<sup>15</sup>.

Otra situación mecánica que aumenta el riesgo de trombosis es la reducción hasta en un 50% del flujo sanguíneo en las piernas alrededor de la semana 25-29, y que dura hasta 6 semanas posparto.

### Otros factores de riesgo adicionales

Entre ellos se encuentran la diabetes, el lupus eritematoso sistémico, los embarazos múltiples, edad superior a 35 años, la obesidad, enfermedades cardíacas, la raza negra y las cesáreas (sobre todo las no electivas)<sup>4,15</sup>.

Tabla 1. Riesgo de CVG asociado a la presencia de trombofilia según registro TREATS (x)

Complicaciones vasculares gestacionales	OR (IC 95%)
<i>Abruptio placentae</i>	3,26 (2,10-5,06)
Preeclampsia	1,91 (1,60-2,28)
Pérdida fetal antes de la semana gestacional 24	2,22 (1,70-2,91)
Pérdida fetal tras la semana gestacional 24	2,31 (1,66-3,21)
Retraso de crecimiento intraútero	2 (1,49-3,40)

Tabla 2. Prevalencia de trombofilia y riesgo asociado de trombosis en población europea

Trombofilia	Prevalencia (%)	OR
<b>Factor V Leiden</b>		
Heterocigosis	2,0-7,0	9
Homocigosis	0,2-0,5	34
<b>Mutación de la PT20210A</b>		
Heterocigosis	2,0	7
Homocigosis	Baja	26
<b>Déficit de antitrombina</b>		
Déficit de proteína C	< 0,1-0,6	5
Déficit de proteína S	0,2-0,3	5
Déficit de proteína S	< 0,1-0,2	3

Es muy importante conocer si existen antecedentes personales de tromboembolismo venoso relacionados o no con gestaciones previas, si existen antecedentes familiares de tromboembolismo y, por tanto, si se conoce la existencia de trombofilia conocida.

### Trombofilia y gestación

Existen diferentes estudios que establecen el riesgo y prevalencia de la presencia de factores trombofílicos y trombosis durante la gestación<sup>1-8</sup>. En la Tabla 1 se puede observar el riesgo asociado a trombosis, según un estudio TREATS<sup>3</sup>. En la Tabla 2 se establece la prevalencia estimada de trombofilia y el riesgo de tromboembolismo asociado durante el embarazo en la población europea<sup>4</sup>.

Los datos sugieren que hasta el 50% de las mujeres embarazadas con tromboembolismo venoso están asociadas a algún tipo de trombofilia, tanto adquirida como hereditaria<sup>3,4,13</sup>.

Sin embargo, sólo el 0,1% de los embarazos presentan tromboembolismo venoso; por ello, el cribaje de trombofilia en todas las embarazadas no sería rentable<sup>3,4</sup>. Asumiendo que la razón 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 déficit combinados<sup>3-5</sup>.

Los datos relativos a 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<sup>4</sup>.

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 cinco veces el riesgo de trombosis venosa, aunque no existen estudios sobre el riesgo asociado a embarazo<sup>17</sup>.

### ¿Cuándo realizar el estudio de trombofilia?

Sólo se recomienda realizar este estudio al final del embarazo si la mujer ha presentado un episodio de tromboembolismo venoso. Se debe realizar al menos 4 semanas después de haber parado el tratamiento anticoagulante oral y, en el caso de las heparinas de bajo peso molecular, que hayan pasado al menos 24 horas de la última dosis; y en todos los casos realizarlo a los 3 meses del parto.

### ¿Qué incluir en el estudio de trombofilia?

En general, existe lo que se llama el estudio de trombofilia “básico”, que incluye :

- **El estudio plasmático:** la antitrombina funcional, la proteína C, la proteína S libre, funcional y antigénica, el anticoagulante lúpico, los antifosfolípidos como los anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM y el fibrinógeno funcional.
- **El estudio genético:** la mutación factor V Leiden y la mutación de la protrombina PT20210A.

Otros factores que se pueden estudiar pero cuya implicación como factores de riesgo de trombosis presentan cierta controversia, o simplemente requieren laboratorios especializados para su realización, son: el polimorfismo 46 C/T del F12, el factor VIIIc elevado, la mutación antitrombina Cambridge, el TAFI tanto antigénico como funcional, la proteína Z y la mutación en homocigosis de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR).

### Profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en la gestación

Los fármacos disponibles para la prevención y tratamiento de la ETEV y el tromboembolismo arterial incluyen la heparina y compuestos afines (heparina no fraccionada –HNF–, heparinas de bajo peso molecular –HBPM– y heparinoides), derivados de la cumarina y aspirina<sup>3,4</sup>.

### Tratamiento de la ETEV durante la gestación

La heparina y compuestos afines (HNF y HBPM) son los anticoagulantes de elección durante el embarazo, tanto en la fase aguda como en la profilaxis o tratamientos a medio-largo plazo, ya que no atraviesan la barrera placentaria y son seguros para el feto.

Existen diferentes recomendaciones en función de la ACCP<sup>6,8</sup> (American College of Chest Physicians), el BCSH (British Committee for Standards in Haematology), la RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologist) y la SIGN (Scottish Intercolle-

giate Guidelines Network), que utilizan diferentes niveles de evidencia en función del tipo de estudios realizados, pero en general parece que existe cierto consenso en las pautas<sup>8</sup>.

En concreto, se recomienda iniciar con HBPM a dosis terapéuticas, bien a dosis diarias o cada 12 horas en función del tipo de heparina y, si es posible, efectuar niveles de anti-factor Xa a las 4-6 horas de haberse inyectado la dosis de HBPM y ajustar la dosis de HBPM para alcanzar unos niveles de anti-factor Xa de 0,4-1 UI/mL (en función del laboratorio). En cuanto a la duración, debe ser al menos de 6 meses en total, y siempre realizar tratamiento a dosis terapéuticas hasta al menos 6-12 semanas posparto.

El manejo del parto es otro de los puntos importantes de controversia y de dificultad asistencial en estos casos. Por ello, en dicho manejo, hay que tener en cuenta la semivida de las HBPM y establecer protocolos de actuación, con el objeto de disminuir el efecto anticoagulante durante el parto. En especial, el caso de la anestesia espinal, se sugiere suprimir la dosis de heparina 24 horas antes de la inducción electiva del parto o intervención por cesárea. En el posparto se recomienda reiniciar la HBPM a dosis profilácticas a las 6-12 horas de la intervención. Se mantendrá hasta 24-48 horas sin sangrado, y se iniciarán entonces dosis terapéuticas o paso a anticoagulantes orales, o continuar con profilaxis según indicación. La anticoagulación en el posparto debe administrarse como mínimo durante 3 meses, y un mínimo de 6 meses de tratamiento total del episodio agudo.

### Prevención de ETEV durante la gestación

Existen diferentes situaciones en el caso de la prevención de trombosis en las que no hay consenso, y cuyas recomendaciones varían según las guías clínicas. En la última, de la ACCP, y en la de la RCOG, parece que las recomendaciones son más profarmacológicas frente a la observación<sup>8</sup>.

### Recomendaciones según diferentes situaciones clínicas (basadas en las guías u opiniones de expertos)

1. Gestación en pacientes con antecedentes de trombosis venosa, sin trombofilia.
  - a) ETEV espontánea no relacionada con gestaciones previas.
 

Se recomienda observación o HBPM en el anteparto y durante el puerperio, además de medidas físicas, como medias de compresión.
  - b) ETEV relacionada con gestaciones previas.
2. 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:

#### a) No antecedentes de ETEV

Las recomendaciones más consensuadas son la observación en anteparto y HBPM en el posparto, excepto en las mujeres con déficit de antitrombina. Aunque en la práctica asistencial generalmente se aconsejan medidas farmacológicas profilácticas en función de la trombofilia.

i) **Heterocigotas para el factor V Leiden o mutación de la protrombina PT20210 A, homocigotas T/T del FXII:** se recomienda anticoagulación profiláctica con HBPM en anteparto, y en el puerperio con HBPM.

ii) **Déficit congénito de proteína C y proteína S, homocigosis para la mutación factor V Leiden y PT20210A, dobles heterocigotas o déficits combinados:** profilaxis durante todo el embarazo con HBPM a dosis intermedias o profilácticas de alto riesgo y en el puerperio.

iii) **Déficits congénitos de proteína S funcional o presencia de títulos bajos de anticuerpos antifosfolípido:** profilaxis durante el último trimestre y el puerperio, con HBPM profiláctica a dosis de alto riesgo.

#### b) Antecedentes de ETEV

i) **Déficits congénitos de proteína S, proteína C, mutación factor V Leiden y de la protrombina PT20210A o síndrome antifosfolípido, dobles heterocigotas, homocigotas T/T (46 C/T) del FXII:** anticoagulación a niveles terapéuticos durante todo el embarazo y puerperio con HBPM.

ii) **Síndrome antifosfolípido con antecedentes de pérdidas fetales:** anticoagulación a dosis terapéuticas de HBPM y AAS 100 mg durante el embarazo y 3 meses tras puerperio.

iii) **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.

### Complicaciones vasculares gestacionales relacionadas con trombofilia

Las complicaciones vasculares gestacionales (CVG) relacionadas con trombofilia incluyen: pérdidas fetales, retraso de crecimiento fetal, preeclampsia, *abruptio* y muerte intrauterina. Hasta un 25% de los embarazos acaban en pérdidas fetales. Un 5% de las mujeres presentan dos o más abortos, y entre un 1

y un 2% llegan a presentar tres o más pérdidas fetales. La preeclampsia se presenta hasta en un 5-7% de los embarazos, siendo una de las mayores causas de mortalidad y morbilidad del embarazo, con hasta 50.000-75.000 muertes en todo el mundo. Y en el 0,5% de los embarazos se desarrolla *abruptio placentae*. Estos datos nos dan una idea de la gravedad de esta patología durante la gestación<sup>11-15</sup>.

En los años noventa comenzaron a publicarse los primeros estudios sobre la posible asociación de la trombofilia con las CVG<sup>9</sup>. Aunque no queda claro si la trombofilia en esta patología es asociativa o causal, lo que sí se ha demostrado es el aumento de riesgo de presentar CVG en mujeres con diferentes trombofilias<sup>3</sup>. La placenta es un órgano con circulación de la madre y del hijo. El embarazo depende de una invasión adecuada de los trofoblastos en la vasculatura uterina y del mantenimiento de la circulación uteroplacentaria. Un estado de hipercoagulabilidad, materno o fetal, como la trombofilia materna parece que magnifica la respuesta inflamatoria materna y una activación del factor tisular, las micropartículas y otros factores, que conlleva una insuficiencia maternoplacentaria o una disfunción de los trofoblastos u otras alteraciones que suponen el desarrollo de las GVP<sup>11,12,16</sup>.

En la Tabla 2 se resumen los datos obtenidos en el TREATS study<sup>(3)</sup>. No existen datos en la actualidad sobre el papel del polimorfismo 46 C/T del factor XII.

Se recomienda, por ello, en las mujeres con abortos de repetición, pérdidas fetales en el segundo trimestre, muertes intrauterinas y preeclampsia grave o recurrente, descartar trombofilia.

En base a estos datos, y teniendo en cuenta la fisiopatología placentaria con la aparición de insuficiencia placentaria y depósitos de fibrina, se iniciaron estudios que hacían uso de tratamiento antitrombótico profiláctico con heparina<sup>3,13,14</sup>. Estudios como el LIVENOX<sup>13</sup> han demostrado que las HBPM son efectivas en los abortos de repetición. Otro estudio publicado recientemente con dalteparina<sup>14</sup>, utilizada en las otras CVG, también corrobora los buenos resultados con las HBPM. Sin embargo, no existe consenso en su utilización en la práctica clínica<sup>3</sup>.

En este tipo de pacientes con complicaciones durante el embarazo se recomienda realizar tratamiento, aunque no hay protocolos de actuación basados en la evidencia, por lo que hay varias tendencias, aunque en general se recomienda una actitud activa terapéutica, ya sea tratamiento con aspirina a dosis bajas (100-125 mg/d) y/o con HBPM a dosis profilácticas o terapéuticas. No obstante, faltan estudios bien aleatorizados para confirmar la eficacia de estas medidas terapéuticas en este tipo de complicaciones del embarazo<sup>3,11,14,15</sup>.

## El síndrome antifosfolípido y la gestación

La mujer embarazada con anticuerpos antifosfolípidos (AAF) es una paciente de alto riesgo para presentar este tipo de complicaciones, y la paciente con abortos de repetición debe ser sometida a un estudio para descartar la presencia de AAF antes del embarazo o en las primeras semanas del mismo.

El seguimiento de la paciente embarazada con AAF es problemático, porque hay pocos ensayos clínicos que evalúen diferentes pautas terapéuticas. Con los datos actuales, el tratamiento de elección de mujeres embarazadas con AAF y pérdidas fetales consiste en dosis bajas de aspirina (100-125 mg/d) más heparina, tanto HNF como HBPM. Una mujer embarazada con AAF sin antecedentes de pérdidas fetales, pero con antecedentes de trombosis venosa o arterial, debe ser candidata a tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas, especialmente si estaba recibiendo tratamiento anticoagulante a largo plazo. La mujer con AAF sin antecedentes personales de trombosis ni pérdidas fetales probablemente tiene un alto riesgo de ETEV, y debe ser seguida con cuidadosa vigilancia clínica con controles de AAF y/o profilaxis con HNF o HBPM y aspirina, según protocolo<sup>3,11</sup>.

En resumen, en el caso de trombofilia y complicaciones vasculares gestacionales asociadas a trombosis, se recomienda:

1. Mujeres con trombofilia conocida, incluyendo AAF positivos y antecedentes de pérdidas fetales recurrentes. Profilaxis con HBPM a dosis profilácticas de alto riesgo y AAS 100 mg/día durante la gestación y puerperio.
2. Mujeres con trombofilia conocida y antecedentes de retardo de crecimiento intrauterino, preeclampsia grave o recurrente o *abruptio*. Prevención con HBPM a dosis profilácticas de alto riesgo durante la gestación y el puerperio.
3. Mujeres sin trombofilia conocida y antecedentes de complicaciones obstétricas. Valorar la profilaxis con HBPM a dosis de alto riesgo; y en caso de pérdidas fetales, valorar añadir AAS durante la gestación.

## Gestación y enfermedad tromboembólica arterial (accidente cerebrovascular isquémico)

En un estudio en el que se incluyeron 1.408.015 partos, se observó que el riesgo de presentar accidente cerebrovascular isquémico (ACV)/100.000 partos era de 13,1 (IC 95%: 11,2-15,0), y existe un alto riesgo de recidiva. La asociación a trombofilia también aumenta el riesgo de tromboembolismo arterial. En caso de ACV relacionado con embarazos previos con o sin trombofilia conocida, en principio se recomienda profilaxis con AAS, y valorar, según casos y gra-

vedad y/o recurrencias de ETE arterial, la posibilidad de trombofilaxia con HBPM. En mujeres con ACV no relacionados con gestación sin trombofilia conocida, valorar AAS; y si factores de riesgo cardiovascular, como historia familiar o HTA, etc., valorar HBPM a dosis profilácticas de alto riesgo<sup>17</sup>.

## Bibliografía

- Helt J, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143: 697-706.
- Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, López L, Lecumberri R, Gutiérrez R, Monreal M, for the RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007; 97: 186-90.
- Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GDO, Clark P, Greaves M, Walker ID, Langhorne P, Brenkel I, Regan L, Greer IA. 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): 1-100.
- Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359: 2025-33.
- Chunila SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009; 101: 428-38.
- Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 844S-886S.
- 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: 374-80.
- Clark P, Bates SM. North American and British guidelines for antithrombotic therapy: are we reaching consensus? *Thrombosis Research* 2009; 123 (Suppl 2): S111-S123.
- Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9-13.
- Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost* 2007; 5: 276-82.
- Rodger MA. Thrombophilia and placenta-mediated pregnancy complications: from the bench to bedside to policy. *Thrombosis Research* 2009; 123 (Suppl 2): S100-S104.
- Aharon A, Brenner B. Microparticles and placental hemostasis. *Thrombosis Research* 2009; 123 (Suppl 2): S88-S92.
- Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated with enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 693-7.
- Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, Morin F, Demers C, Kahn R, Magee LA, Rodger M. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2008; 7: 58-64.
- Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2006; 95: 401-13.
- Roberts DJ. Placental pathology, a survival guide. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 641-51.
- Tirado I, Soria JM, Mateo J, Oliver A, Souto JC, Santamaria A, Felices R, Borrell M, Fontcuberta J. Association after linkage analysis indicates that homozygosity for the 46C>T polymorphism in the F12 gene is a genetic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2004; 91 (5): 899-904.
- Feske SK. Stroke in pregnancy. *Semin Neurol* 2007; 27 (5): 442-52.